



مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

[11] رقم البراءة: ٣٦٩٣

[45] تاريخ المنح: ١٤٣٢/٠٧/٢٠ هـ

الموافق: ٢٠١١/٠٦/٢٢ م

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

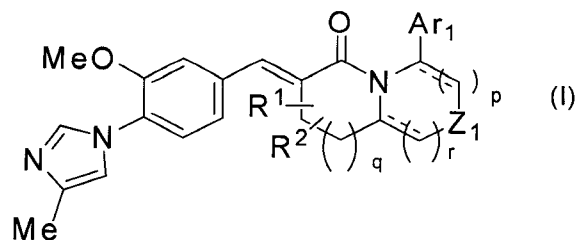
[12] براءة اختراع

[30] بيانات الأسبقية: JP ٣٣٧٩٦٣ - ٢٠٠٥ ٢٤/١١/٢٠٠٥ م [51] التصنيف الدولي (IPC⁸): A61K 31/4178 : C07D 471/04 [56] المراجع: WO ٠٢٠٨١٤٧٥ ١٧/١٠/٢٠٠٢ م JP ٢٠٠٥٣١٥٩٦ ٢٠/١٠/٢٠٠٥ م اسم الفاحص: خالد بن أحمد الحازمي	[72] اسم المخترع: توشيهيكو كانيكو، تاكيو ساساكي، مامورو تاكاشي، كويتشي ايتو، اريكو دوي، نوريتاكا كيتازاوا، هيرواكي هاجيوارا، يو يوشيدا، تاكيهيكو مياجاوا، كوكي كاوانو، تيجي كيمورا [73] مالك البراءة: إيساي آر آند دي منجمنت كو.، ليمتد عنوانه: ٦- ١٠، كويشيكاوا ٤- شوم، بنكيو-كو، طوكيو، اليابان جنسيته: يابانية [74] الوكيل: ناصر علي كدسة [21] رقم الطلب: ٠٦٢٧٠٤٣٢ [22] تاريخ الإبداع: ١٤٢٧/١١/٠١ هـ الموافق: ٢٠٠٦/١١/٢٢ م
--	---

Al، ذرة oxygen، أو مجموعة imino التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل Al؛ و p، q، و r كل منهم يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٢، الذي له تأثير مخفض لإنتاج A□40 و A□42، وبالتحديد تكون مفيدة كعامل وقائي أو علاجي لمرض Alzheimer مثل مرض A□ مثل مرض Alzheimer أو عرض Down.

عدد عناصر الحماية (٣٠)

[54] اسم الاختراع: مركب سيناميد ثنائي دائري
Two cyclic cinnamide compound
[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركب two cyclic cinnamide جديد وبعامل دوائي (pharmaceutical agent) يشتمل على المركب كعموم نشط (active ingredient). يتمثل المركب two cyclic cinnamide في الصيغة العامة (I):



حيث - - - - - يمثل رابطة فردية أو رابطة ثنائية؛

Ar1 يمثل مجموعة phenyl أو مجموعة pyridinyl

التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل؛ R1 و R2 كل

منهما يمثل مجموعة

C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl، إلخ؛ Z1 يمثل

مجموعة methylene أو مجموعة vinylene، التي قد

تستبدل مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من مجموعة البديل

مركب سيناميد ثنائي دائري

Two Cyclic Cinnamide Compound

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركب two cyclic cinnamide ويعامل دوائي (pharmaceutical agent) يشتمل على المركب كمقوم نشط (active ingredient). بالتحديد، يتعلق الاختراع الحالي بمركب nonpeptidic two cyclic cinnamide وبمشتط إنتاج مادة نشوانية- بيتا (amyloid- β) (يشار إليها هنا لاحقاً $A\beta$) الذي يشتمل على المركب كمقوم نشط (active ingredient) والذي يكون مؤثراً بصورة خاصة لمعالجة مرض تحلل عصبي بسبب $A\beta$ مثل مرض Alzheimer أو عرض Down.

إن مرض Alzheimer هو مرض يتميز بتحلل وفقد في الخلايا العصبية وأيضاً بتكوين طبقات تصلب عند الشيخوخة وتغير ليفي عصبي. في الوقت الحالي، تتقيد معالجة مرض Alzheimer بعلاجات للأعراض المرضية باستخدام عامل يحسن العرض المرضي متمثل بمشتط acetylcholinesterase، ولم يكتشف بعد العلاج الأساسي الذي يمنع تطور المرض. هناك حاجة لإيجاد طريقة للتحكم في سبب بداية الحالات المرضية لتوليد العلاج الأساسي لمرض Alzheimer.

إن البروتينات $A\beta$ التي هي مواد أيض لبروتينات مصدر أولي نشواني (هنا لاحقاً يسمى APP)، يعتبر داخل بدرجة كبيرة في تحلل وفقد الخلايا العصبية بالإضافة إلى ابتداء أعراضه، على سبيل المثال، انظر:

Klein WL, and seven others, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric $A\beta$ ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding National Academy of Science USA 2003, Sep 2; 100(18), p.10417-10422; and Nitsch RM, and sixteen others, Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, May 22; 38, p.547-554.

إن المكونات الرئيسية لبروتين $A\beta$ ، هي $A\beta$ 40 المكونة من ٤٠ amino acid و $A\beta$ 42 التي بها اثنين من amino acids الإضافية عند الطرف-C. تميل $A\beta$ 40 و $A\beta$ 42 إلى التجمع العالي، على سبيل المثال، انظر:

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, 32(18), p.4693-4697,
وتشكلان مكونات رئيسية لطبقات تصلب عند الشيخوخة، على سبيل المثال، انظر:

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, 32(18), p.4693-4697; Glenner GG, and one other, 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), p.885-890; and Masters CL, and five others, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1985, Jun, 82(12), p.4245-4249,
وإضافة لذلك، من المعروف أن طفرات APP وجينات presenelin، الملحوظة في مرض Alzheimer الوراثي، تزيد إنتاج $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ ، على سبيل المثال، انظر:

Gouras GK, and eleven others, Intraneuronal $A\beta_{42}$ accumulation in human brain, *American Journal of Pathology*, 2000, Jan, 156(1), p.15-20; Scheuner D, and twenty 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), p.864-870; and 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), p.32247-32253.

طبقا لذلك، فإن المركب الذي يقلل إنتاج $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ متوقع كمثبط للسيطرة على تطور مرض Alzheimer أولمنع المرض.

تُنتج $A\beta$ عند فصل APP بواسطة β -secretase وجوهرها بواسطة γ -secretase. لهذا السبب، فقد أجريت محاولات لتوليد مثبطات β -secretase و γ -secretase بغرض تقليل إنتاج

A β . إن الكثير من مثبطات secretase هذه المعروفة تماماً هي، على سبيل المثال، peptides ومماثلات peptide مثل L-685,458، على سبيل المثال، انظر:

Shearman MS, and nine others, L-685,458, an Aspartyl Protease Transition State Mimic, Is a Potent Inhibitor of Amyloid β -Protein Precursor γ -Secretase Activity, Biochemistry, 2000, Aug 1, 39(30), p.8698-8704,

و LY-411575، على سبيل المثال، انظر:

Shearman MS, and six others, Catalytic Site-Directed γ -Secretase Complex Inhibitors Do Not Discriminate Pharmacologically between Notch S3 and β -APP Cleavages, Biochemistry, 2003, Jun 24, 42(24), p.7580-7586; Lanz TA, and three others, Studies of A β pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the γ -secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575), The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2004, Apr, 309(1), p.49-55; and Wong GT, and twelve others, Chronic treatment with the γ -secretase inhibitor LY-411,575 inhibits β -amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation, The journal of biological chemistry, 2004, Mar 26, 279(13), p.12876-12882.

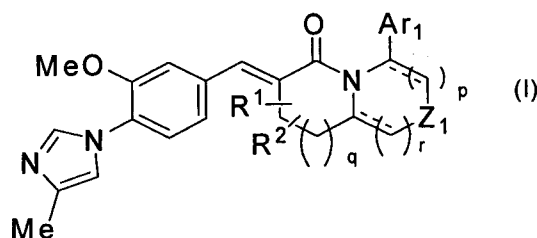
الوصف العام للاختراع

كما هو مذكور أعلاه، فإن المركب الذي يمنع إنتاج A β 40 و A β 42 من APP متوقع كعامل مانع أوعلاجي للأمراض التي تسببها A β المتمثلة بمرض Alzheimer. على أية حال، فإن مركب non-peptidic الذي يمنع إنتاج A β 40 و A β 42 والذي له تأثير طبي ممتاز لم يتم التعرف عليه بعد. طبقاً لذلك، فهناك حاجة لمركب جديد قليل الوزن الجزيئي يثبط إنتاج A β 40 و A β 42.

كنتيجة للدراسات الواسعة، لقد أجرى المخترعون الحاليون دراسات مكثفة واكتشفوا أولاً مركب non-peptidic cinnamide يثبط إنتاج A β 40 و A β 42 من APP واكتشفوا عامل مانع أوعلاجي لمرض بسبب A β ، متمثل بمرض Alzheimer. بذلك أتموا الاختراع الحالي.

بصفة خاصة، يتعلق الاختراع الحالي بما يلي:

(١) مركب متمثل في الصيغة (I):

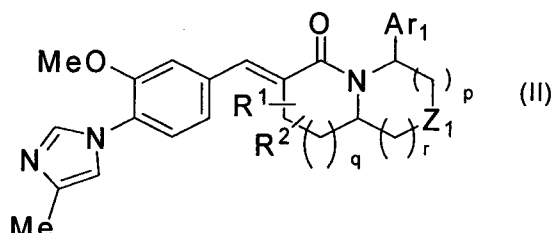


أو ملح salt مقبول صيدلانياً منه،

٥ حيث ---- يمثل رابطة فردية أو رابطة ثنائية؛ Ar_1 يمثل مجموعة phenyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A1 أو مجموعة pyridinyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A1؛ يكون R^1 و R^2 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل مجموعة مختارة من مجموعة البديل A1 التالية؛ Z_1 يمثل مجموعة methylene أو مجموعة vinylene، التي قد تستبدل مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من مجموعة البديل A1، ذرة oxygen، أو مجموعة imino التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A1؛ ويكون p، q، و r متماثلين أو مختلفين ويمثلون عدد صحيح من صفر إلى ٢؛

مجموعة البديل A1: (١) ذرة halogen، (٢) مجموعة hydroxyl، (٣) مجموعة cyano، (٤) مجموعة cycloalkyl C3-8، (٥) مجموعة cycloalkoxy C3-8، (٦) مجموعة C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C3-8 cycloalkyl، مجموعة C1-6 alkoxy، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٧) مجموعة C1-6 alkoxy، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C3-8 cycloalkyl، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٨) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعتين C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، (٩) مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعات C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، (١٠) مجموعة carboxyl، (١١) مجموعة C1-6 alkoxycarbonyl، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة

hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C3-8 cycloalkyl، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy،
 (١٢) مجموعة C1-6 acyl و (١٣) مجموعة C1-6alkylsulfonyl؛
 (٢) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) المحدد أعلاه، حيث يتمثل
 المركب في الصيغة (II):



حيث Ar_1 يمثل مجموعة phenyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة
 البديل A1 أو مجموعة pyridinyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة
 البديل A1؛ يكون R^1 و R^2 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل مجموعة مختارة من مجموعة
 البديل A1 التالية؛ Z_1 يمثل مجموعة methylene أو مجموعة vinylene، التي قد تستبدل مع ١
 أو ٢ من بدائل مختارة من مجموعة البديل A1، ذرة oxygen، أو مجموعة imino التي قد
 تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A1؛ ويكون p، q، و r متماثلين أو مختلفين ويمثلون
 عدد صحيح من صفر إلى ٢؛

مجموعة البديل A1: (١) ذرة halogen، (٢) مجموعة hydroxyl، (٣) مجموعة cyano،
 (٤) مجموعة C3-8 cycloalkyl، (٥) مجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٦) مجموعة C1-
 6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة
 المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة
 C3-8 cycloalkyl، مجموعة C1-6 alkoxy، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٧) مجموعة
 C1-6 alkoxy، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من
 المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة
 C3-8 cycloalkyl، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٨) مجموعة amino التي قد تستبدل مع
 مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعات C1-6alkyl مع ١ إلى ٣
 ذرات halogen، (٩) مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين
 C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعات C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، (١٠)
 مجموعة carboxyl، (١١) مجموعة C1-6 alkoxycarbonyl، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6

alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C3-8 cycloalkyl، مجموعة C3-8 cycloalkoxy، مجموعة C1-6 acyl و (١٣) مجموعة C1-6alkylsulfonyl؛

(٣) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl، وذرة halogen؛ (٤) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (٣) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene التي قد تستبدل مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛

(٥) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl، وذرة halogen؛ و p، q، و r كل منهم يمثل ١؛

(٦) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (٥) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene التي قد تستبدل مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛ و p، q، و r كل منهم يمثل ١؛

(٧) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl، وذرة halogen؛ و p و q كل منهما يمثل ١؛ و r يمثل صفر؛

(٨) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (٧) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، التي قد تستبدل مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛ و p و q كل منهما يمثل ١؛ و r يمثل صفر؛

(٩) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل ذرة oxygen؛ و p، q، و r كل منهم يمثل ١؛

(١٠) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، ذرة halogen، ومجموعة hydroxyl؛ p يمثل ١؛ و q و r كل منهما يمثل صفر؛

٥ (١١) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١٠) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛ p يمثل ١؛ و q و r كل منهما يمثل صفر؛

١٠ (١٢) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، ذرة halogen، ومجموعة hydroxyl؛ p و r كل منهما يمثل ١؛ و q يمثل صفر؛

١٥ (١٣) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١٢) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛ p و r كل منهما يمثل ١، و q يمثل صفر؛

٢٠ (١٤) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، ذرة halogen، ومجموعة hydroxyl؛ p يمثل ١؛ q يمثل ٢؛ و r يمثل صفر؛

(١٥) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١٤) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛ p يمثل ١؛ q يمثل ٢؛ و r يمثل صفر؛

٢٥ (١٦) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل

مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، ذرة halogen، ومجموعة hydroxyl؛
p و r كل منهما يمثل ١، و q يمثل ٢؛

(١٧) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١٦) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛ p و r كل منهما يمثل ١، و q يمثل ٢؛

(١٨) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة vinylene، حيث قد تستبدل مجموعة vinylene مع مجموعة أو مجموعتين C1-6alkyl أو ذرات halogen؛ p يمثل صفر؛ q و r كل منهما يمثل ١؛

(١٩) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١٨)، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة vinylene، حيث قد تستبدل مجموعة vinylene مع مجموعة أو مجموعتين C1-6alkyl؛ p يمثل صفر؛ q و r كل منهما يمثل ١؛

(٢٠) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة vinylene، حيث قد تستبدل مجموعة vinylene مع مجموعة أو مجموعتين C1-6alkyl أو ذرات halogen؛ p و q كل منهما يمثل ١؛ r يمثل صفر؛

(٢١) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (٢٠) المحدد أعلاه، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة vinylene، حيث قد تستبدل مجموعة vinylene مع مجموعة أو مجموعتين C1-6alkyl؛ p و q كل منهما يمثل ١؛ r يمثل صفر؛

(٢٢) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث أن Ar_1 يمثل مجموعة phenyl مستبدلة مع ١ إلى ٣ ذرات halogen؛

(٢٣) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (٢٢) المحدد أعلاه، حيث أن Ar_1 يمثل مجموعة phenyl مستبدلة مع ١ إلى ٣ ذرات fluorine أو ذرات chlorine؛

(٢٤) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (٧) أو (٨) المحدد أعلاه، حيث أن Ar_1 يمثل مجموعة phenyl مستبدلة مع ٢ أو ٣ ذرات halogen؛

(٢٥) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً لأي من (٢)، (٢٢)، (٢٣)، و (٢٤) المحدد أعلاه، حيث أن Ar_1 يمثل مجموعة phenyl مستبدلة مع ذرة fluorine؛

(٢٦) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث يكون R^1 و R^2 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل بديل مختار من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، ذرة halogen، ومجموعة hydroxyl؛
 (٢٧) المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً إلى (١) أو (٢) المحدد أعلاه، حيث ينتقى المركب من المجموعة التالية: ٥

- 1) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9R)-hexahydroindolizin-5-one,
- 2) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9R)-hexahydroindolizin-5-one,
- 3) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9S)-hexahydroindolizin-5-one, ١٠
- 4) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9S)-hexahydroindolizin-5-one,
- 5) (E)-(3R)-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9R)-hexahydroindolizin-5-one, ١٥
- 6) (E)-(3S)-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9S)-hexahydroindolizin-5-one,
- 7) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ٢٠
- 9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ٢٥
- 11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,

- 12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 13) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, 10
- 15) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 16) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, 10
- 17) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 18) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 19) (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, 10
- 20) (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 21) (E)-(5S)-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one, 20
- 22) (E)-(5R)-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one,
- 23) (E)-(5S)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one,
- 24) (E)-(5R)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one, 20

- 25) (Z)-(5S)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one,
- 26) (Z)-(5R)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one,
- 27) (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one, °
- 28) (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one,
- 29) (E)-(6R,9aS)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one, ١٠
- 30) (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one,
- 31) (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one,
- 32) (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one, ١٥
- 33) (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrrolidin-3-one,
- 34) (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one, ٢٠
- 35) methyl (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl]benzoate,
- 36) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hydroxymethylphenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 37) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-cyanophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ٢٥

- 38) (E)-4-{{(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl}} benzoic acid,
- 39) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 40) (E)-4-{{(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl}}-N,N-dimethylbenzamide, °
- 41) (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 42) (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ۱۰
- 43) (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 44) (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 45) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-octahydroquinolizin-4-one, ۱۵
- 46) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-octahydroquinolizin-4-one,
- 47) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one, ۲۰
- 48) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one,
- 49) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,
- 50) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one, ۲۵

- 51) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one,
- 52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one,
- 53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-methoxy-4-(4-methylimidazol-1-yl)benzylidene]-4-phenylhexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one, ٥
- 54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrrolidin-3-one,
- 55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one, ١٠
- 56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 57) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 58) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one, ١٥
- 59) (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 60) (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one, ٢٠
- 61) (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 62) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 63) (E)-(3S,8aS)-3-(3-chlorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one, ٢٥

- 64) (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 65) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 66) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ٥
- 67) (E)-(6S,9aS)-6-(4-chlorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 68) (E)-(6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ١٠
- 69) (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,
- 70) (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,
- 71) (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one, ١٥
- 72) (E)-(6S,8R,9aR)-8-methoxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,
- 73) (E)-(R)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one, ٢٠
- 74) (E)-(S)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,
- 75) (E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,
- 76) (E)-(4S,9aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one, ٢٥

- 77) (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,
- 78) (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,
- 79) (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,7,9a-hexahydroquinolizin-4-one, ٥
- 80) (E)-(4R,9aR)-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,
- 81) (E)-(4S,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, ١٠
- 82) (E)-(4S,9aR)-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,
- 83) (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,
- 84) (E)-(6R,7S,9aR)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one, ١٥
- 85) (E)-(6S,7R,9aS)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,
- 86) (E)-(6R,7R,9aR)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one, ٢٠
- 87) (E)-(6S,7S,9aS)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,
- 88) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,
- 89) (3S,8aS)-6-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-3-(2,4,6-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one, ٢٥

- 90) (6S,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one,
- 91) (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one,
- 92) (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one, ۵
- 93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 94) (4R,9aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one, ۱۰
- 95) (4R,9aS)-4-(3,4-difluorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,
- 96) (4R,9aS)-4-(4-chlorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,
- 97) methyl (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate, ۱۵
- 98) methyl (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate, ۲۰
- 99) methyl (4R,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate,
- 100) methyl (4S,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate, ۲۵

- 101) (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,
- 102) (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,
- 103) (4S,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, ٥
- 104) (4R,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,
- 105) (4S,9aR)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, ١٠
- 106) (4R,9aS)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,
- 107) (4R,9aR)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,
- 108) (4S,9aS)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, ١٥
- 109) (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-methyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,
- 110) (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-methyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, ٢٠
- 111) (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-propyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, ٢٥

112) (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-propyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,

113) (4R*,9aS*)-2-acetyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, ٥

114) (4R*,9aS*)-2-methanesulfonyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,

و

115) (4R*,9aS*)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylic acid dimethylamide;

١٠

(٢٨) عامل دوائي يشتمل على المركب أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً لأي من (١) إلى (٢٧) المحدد أعلاه كمقوم نشط.

(٢٩) العامل الدوائي طبقاً إلى (٢٨) المحدد أعلاه، الذي هو عامل وقائي أو علاجي لمرض تسببه مادة نشوانية-β؛ و

١٥

(٣٠) العامل الدوائي طبقاً إلى (٢٩) المحدد أعلاه، حيث يكون المرض الذي تسببه مادة نشوانية-β هو مرض Alzheimer، عته الشيخوخة، عرض Down، أو الداء النشواني.

الوصف التفصيلي

إن معاني الرموز، المصطلحات، إلخ، المستخدمة في الموصفة الحالية ستوضح، وسيوصف أدناه بالتفصيل الاختراع الحالي.

٢٠

في الموصفة الحالية، فإن صيغة بنائية لمركب قد تمثل isomer معين لأجل الملاءمة. على أية حال، يتضمن الاختراع الحالي كل isomers وخططات isomer مثل isomers هندسية التي يمكن أن تكون متولدة من بناء المركب، isomers بصرية معتمدة على carbon غير متماثل، isomers فراغية، و tautomers. لا يقتصر الاختراع الحالي على وصف الصيغة الكيميائية لأجل الملاءمة، وقد يتضمن أي واحد من isomers أو خططات من ذلك. طبقاً لذلك، قد يكون لمركب الاختراع الحالي ذرة carbon غير متماثلة في الجزيء، ويوجد كمركب نشط

٢٥

بصرياً أو racemate، ويتضمن الاختراع الحالي كل من المركب النشط بصرياً و racemate بدون قيود. على الرغم من أن الأشكال متعددة الشكل المتبلورة للمركب قد تكون موجودة، فإن المركب غير قاصر عليها وقد يكون موجوداً كشكل بلورة مفردة أو خليط من أشكال بلورة مفردة. يمكن أن يكون المركب هو anhydride أو hydrate.

يشير المصطلح "مرض يسببه A β " 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 A β 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), p.4693-4697; Glenner GG, and one other, 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), p.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), p.4245-4249; Gouras GK, and eleven others, Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain, American journal of pathology, 2000, Jan, 156(1), p.15-20; Scheuner D, and twenty 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), p.864-870; and 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), p.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), p.851-856,

العتة الأمامي الصدغي، انظر، على سبيل المثال:

Evin G, and eleven others, Alternative transcripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia, Neuroreport, 2002, Apr 16, 13(5), p.719-723,

مرض Pick، انظر، على سبيل المثال: ١٠

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:

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), p.93-95; and 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), p.271-273,

الاعتلال الوعائي النشواني المخي، انظر، على سبيل المثال: ٢٠

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), p.307-314; Barelli H, and fifteen 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, 1997, Oct, 3(10), p.695-707; Calhoun ME, and ten others, Neuronal overexpression

٢٥

- of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid, Proceeding National Academy of Science USA, 1999, Nov 23, 96(24), p.14088-14093; and Dermaut B, and ten others, Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's Disease due to a novel presenilin-1 mutation, Brain, 2001, Dec, 124(12), p.2383-2392, ٥
- النزيف المخي الوراثي مع تكوين وترسيب نشواني (من نوع Dutch)، انظر، على سبيل المثال: Cras 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), p.253-260; Herzig MC, and fourteen others, A β is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Nature Neuroscience, 2004, Sep, 7(9), p.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), p.5991-5994; and 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), p.1124-1126, ١٥
- 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), p.55-58, ٢٠
- 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), p.398-406; Morgan D, and fourteen others, A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease, Nature, 2000 Dec 21-28, 408(6815), p.982-985; and 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), p.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), p.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), p.1610-1615; and 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), p.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), p.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), p.141-51; and Reynolds WF, and six others, Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease, Experimental Neurology, 1999, Jan, 155(1), p.31-41, إصابة رضوية للرأس، تلف دماغي، انظر، على سبيل المثال:

Smith DH, and four others, Protein accumulation in traumatic brain injury, NeuroMolecular Medicine, 2003, 4(1-2), p.59-72,

العمّة 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: ٥

Kirkitadze MD, and two others, 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), p.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), p.5389-5396; and Mann DM, and one other, 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), p.68-75, ١٥

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), p.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), p.49-58; Masliah E, and six others, 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), ٢٥

p.253-260; and Primavera J, and four others, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, Journal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1(3), p.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), p.117-122; and 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), p. 365-373,

العته الأمامي الصدغي والشلل الرعاش المتصل 17 (FTDP-17) chromosome، 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), p.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), p.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), p.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), p.633-635; Hamilton RL, and one other, Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica*, 2004, Jun, 107(6), p.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), p.2281-2286,

١٠ 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), p.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), p.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, p.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, p.149; and 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, p.162-168,

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

الشلل المتمازي 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), p.253-260; and Primavera J, and four others, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, Journal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1(3), p.183-193,

النزيف المخي، انظر، على سبيل المثال: ١٥

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), p.164-78; and Lowenson JD, and two others, Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair, Trends in cardiovascular medicine, 1994, 4(1), p.3-8,

التشنج، انظر، على سبيل المثال: ٢٠

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), p.2467-2474,

الخلل الإدراكي البسيط، انظر، على سبيل المثال: ٢٥

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), p.591-601; and Assini A, and fourteen others, Plasma levels of amyloid β -protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment, *Neurology*, 2004, Sep 14, 63(5), p.828-831,

التصلب 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, *Circulation Research*, 2002, Jun 14, 90(11), p.1197-1204,

إلخ.

تشير "مجموعة C1-6alkyl" المستخدمة هنا إلى مجموعة alkyl خطية أو متفرعة لها ١ إلى ٦ ذرات carbon. إن أمثلة مفضلة على المجموعة تتضمن مجموعات alkyl خطية أو متفرعة مثل مجموعة methyl، مجموعة ethyl، مجموعة n-propyl، مجموعة iso-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-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.

تشير "مجموعة C1-6 acyl" إلى مجموعة alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات carbon التي فيها تستبدل ذرة hydrogen واحدة مع مجموعة carbonyl. إن أمثلة مفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة acetyl، مجموعة propionyl، ومجموعة butyryl.

تشير "ذرة halogen" إلى ذرة fluorine، ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine، إلخ، وتفضل ذرة fluorine، ذرة chlorine، أو ذرة bromine.

تشير "مجموعة C3-8 cycloalkyl" إلى مجموعة alkyl دائري لها ٣ إلى ٨ ذرات carbon. إن أمثلة مفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة cyclopropyl، مجموعة cyclobutyl، مجموعة cyclopentyl، مجموعة cyclohexyl، مجموعة cycloheptyl، ومجموعة cyclooctyl.

تشير "مجموعة C3-8 cycloalkoxy" إلى مجموعة alkyl دائرية لها ٣ إلى ٨ ذرات carbon التي فيها تستبدل ذرة hydrogen واحدة مع ذرة oxygen. إن أمثلة مفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة cyclopropoxy، مجموعة cyclobutoxy، مجموعة cyclopentoxy، مجموعة cyclohexoxy، مجموعة cycloheptyloxy، ومجموعة cyclooctyloxy. ٥

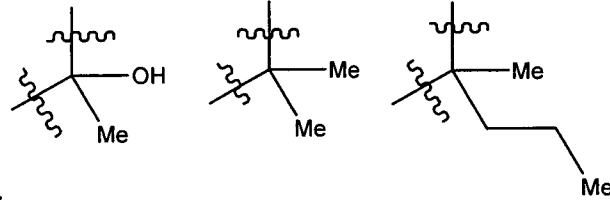
تشير "مجموعة C1-6 alkoxy" إلى مجموعة alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات carbon التي فيها تستبدل ذرة hydrogen مع ذرة oxygen. إن أمثلة مفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة methoxy، مجموعة ethoxy، مجموعة n-propoxy، مجموعة i-propoxy، مجموعة n-butoxy، مجموعة i-butoxy، مجموعة sec-butoxy، مجموعة tert-butoxy، مجموعة n-pentoxy، 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. ١٠

تشير "مجموعة C1-6 alkoxy carbonyl" إلى مجموعة معروفة بأنها ester التي فيها ترتبط مجموعة carbonyl مع مجموعة C1-6 alkoxy. إن أمثلة مفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة methoxycarbonyl، مجموعة ethoxycarbonyl، مجموعة n-propoxycarbonyl، مجموعة i-propoxycarbonyl، مجموعة n-butoxycarbonyl، مجموعة i-butoxycarbonyl، مجموعة n-pentoxycarbonyl، ومجموعة n-hexoxycarbonyl. ٢٠

تشير "مجموعة C1-6 alkylsulfonyl" إلى مجموعة alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات carbon التي فيها تستبدل ذرة hydrogen واحدة مع ذرة sulfur. إن أمثلة مفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة methylsulfonyl، مجموعة ethylsulfonyl، مجموعة n-propylsulfonyl، مجموعة i-propylsulfonyl، مجموعة n-butylsulfonyl، مجموعة i-butylsulfonyl، مجموعة n-pentylsulfonyl، مجموعة i-pentylsulfonyl، مجموعة tertially butylsulfonyl. ٢٥

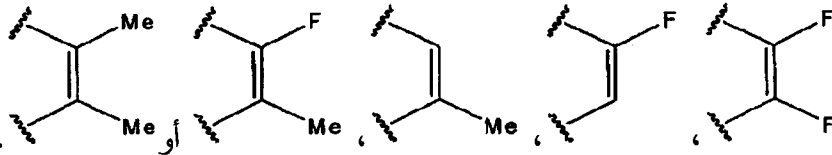
٥ neopentylsulfonyl، مجموعـة n-hexylsulfonyl، ومجموعـة 1-methylpropylsulfonyl.

قد تكون "مجموعة methylene التي قد تستبدل مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من مجموعة البديل A1"، على سبيل المثال، هي مجموعة من أي من الصيغ:



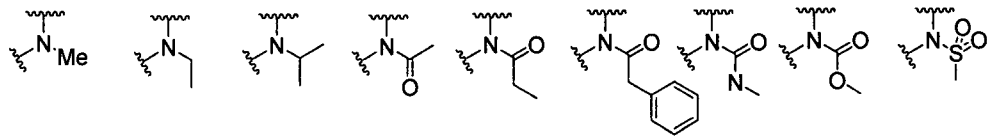
١٠ بالإضافة لما جاء أعلاه، قد تكون المجموعة هي مجموعة methylene أخرى التي قد تستبدل مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من مجموعة البديل A1.

قد تكون "مجموعة vinylene التي قد تستبدل مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من مجموعة البديل A1"، على سبيل المثال، هي مجموعة من الصيغة:



١٥ بالإضافة لما جاء أعلاه، قد تكون المجموعة هي مجموعة vinylene أخرى التي قد تستبدل مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من مجموعة البديل A1.

قد تكون "مجموعة imino التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A1"، على سبيل المثال، هي مجموعة من الصيغة:



٢٠ إن أمثلة مفضلة على "مجموعة C1-6alkyl حيث قد تستبدل مجموعة C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة cycloalkyl C3-8، مجموعة alkoxy C1-6، ومجموعة cycloalkoxy C3-8" في مجموعة البديل A1 تتضمن مجموعة methyl، مجموعة trifluoromethyl، مجموعة hydroxymethyl، مجموعة cyanomethyl، مجموعة ethyl، مجموعة 2-hydroxyethyl، مجموعة n-propyl، مجموعة i-propyl، مجموعة

مجموعة 3-hydroxy-n-propyl، مجموعة tert-butyl، مجموعة n-pentyl، مجموعة i-pentyl، مجموعة neopentyl، مجموعة n-hexyl، مجموعة 1-methylpropyl، مجموعة 1-methyl-2-ethylpropyl، مجموعة 1,2-dimethylpropyl، 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. ٥

إن أمثلة على "مجموعة C1-6 alkoxy حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C3-8 cycloalkyl، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy" تتضمن مجموعة methoxy، مجموعة trifluoromethoxy، مجموعة hydroxymethoxy، مجموعة cyanomethoxy، مجموعة ethoxy، مجموعة 2-hydroxyethoxy، مجموعة n-propoxy، مجموعة i-propoxy، مجموعة 3-hydroxy-n-propoxy، مجموعة tert-butoxy، مجموعة n-pentoxyl، مجموعة i-pentoxyl، مجموعة neopentoxyl، مجموعة n-hexoxy، مجموعة 1-methylpropoxy، مجموعة 1,2-dimethylpropoxy، مجموعة 1-ethylpropoxy، مجموعة 1-methyl-2-ethylpropoxy، مجموعة 1-ethyl-2-methylpropoxy، مجموعة 1,1,2-trimethylpropoxy، مجموعة 1-methylbutoxy، مجموعة 2,2-dimethylbutoxy، مجموعة 2-ethylbutoxy، ومجموعة 3-methylpentoxyl. ١٠

تشير "مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl حيث قد تستبدل مجموعات C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen" إلى مجموعة amino التي فيها تستبدل واحدة أو اثنتين من ذرات hydrogen مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ ذرات halogen. إن أمثلة مفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة methylamino، مجموعة trifluoromethylamino، مجموعة dimethylamino، مجموعة ethylamino، مجموعة diethylamino، مجموعة n-propylamino، مجموعة i-propylamino، مجموعة 3-hydroxy-n-propylamino، مجموعة tert-butylamino، مجموعة n-pentylamino، مجموعة i-pentylamino، مجموعة neopentylamino، مجموعة n-hexylamino، مجموعة 1-methylpropylamino، مجموعة 1,2-dimethylpropylamino، مجموعة 1-ethylpropylamino، ومجموعة ٢٥

مجموعة 1-methyl-2-ethylpropylamino، مجموعة 1-ethyl-2-methylpropylamino، مجموعة 1,1,2-trimethylpropylamino، مجموعة 1-methylbutylamino، مجموعة 2,2-dimethylbutylamino، مجموعة 2-ethylbutylamino، مجموعة 2-methylpentylamino، مجموعة difluoromethylamino، مجموعة fluoromethylamino، مجموعة 2,2,2-trifluoroethylamino، مجموعة 2,2-difluoroethylamino ومجموعة 3-methylpentylamino. ٥

تشير "مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl حيث قد تستبدل مجموعات C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen" إلى مجموعة carbamoyl التي فيها تستبدل واحدة أو اثنتين من ذرات hydrogen مع مجموعة واحدة أو مجموعتين alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات carbon. إن أمثلة مفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة methylcarbamoyl، مجموعة dimethylcarbamoyl، مجموعة ethylcarbamoyl، مجموعة diethylcarbamoyl، مجموعة n-propylcarbamoyl، مجموعة trifluoromethylcarbamoyl، ومجموعة di-n-propylcarbamoyl. ١٠

إن أمثلة مفضلة على "مجموعة alkoxycarbonyl C1-6 حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة cycloalkyl C3-8، ومجموعة cycloalkoxy C3-8" تتضمن مجموعة methoxycarbonyl، مجموعة trifluoromethoxycarbonyl، مجموعة hydroxymethoxycarbonyl، مجموعة cyanomethoxycarbonyl، مجموعة ethoxycarbonyl، مجموعة 2-hydroxyethoxycarbonyl، مجموعة n-propoxycarbonyl، مجموعة i-propoxycarbonyl، مجموعة tert-butoxycarbonyl، مجموعة n-pentoxycarbonyl، مجموعة i-pentoxycarbonyl، مجموعة neopentoxycarbonyl، مجموعة n-hexoxycarbonyl، مجموعة 1-methylpropoxycarbonyl، مجموعة 1,2-dimethylpropoxycarbonyl، مجموعة 1-ethylpropoxycarbonyl، مجموعة 1-methyl-2-ethylpropoxycarbonyl، مجموعة 1,1,2-trimethylpropoxycarbonyl، مجموعة 1-methylbutoxycarbonyl، مجموعة 2,2-dimethylbutoxycarbonyl ٢٠ ٢٥

مجموعة 2-ethylbutoxycarbonyl، مجموعة 2-methylpentoxy carbonyl، ومجموعة 3-methylpentoxy carbonyl.

تشير "مجموعة C1-6alkylsulfonyl" إلى مجموعة sulfonyl مع مجموعة alkyl خطية أو متفرعة لها ١ إلى ٦ ذرات carbon. إن أمثلة مفضلة على المجموعة تتضمن مجموعة alkylsulfonyl خطي أو متفرع مثل مجموعة methansulfonyl، مجموعة ethylmethylsulfonyl، مجموعة n-propylsulfonyl، مجموعة i-propylsulfonyl، مجموعة n-butylsulfonyl، مجموعة i-butylsulfonyl، مجموعة ter-butylsulfonyl، مجموعة n-pentyl sulfonyl، مجموعة i-pentyl sulfonyl، مجموعة neopentyl sulfonyl، مجموعة n-hexylsulfonyl، مجموعة 1-methylpropylsulfonyl، إلخ.

١٠ في المواصفة الحالية، ليس هناك قيود معينة على "ملح مقبول صيدلانياً (pharmacologically acceptable salt)" طالما أنه ملح مقبول صيدلانياً متشكل مع مركب من الصيغة العامة (I) أو (II) لذلك فإنه عامل وقائي أو علاجي لمرض يسببه Aβ. إن أمثلة معينة مفضلة على الملح تتضمن hydrogen halides (مثل hydrofluorides، hydrochlorides، hydrobromides، و hydroiodides)، أملاح حمض غير عضوي (مثل sulfates، nitrates، perchlorates، phosphates، carbonates، و bicarbonates)، carboxylates عضوية (مثل acetates، oxalates، maleates، tartrates، و fumarates)، و sulfonates عضوية (مثل methanesulfonates، trifluoromethanesulfonates، ethanesulfonates، benzenesulfonates، toluenesulfonates، و camphorsulfonates)، أملاح حمض amino (مثل aspartates و glutamates)، أملاح amine رباعي، أملاح فلز قلوي (مثل أملاح sodium وأملاح potassium)، وأملاح فلز أرضي قلوي (مثل أملاح magnesium وأملاح calcium).

بعدئذ، سيوصف مركب من الصيغة (I) أو (II) من الاختراع الحالي. في المركب من الصيغة (I) أو (II) أو الملح مقبول صيدلانياً منه، يفضل أن يكون Ar₁ هو مجموعة phenyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A1 أو مجموعة pyridinyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A1،

يفضل أكثر أن يكون Ar₁ هو مجموعة phenyl مستبدلة مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، و

الأكثر تفضيلاً أن يكون Ar_1 هو مجموعة phenyl مستبدلة مع ١ إلى ٣ ذرات fluorine أو ذرات chlorine.

في المركب من الصيغة (I) أو (II) أو الملح المقبول صيدلانياً منه، يفضل أن يكون R^1 و R^2 هما ذرة hydrogen؛ ذرة halogen؛ مجموعة hydroxyl؛ مجموعة cyano؛ مجموعة C3-8 cycloalkyl؛ مجموعة C3-8 cycloalkoxy؛ مجموعة C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة cycloalkyl C3-8، مجموعة C1-6 alkoxy، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy؛ مجموعة C1-6 alkoxy، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة cycloalkyl C3-8، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy؛ مجموعة amino، التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعات C1-6alkyl بصورة ملائمة مع ١ إلى ٣ ذرات halogen؛ مجموعة carbamoyl، التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعات C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen؛ مجموعة carboxyl أو مجموعة alkoxycarbonyl C1-6، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة cycloalkyl C3-8، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy.

في المركب من الصيغة (I) أو (II) أو الملح المقبول صيدلانياً منه، يفضل أكثر أن يكون R^1 و R^2 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل ذرة hydrogen، مجموعة C1-6alkyl، ذرة halogen، أو مجموعة hydroxyl.

في المركب من الصيغة (I) أو (II) أو الملح مقبول صيدلانياً منه، Z_1 يمثل مجموعة methylene التي قد تستبدل مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من مجموعة البديل A1، و

يفضل أكثر أن يكون Z_1 هو مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl، وذرة halogen.

- في المركب من الصيغة (I) أو (II) أو الملح مقبول صيدلانياً منه،
يفضل أن يمثل Z_1 مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١
أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl،
 وذرة halogen؛ p، q، و r كل منهم يمثل ١.
- ٥ في المركب من الصيغة (I) أو (II) أو الملح مقبول صيدلانياً منه،
يفضل أن يمثل Z_1 مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١
أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl،
 وذرة halogen؛ p و q كل منهما يمثل ١؛ و r يمثل صفر.
- ١٠ في المركب من الصيغة (I) أو (II) أو الملح مقبول صيدلانياً منه،
يفضل أن يمثل Z_1 ذرة oxygen؛ p، q، و r كل منهم يمثل ١.
في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه،
يفضل أن يمثل Z_1 مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١
أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl،
 وذرة halogen؛ p يمثل ١؛ و q و r كل منهما يمثل صفر.
- ١٥ في المركب من الصيغة (I) أو (II) أو الملح مقبول دوائياً منه،
يفضل أن يمثل Z_1 مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١
أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl،
 وذرة halogen؛ p و r كل منهما يمثل ١؛ و q يمثل صفر.
- ٢٠ في المركب من الصيغة (I) أو (II) أو الملح مقبول دوائياً منه،
يفضل أن يمثل Z_1 مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١
أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl،
 وذرة halogen؛ p يمثل ١؛ q يمثل ٢؛ و r يمثل صفر.
- ٢٥ في المركب من الصيغة (I) أو (II) أو الملح مقبول دوائياً منه،
يفضل أن يمثل Z_1 مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١
أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl،
 وذرة halogen؛ p و r كل منهما يمثل ١؛ و q يمثل ٢.

يفضل أن يمثل Z_1 مجموعة vinylene، حيث قد تستبدل مجموعة vinylene مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl أو ذرات halogen؛ p يمثل صفر، و q و r كل منهما يمثل ١. في المركب من الصيغة (I) أو (II) أو الملح مقبول دوائياً منه،

يفضل أن يمثل Z_1 مجموعة vinylene، حيث قد تستبدل مجموعة vinylene مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl أو ذرات halogen؛ p و q كل منهما يمثل ١؛ r يمثل صفر. ٥
بالتحديد، فإن مركب مختار من المجموعة التالية أو الملح المقبول صيدلانياً منه يكون مناسب بصفة خاصة، على سبيل المثال، ويكون مفيد كعامل علاجي أو وقائي لمرض مثل مرض Alzheimer، عته الشيخوخة، عرض Down، أو الداء النشواني.

- 1) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9R)-hexahydroindolizin-5-one, ١٠
- 2) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9R)-hexahydroindolizin-5-one,
- 3) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9S)-hexahydroindolizin-5-one,
- 4) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9S)-hexahydroindolizin-5-one, ١٥
- 5) (E)-(3R)-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9R)-hexahydroindolizin-5-one,
- 6) (E)-(3S)-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9S)-hexahydroindolizin-5-one, ٢٠
- 7) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ٢٥

- 10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ۵
- 13) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ۱۰
- 15) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 16) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 17) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ۱۵
- 18) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 19) (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ۲۰
- 20) (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 21) (E)-(5S)-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one,
- 22) (E)-(5R)-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one, ۲۵

- 23) (E)-(5S)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one,
- 24) (E)-(5R)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one,
- 25) (Z)-(5S)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one, ۰
- 26) (Z)-(5R)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one,
- 27) (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one, ۱۰
- 28) (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one,
- 29) (E)-(6R,9aS)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one,
- 30) (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one, ۱۰
- 31) (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one,
- 32) (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one, ۲۰
- 33) (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrrolidin-3-one,
- 34) (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one,
- 35) methyl (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl]benzoate, ۲۰

- 36) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hydroxymethylphenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 37) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-cyanophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 38) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl]benzoic acid, ۵
- 39) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 40) (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl]-N,N-dimethylbenzamide, ۱۰
- 41) (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 42) (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 43) (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ۱۵
- 44) (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 45) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-octahydroquinolizin-4-one, ۲۰
- 46) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-octahydroquinolizin-4-one,
- 47) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one,
- 48) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one, ۲۵

- 49) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,
- 50) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,
- 51) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one, 0
- 52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one,
- 53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-methoxy-4-(4-methylimidazol-1-yl)benzylidene]-4-phenylhexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one, 10
- 54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrrolidin-3-one,
- 55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one,
- 56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one, 10
- 57) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 58) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one, 20
- 59) (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 60) (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 61) (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one, 20

- 62) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 63) (E)-(3S,8aS)-3-(3-chlorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 64) (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one, °
- 65) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 66) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ١٠
- 67) (E)-(6S,9aS)-6-(4-chlorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 68) (E)-(6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,
- 69) (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one, ١٥
- 70) (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,
- 71) (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one, ٢٠
- 72) (E)-(6S,8R,9aR)-8-methoxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,
- 73) (E)-(R)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,
- 74) (E)-(S)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one, ٢٥

- 75) (E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,
- 76) (E)-(4S,9aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,
- 77) (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one, ୦
- 78) (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,
- 79) (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,7,9a-hexahydroquinolizin-4-one, ୧୦
- 80) (E)-(4R,9aR)-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,
- 81) (E)-(4S,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,
- 82) (E)-(4S,9aR)-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, ୧୦
- 83) (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,
- 84) (E)-(6R,7S,9aR)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one, ୧୦
- 85) (E)-(6S,7R,9aS)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,
- 86) (E)-(6R,7R,9aR)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,
- 87) (E)-(6S,7S,9aS)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one, ୧୦

- 88) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,
- 89) (3S,8aS)-6-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-3-(2,4,6-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one,
- 90) (6S,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one, °
- 91) (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one,
- 92) (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one, ١٠
- 93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,
- 94) (4R,9aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,
- 95) (4R,9aS)-4-(3,4-difluorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one, ١٥
- 96) (4R,9aS)-4-(4-chlorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,
- 97) methyl (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate, ٢٠
- 98) methyl (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate,
- 99) methyl (4R,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate, ٢٥

- 100) methyl (4S,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate,
- 101) (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, ୦
- 102) (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,
- 103) (4S,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,
- 104) (4R,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, ୧୦
- 105) (4S,9aR)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,
- 106) (4R,9aS)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, ୧୦
- 107) (4R,9aR)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,
- 108) (4S,9aS)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,
- 109) (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-methyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, ୧୦
- one,
- 110) (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-methyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, ୧୦
- one,

111) (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-propyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,

112) (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-propyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,

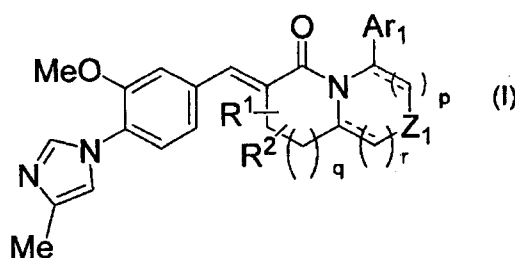
113) (4R*,9aS*)-2-acetyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,

114) (4R*,9aS*)-2-methanesulfonyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,

115) (4R*,9aS*)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylic acid dimethylamide;

تكون تجسيديات مفضلة من المركب من الصيغة العامة (I) كما هو موصوف أعلاه. إن المقوم النشط دوائيا من الاختراع الحالي ليس قاصرا على المركبات الموصوفة بصفة خاصة في المواصفة الحالية، وأي تجسيد قد يكون مختارا تحكيميا ضمن تعريف مركب الصيغة العامة (I).

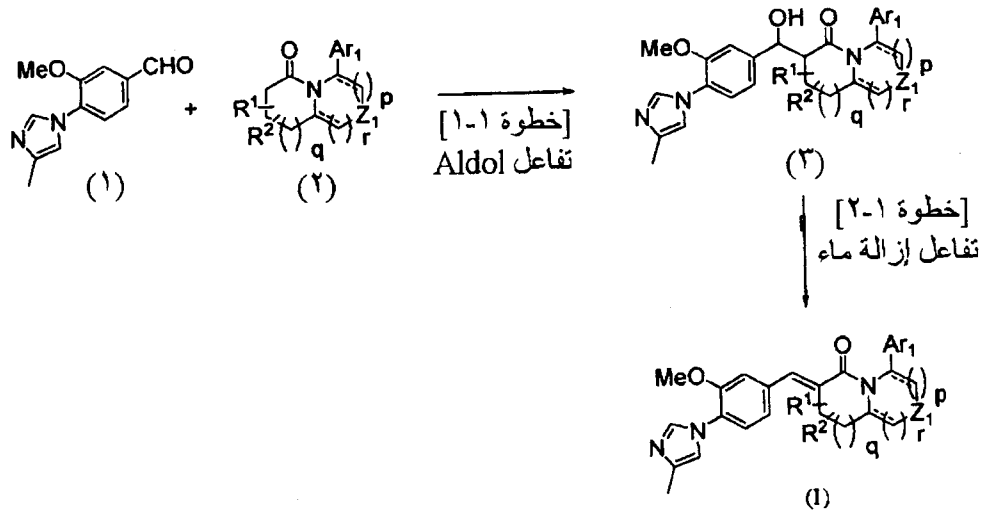
توصف أدناه طرق لتحضير مركب من الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي.
يتمثل المركب في الصيغة العامة (I):



١٥ حيث ---- يمثل رابطة مفردة أو رابطة مزدوجة، و Ar_1 ، Z_1 ، R^1 ، R^2 ، p ، q ، و r هم كما تحدد أعلاه، يصنع وفقا لطريقة مثل طريقة التحضير العامة ١ الآتية إلى طريقة التحضير العامة ٤، مثلا. من الواضح أنه، لكي يحضر مركب الاختراع الحالي على نحو ملائم، تشمل الطريقة خطوة تفاعل حماية وخطوة تفاعل إزالة حماية بصورة مناسبة، باستخدام مجموعة حماية (protecting group) معروفة للشخص الماهر في الفن التي تختار بصورة مناسبة من أجل كل خطوة (انظر T. Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1981).

١٠ طريقة التحضير العامة ١

توصف أدناه طريقة التحضير العامة ١ المستخدمة نموذجيا لمركب الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي.



في الصيغة، يمثل ---- رابطة مفردة أو رابطة مزدوجة؛ و Ar_1 ، Z_1 ، R^1 ، R^2 ، p ، q ، و r كما هو محدد أعلاه.

٢٠ طريقة الإنتاج العامة ١ أعلاه هي مثال لطريقة تحضير مركب الصيغة العامة (I) تشمل تحويل مركب aldehyde (١) ومركب lactam (٢) إلى مادة aldol مركبة (٣) بواسطة تفاعل aldol في خطوة ١-١ وبعدها نزع ماء dehydration المركب.

تحضير مركب الصيغة العامة (I)

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I) من مادة aldol مركبة (٣) وفقا للخطورة ٢-١. بصورة دقيقة، يتغير تفاعل نزع الماء في الخطوة ٢-١ وفقا للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة

- بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة للتفاعل (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.194-226). تتضمن الأمثلة
- ٥ المفضلة للطريقة (i) طريقة لمعالجة مادة aldol مركبة (٣) بواسطة يفضل ٠.١ إلى ١.٠ مكافئ من حمض، مثلاً، (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.194-196)؛ (ii) طريقة لتحويل مجموعة alcohol من مادة aldol مركبة (٣) إلى مجموعة مغادرة مثل مجموعة acetyl، مجموعة carboxylate، مجموعة sulfonate، أوزنة halogen، ويعدن معالجة المركب بواسطة يفضل من ١ إلى ١٠ مكافئ من قاعدة، مثلاً (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.198-205). مثلاً).
- ١٥ في الطريقة (i)، تتغير شروط الحمض، المذيب، ودرجة الحرارة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للحمض المستخدم potassium hydrogen sulfide، phosphoric acid، sulfuric acid، hydrochloric acid، oxalic acid، p-toluenesulfonic acid، معقد boron trifluoride-ether، thionyl chloride، alumina oxide. يجوز أن تجرى الطريقة بدون مذيب، أو مع المذيب أو الخليط له الذي لا يثبط الخليط ويسمح للمادة البادئة بأن تذاب فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم مذيبيات غير قطبية مثل toluene و benzene؛ مذيبيات قطبية مثل dimethyl sulfoxide، acetone، و hexamethylphosphoramide؛ مذيبيات halogenated مثل chloroform و methylene chloride؛ وماء. بالإضافة لذلك، قد تحسن توليفة لحمض مع قاعدة عضوية مثل pyridine بصورة مفضلة معدل التفاعل وناتج التفاعل في بعض حالات، مثلاً. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة.

يمكن أن يزال منتج ثانوي غير مرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

- تتضمن الأمثلة المفضلة من مجموعة مغادرة في الطريقة (ii) مجموعة acetyl، مجموعة methanesulfonate، مجموعة p-toluenesulfonate، ذرة chlorine، ذرة bromine، وذرة iodine. ٥ تتغير طريقة التحويل إلى المجموعة المغادرة وفقا للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة. يجوز استخدام طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن مثل طريقة التحويل. يجوز أن يستخدم بصورة مفضلة من ١ إلى ١٠ مكافئ من عامل acetylating مثل acetyl chloride أو acetic anhydride؛ عامل sulfonating مثل methanesulfonyl chloride أو p-toluenesulfonyl chloride؛ أو عامل halogenating مثل thionyl chloride، مثلاً، يفضل في مذيب halogenated مثل methylene chloride أو chloroform؛ مذيب غير قطبي ١٠ مثل toluene أو benzene؛ مذيب ether مثل tetrahydrofuran أو ethylene glycol dimethyl ether؛ أو خليط مختلط من ذلك، مثلاً. يجوز الحصول بفعالية على منتج الهدف عندما تستخدم قاعدة مثل يفضل pyridine أو triethylamine في كمية من يفضل ١ إلى ١٠ مكافئ، مثلاً، أو كمذيب تفاعل في هذه الخطوة. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ١٥ ويفضل من ٧٨- إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة. ٢٠ في تفاعل المغادرة كخطوة ثانية، يفضل من ١ إلى ١٠ مكافئ من قاعدة عضوية base organic مثل pyridine، diazabicycloundecene، quaternary ammonium salt، مثل 4-dimethylaminopyridine أو triethylamine؛ ملح فلز قلوي مثل sodium methoxide أو tetrabutylammonium hydroxide؛ أو potassium tert-butoxide؛ sodium hydroxide؛ أو lithium carbonate؛ أو potassium carbonate؛ أو عوامل كاشف فلز ٢٥ عضوي organic metal مثل lithium diisopropylamide، مثلاً، يفضل أن يستخدم كقاعدة يفضل في مذيب halogenated مثل methylene chloride أو chloroform؛ مذيب غير قطبي

مثل toluene أو benzene؛ مذيب قطبي مثل acetonitrile، dimethylformamide،
أو dimethyl sulfoxide؛ مذيب ether مثل tetrahydrofuran أو ethylene glycol dimethyl
ether؛ أو مذيب مختلط من ذلك، مثلاً. يجوز أيضاً استخدام قاعدة عضوية مثل pyridine
كمذيب. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون
تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من -٧٨ إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت
شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن
أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج
الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل
كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

١٠ تحضير مادة aldol مركبة (٣)

يمكن تحضير مادة aldol مركبة (٣) من مركب aldehyde (١) و ١ إلى ٥ مكافئ من
مركب lactam (٢) في ما يتعلق بمركب aldehyde (١) وفقاً للخطوة ١-١، مثلاً. بصورة
دقيقة، يتغير تفاعل aldol في الخطوة ١-١ وفقاً للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة بقدر ما
تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة للشخص
الماهر في الفن من أجل التفاعل (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental

Chemistry), vol.20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by The Chemical
Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.94-100). تتضمن الأمثلة

المفضلة للطريقة (i) طريقة لتحويل مركب lactam (٢) إلى
enolate فلز قلوي بواسطة يفضل من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة، مثلاً (يفضل
sodium hydride، sodium amide، butyl lithium، lithium diisopropylamide

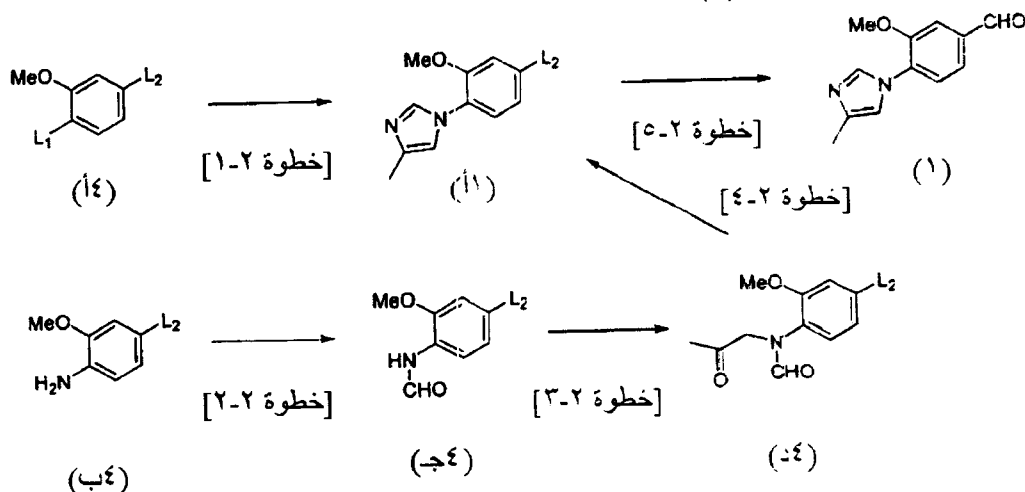
sodium methoxide، أو potassium tert-butoxide، مثلاً) وبعدئذ تفاعل enolate مع مركب
aldehyde (١) (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry),

vol.20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by The Chemical Society of
Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.97-98). (ii) طريقة لتحويل مركب lactam

(٢) إلى enolate فلز قلوي بواسطة يفضل من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة، مثلاً (يفضل
sodium hydride، sodium amide، butyl lithium، lithium diisopropylamide
methoxide، أو potassium tert-butoxide، مثلاً)، تفاعل enolate مع عامل كاشف silicon

halide (يفضل trimethylchlorosilane أو tert-butyldimethylchlorosilane، مثلاً) لمجرد أن يحضر silyl enol ether، وبعدئذ تفاعل ether مع مركب aldehyde (١) يفضل في وجود من ٠.٠٥ إلى ٥ مكافئ لحمض Lewis، مثلاً (يفضل titanium tetrachloride أو boron trifluoride، مثلاً) (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.96-97). يتغير المذيب ودرجة الحرارة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة. يجوز أن يستخدم بصورة مفضلة مذيب الذي لا يثبط التفاعل ويسمح للمادة البادئة بأن تذاب فيه إلى مدى معين، مثل مذيب ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، أو diethyl ether؛ مذيب halogenated مثل toluene أو benzene؛ أو مذيب مختلط من ذلك، مثلاً. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من - ٧٨° مئوية إلى درجة حرارة الغرفة، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في نصف ساعة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

تحضير مركب aldehyde (١)



في الصيغة، L₁ يمثل ذرة fluorine، ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine، مجموعات sulfonate مثل triflate، مجموعة trialkyltin، مجموعة boronic acid، مجموعة

boronate، إلخ؛ و L_2 يمثل مجموعة alkyl ester مثل مجموعة methyl ester، مجموعة aldehyde، مجموعة cyano، إلخ.

تحضير مركب aldehyde (١)

يمكن تحضير مركب aldehyde (١) من مركب (أ١) كمادة بادئة وفقا لخطوة ٢-٥.

بصورة دقيقة، تتغير الخطوات ٢-٥ وفقا للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن من أجل التفاعل. مثلا، (i) عندما L_2 هو مجموعة alkyl ester، يجوز استخدام تفاعل اختزال موصوف في وثائق معروفة كثيرة (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in

Experimental Chemistry), vol.26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.159-266. مثلا).

بصورة مفضلة، يمكن الحصول على مركب aldehyde (١) المرغوب بواسطة طريقة اختزال تستخدم من ١ إلى ١٠ مكافئ hydride metal

مثل diisobutylaluminum hydride، مثلا. بصورة مفضلة أكثر، يمكن الحصول بفعالية على مركب aldehyde (١) المرغوب بطريقة اختزال تستخدم من ١ إلى ١٠ مكافئ من معقد

aluminum hydride مثل lithium aluminum hydride أو sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride

في ما يتعلق بمركب (أ١) في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئ من amine في ما يتعلق بعامل اختزال (reducing agent)، مثلا (انظر

T. Abe et al., "Tetrahedron", 2001, vol.57, p.2701-2710. مثلا). (ii) عندما L_2 هو مجموعة cyano، يجوز استخدام تفاعل اختزال موصوف في وثائق كثيرة معروفة (انظر

Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.26, Yuki Gosei

(Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.159-266. مثلا). بصورة مفضلة، يمكن الحصول على مركب aldehyde

المرغوب (١) بطريقة اختزال تستخدم من ١ إلى ١٠ مكافئ من metal hydride مثل sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride أو diisobutylaluminum hydride، مثلا (انظر

Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.26, Yuki Gosei

(Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.231. مثلا). كبدل، مثلا، (iii) يمكن الحصول بفعالية على مركب

- aldehyde المرغوب (١) باختزال مركب (أ) إلى مركب alcohol باستخدام تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.159-266)، وبعدئذ أكسدة مركب alcohol إلى مركب aldehyde (١) (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.23, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [V], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., October 1991, p.1-550).
- تتغير القاعدة المستخدمة في تفاعل الاختزال وفقا للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة. يجوز استخدام amine ثانوي كقاعدة. بصورة مفضلة، يمكن الحصول بفعالية على مركب aldehyde (١) المرغوب عندما يستخدم من ١ إلى ١٠ مكافئ من alkylamine ثانوي خطي linear أو دائري cyclic مثل diethylamine أو pyrrolidine في ما يتعلق بعامل الاختزال، مثلاً. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. يجوز أن يستخدم بصورة مفضلة المذيب الذي لا يثبط التفاعل ويسمح للمادة البادئة بأن تذاب فيه إلى مدى معين، مثل مذيب ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، أو diethyl ether؛ مذيب غير قطبي مثل toluene أو benzene؛ أو مذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من ٧٨° مئوية إلى درجة حرارة الغرفة، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل بصورة مفضلة في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال منتج ثانوي غير مرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.
- يتغير عامل الأكسدة (oxidizing agent)، المذيب، ودرجة حرارة التفاعل المستخدمة في تفاعل الأكسدة وفقا للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة لعامل الأكسدة عوامل أكسدة chromic acid مثل chromium oxide و dichromic acid manganese dioxide فعال؛ dimethyl sulfoxide؛ عوامل أكسدة periodic acid مثل periodinane Dess-Martin؛ وخليط من N-oxide amine organic مثل 4-methylmorpholine N-oxide مع perruthenate tetrapropylammonium (انظر

- Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.21, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [III], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1991, p.2-23. يستخدم بصورة مفضلة من ١ إلى ٥٠ مكافئ من عامل الأكسدة في ما يتعلق بالمركب، مثلاً. يجوز أن يستخدم بصورة مفضلة المذيب الذي لا يثبط التفاعل ويسمح للمادة البادئة بأن تذاب فيه إلى مدى معين، مثل مذيب ether مثل 1,4-dioxane، tetrahydrofuran، أو diethyl ether؛ مذيب halogenated مثل 1,2-dichloroethane، methylene chloride، أو chloroform؛ مذيب غير قطبي مثل toluene أو benzene؛ أو مذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة حرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من - ٧٨° مئوية إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بتقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.
- تحضير مركب (أ١)
- يمكن تحضير المركب (أ١) من (i) مركب (أ٤) كمادة بادئة وفقاً للخطوة ٢-١، مثلاً. كبديل، يمكن تحضير المركب (أ١) من (ii) مركب (أ٤) كمادة بادئة وفقاً للخطوة ٢-٤. في الطريقة (i)، تتغير خطوة ٢-١ وفقاً للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن من أجل التفاعل. مثلاً، يعرض بصورة مفضلة مركب (أ٤) و 4-methylimidazole إلى تفاعل اقتران coupling reaction تحت شروط متعادلة أوقاعدية (انظر D.D. Davey et al., "J. Med. Chem.", 1991, vol.39, p.2671-2677). بصورة دقيقة، يفضل أن يستخدم من ١ إلى ٥ مكافئ للمركب (أ٤) في ما يتعلق بـ 4-methylimidazole، مثلاً. بصورة مفضلة، قد يجري بفعالية التفاعل في بعض حالات عندما يستخدم ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة، مثلاً. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة potassium carbonate، potassium hydroxide، sodium hydroxide، sodium hydride، barium carbonate، cesium carbonate، وقواعد عضوية organic bases مثل pyridine. يتغير المذيب المستخدم في هذا التفاعل وفقاً للمادة البادئة، ولا

- يحدد بصورة دقيقة بقدر ما يكون المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح للمادة البادئة بأن تذاب فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب tetrahydrofuran، dimethyl sulfoxide، N,N-dimethylformamide، N-methylpyrrolidine، و acetonitrile. يجوز أيضا استخدام قاعدة عضوية كمذيب. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة حرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من ٥٠°مئوية إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلا، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة.
- ١٠ في الطريقة (ii)، تتغير خطوة ٢-٤ وفقا للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة لشخص ماهر في الفن من أجل التفاعل (انظر Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1986, vol.34, p.3111، مثلا). بصورة مفضلة، يمكن الحصول على المركب (أ) المرغوب بتسخين المركب (د٤) و ١ إلى ١٠٠ مكافئ من ammonium salt أو ammonia في ما يتعلق بالمركب (د٤)، مثلا. يتغير المذيب ودرجة حرارة التفاعل المستخدمة وفقا للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. يجوز أن يستخدم بصورة مفضلة المذيب الذي لا يثبط التفاعل ويسمح للمادة البادئة بأن تذاب فيه إلى مدى معين، مثل مذيب ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، أو diethyl ether؛ مذيب halogenated مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane، أو chloroform؛ مذيب alcohol مثل ethanol أو methanol؛ مذيب قطبي مثل dimethylformamide أو N-methylpyrrolidone؛ مذيب غير قطبي مثل toluene؛ حمض عضوي organic acid مثل acetic acid؛ أو مذيب مختلط من ذلك. بصورة مفضلة أكثر، يمكن الحصول بفعالية على المركب (أ) باستخدام ٥ إلى ٢٠ مكافئ من ammonium acetate في مذيب acetic acid، مثلا. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلا، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية
- ٢٥

معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

تحضير المركب (أ٤)

إن المركب (أ٤) متوفر تجارياً أو يمكن الحصول عليه بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن. عندما لا يتوفر تجارياً، فإن المركب المفضل (أ٤)، حيث يمثل L_1 ذرة fluorine، ذرة chlorine، أو ذرة bromine، يمكن الحصول عليه بأكسدة مركب methyl منظر أو مركب alcohol بواسطة تفاعل أكسدة معروف للشخص الماهر في الفن؛ باختزال مركب ester منظر بتفاعل اختزال معروف، أو بواسطة methylating مركب phenol منظر.

تحضير المركب (د٤)

يمكن تحضير المركب (د٤) من المركب (ج٤) كمادة بادئة وفقاً للخطوة ٢-٣، مثلاً. بصورة دقيقة، تتغير الخطوة ٢-٣ وفقاً للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن من أجل التفاعل (انظر Helvetica Chimica Acta, 1998, vol.81, p.1038). بصورة مفضلة، يمكن الحصول على المركب (د٤) بواسطة تقليب المركب (ج٤)

١٠ إلى ١٠ مكافئ من acetone 2-halogenated (يفضل 2-chloroacetone، 2-bromoacetone، أو 2-iodoacetone، مثلاً) في ما يتعلق بالمركب (ج٤) في وجود ١ إلى ١٠ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (ج٤)، مثلاً. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة المستخدمة hydrides فلز قلوي (يفضل sodium hydride و lithium hydride، مثلاً)، أملاح فلز قلوي (يفضل sodium carbonate، potassium carbonate، و cesium carbonate، مثلاً)، و metal alkoxides (يفضل sodium methoxide و tert-butyl potassium، مثلاً). يتغير المذيب ودرجة حرارة التفاعل المستخدمة وفقاً للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. يجوز أن يستخدم بصورة مفضلة المذيب الذي لا يثبط التفاعل ويسمح للمادة البادئة بأن تذاب فيه إلى مدى معين، مذيب ether مثل 1,4-dioxane، tetrahydrofuran، أو diethyl ether؛ مذيب halogenated مثل 1,2-dichloroethane، methylene chloride، أو chloroform؛ مذيب قطبي مثل dimethylformamide أو N-methylpyrrolidone؛ مذيب غير قطبي مثل toluene أو benzene؛ أو خليط من ذلك، مثلاً. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة حرارة التي

٢٠ و cesium carbonate، مثلاً)، و metal alkoxides (يفضل sodium methoxide و tert-butyl potassium، مثلاً). يتغير المذيب ودرجة حرارة التفاعل المستخدمة وفقاً للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. يجوز أن يستخدم بصورة مفضلة المذيب الذي لا يثبط التفاعل ويسمح للمادة البادئة بأن تذاب فيه إلى مدى معين، مذيب ether مثل 1,4-dioxane، tetrahydrofuran، أو diethyl ether؛ مذيب halogenated مثل 1,2-dichloroethane، methylene chloride، أو chloroform؛ مذيب قطبي مثل dimethylformamide أو N-methylpyrrolidone؛ مذيب غير قطبي مثل toluene أو benzene؛ أو خليط من ذلك، مثلاً. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة حرارة التي

يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

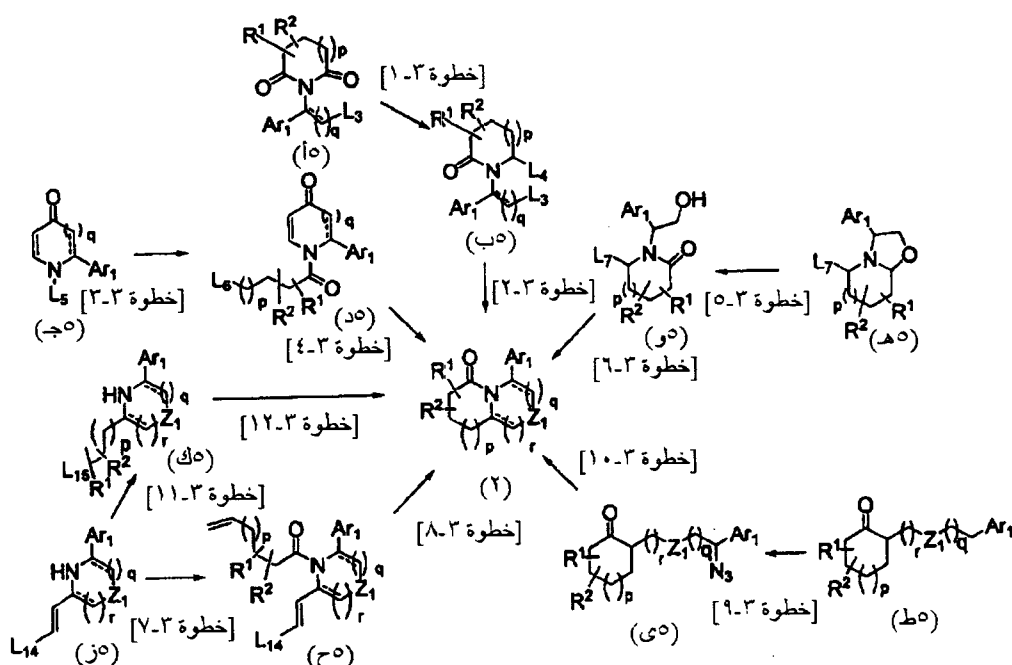
تحضير المركب (٤ج)

يمكن تحضير المركب (٤ج) من المركب (٤ب) كمادة بادئة وفقاً لخطوة ٢-٢، مثلاً. بصورة دقيقة، يمكن بصورة مفضلة الحصول على مركب formylamide (٤ج) المرغوب بطريقة تسخين مع إعادة تكثيف البخار للمركب (٤ب) في ١٠ إلى ١٠٠ مكافئ من formic acid في ما يتعلق بالمركب (٤ب)، أو بطريقة باستخدام formic acid وعامل تكثيف لنزع الماء (acid anhydride أو dicyclohexylcarbodiimide، مثلاً) من أجل المركب (٤ب)، مثلاً. بصورة مفضلة، يمكن الحصول بفعالية على المركب (٤ج) باستخدام ١ إلى ٢٠ مكافئ من formic acid في ما يتعلق بالمركب (٤ب) و ١ إلى ٣ مكافئ من عامل تكثيف لنزع الماء في ما يتعلق بالمركب (٤ب)، مثلاً. يتغير المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. يجوز أن يستخدم بصورة مفضلة المذيب الذي لا يثبط التفاعل ويسمح للمادة البادئة بأن تذاب فيه إلى مدى معين، مذيب ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، أو diethyl ether؛ مذيب halogenated مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane، أو chloroform؛ مذيب قطبي مثل dimethylformamide أو N-methylpyrrolidone؛ مذيب غير قطبي مثل toluene أو benzene؛ أو خليط من ذلك، مثلاً. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز لمنتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

تحضير مركب (٤ب)

إن المركب (٤ب) متوفر تجارياً أو يمكن أن يحضر بواسطة طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن. عندما لا يكون متوفر تجارياً، يمكن تحضير المركب (٤ب) بواسطة methylating
 ١٠ مركب nitrophenol مناظر بواسطة طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن، وبعدئذ اختزال المركب nitroanisol.

تحضير المركب lactam (٢)



في الصيغة، يمثل ---- رابطة مفردة أو رابطة مزدوجة؛ Ar_1 ، Z_1 ، R^1 ، R^2 ، p ، q ،
 ٣٠ و r كما هو محدد أعلاه؛ L_3 يمثل مجموعة ester alkyl مثل مجموعة ester methyl
 أو مجموعة ester ethyl، أو مجموعة ketone alkyl، مجموعة ketone aryl، أو مجموعة ketone aralkyl مثل مجموعة acetyl، مجموعة benzoyl، أو مجموعة
 aryl methyl ketone؛ L_4 يمثل مجموعة alkoxy مثل مجموعة methoxy أو ethoxy؛ L_5 يمثل
 مجموعة حماية carbamate مثل مجموعة carbamate methyl، مجموعة
 ٣٥ benzyl carbamate، أو مجموعة tert-butyl carbamate، أو مجموعة حماية amide مثل
 مجموعة acetyl؛ L_6 يمثل ذرة halogen مثل ذرة bromine أو ذرة iodine؛ L_7 يمثل مجموعة
 nitrile، مجموعة ester alkyl مثل مجموعة ester methyl، أو مجموعة
 alkyl ketone مثل مجموعة acetyl؛ L_{14} يمثل ذرة hydrogen، مجموعة alkyl مثل مجموعة
 methyl أو مجموعة ethyl، مجموعة phenyl التي يجوز أن تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة

من مجموعة البديل أعلاه A1، مجموعة ester مثل مجموعة methyl ester أو مجموعة ethyl ester، مجموعة phosphate مثل phosphate dimethyl، مجموعة diethyl phosphate، مجموعة alkylsulfonyl مثل مجموعة methylsulfonyl، مجموعة arylsulfonyl مثل مجموعة phenylsulfonyl، إلخ؛ وL₁₅ يمثل مجموعة alkyl ketone مثل مجموعة acetyl، مجموعة aryl ketone مثل مجموعة benzoyl، مجموعة formyl، مجموعة alkyl ester مثل مجموعة methyl ester أو مجموعة ethyl ester، أو مجموعة aryl ester مثل مجموعة phenyl ester.

تبين صيغة التفاعل أعلاه مثالا لطريقة من أجل تحضير مركب lactam (٢). بصورة دقيقة، تبين الصيغة (i) طريقة لتحضير مركب lactam (٢) تشمل تحويل مركب imide (أ) كمادة بادئة تكون هذه المادة متوفرة تجاريا أو تحضر باستخدام طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن (انظر Tetrahedron: Asymmetry, 1998, vol.9, p.4361، مثلا) إلى مركب alkoxylactam (ب) وفقا للخطوة ٣-١، وبعدئذ إجراء carbon Prolongation بصورة مستمرة.

تفاعل وتفاعل تدوير (cyclization reaction) في خطوة ٣-٢؛ (ii) طريقة لتحضير مركب lactam (٢) تشمل تحويل مركب 4-pyridone (ج) كمادة بادئة تكون هذه المادة متوفرة تجاريا أو تحضر باستخدام طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن (انظر Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549، مثلا) إلى مركب acylated (د) وفقا للخطوة ٣-٣، وبعدئذ إجراء تفاعل التدوير في الخطوة ٣-٤؛ (iii) طريقة لتحضير مركب lactam (٢) تشمل تحويل مركب oxazolidine (هـ) كمادة بادئة هذه المادة متوفرة تجاريا أو تحضر باستخدام طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن (انظر European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823، مثلا) إلى مركب amide alcohol (و) وفقا للخطوة ٣-٥، وبعدئذ إجراء تفاعل التدوير في الخطوة ٣-٦؛ (iv) طريقة لتحضير مركب lactam (٢) تشمل تحويل مركب cyclic amine مستبدل مجموعة vinyl (ز) كمادة بادئة هذه المادة متوفرة تجاريا أو تحضر باستخدام طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن (انظر Tetrahedron Letters, 1998, vol.39, p.5421, and Tetrahedron Letters, 2004, vol.45, p.4895، مثلا) إلى مركب acylated (ح) وفقا للخطوة ٣-٧، وبعدئذ إجراء تفاعل تدوير في خطوة ٣-٨؛ (v) طريقة لتحضير

- مركب lactam (٢) تشمل تحويل مركب cycloalkyl ketone (ط) كمادة بادئة هذه المادة متوفرة تجارياً أو تحضر باستخدام طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن (انظر The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.886، مثلاً) إلى مركب azide (٥) وفقاً للخطوة ٣-٩، وبعدئذ إجراء تفاعل التدوير في خطوة ٣-١٠؛ أو (vi) طريقة لتحضير مركب lactam (٢) تشمل تحويل مركب cyclic amine مستبدل مجموعة vinyl (ز) كمادة بادئة إلى مركب (هـ) وفقاً للخطوة ٣-١١، وبعدئذ إجراء تفاعل التدوير في الخطوة ٣-١٢.
- تحويل مركب imide (أ٥) إلى مركب alkoxy lactam (ب٥)
- يتغير اختزال جزئي لمجموعة imide في خطوة ٣-١ وفقاً للمادة البادئة ويمكن أن يجري بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. بصورة مفضلة، يمكن الحصول على مركب alkoxy lactam (ب٥) المطلوب بتفاعل مركب imide (أ٥) مع ١ إلى ٥ مكافئ من sodium borohydride في ما يتعلق بمركب imide (أ٥) في مذيب alcohol مثل methanol (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.207-237، مثلاً) أو تفاعل مركب imide (أ٥) مع ١ إلى ٥ مكافئ من borane في ما يتعلق بمركب imide (أ٥) في مذيب ether مثل tetrahydrofuran (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.237-248؛ وبعدئذ إجراء التفاعل في مذيب alcohol مثل methanol في وجود ٠.١ إلى ١٠ مكافئ حمض غير عضوي مثل inorganic acid مثل sulfuric acid في ما يتعلق بمركب imide (أ٥)، مثلاً. بطريقة بديلة يمكن بصورة مفضلة الحصول على مركب alkoxy lactam المرغوب (ب٥) في خطوة واحدة بتقليب مركب imide (أ٥) و ١ إلى ٥ مكافئ من sodium borohydride في ما يتعلق بمركب imide (أ٥) في مذيب alcohol مثل methanol في وجود ٠.١ إلى ٥ مكافئ من حمض غير عضوي مثل sulfuric acid في ما يتعلق بمركب imide (أ٥)، مثلاً (انظر Tetrahedron: Asymmetry, 1998, vol.9, p.4361، مثلاً). يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من -٧٨°مئوية إلى ١٠٠°مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل

مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

٥ تحويل مركب alkoxylactam (هـ) إلى مركب lactam (٢)

في خطوة ٣-٢، يمكن الحصول على مركب lactam المرغوب (٢) بتفاعل L_3 للمركب alkoxylactam (هـ) مع عامل كاشف Wittig (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in

Experimental Chemistry), vol.25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.254-262

١٠ مثلاً)، عامل كاشف Grignard (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental

Chemistry), vol.25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.59-72

alkyl lithium (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry),

١٥ vol.25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.9-51

وبعدئذ تفاعل المشتق مع حمض مثل hydrochloric acid. بصورة مفضلة، يمكن الحصول

على مركب lactam المرغوب (٢) في ناتج عالٍ بتقليب مركب alkoxylactam (هـ) و ١ إلى

١٠ مكافئ من عامل كاشف Grignard مثل trimethylsilylmethylmagnesium chloride في

ما يتعلق بمركب alkoxylactam (هـ) في مذيب مثل tetrahydrofuran في وجود ١

٢٠ إلى ١٠ مكافئ من cerium chloride في ما يتعلق بمركب alkoxylactam (هـ)؛ وبعدئذ

تفاعل المحلول مع حمض غير عضوي مثل hydrochloric acid، مثلاً (انظر Tetrahedron:

Asymmetry, 1998, vol.9, p.4361) يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة

الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تشكيل معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل

أن تكون من -٧٨° مئوية إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن

٢٥ يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة

تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية

معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدية، الاستخلاص، و/أو البلورة.

تحويل المركب 4-pyridone (ج٥) إلى المركب acylated (د٥)

- تتكون الخطوة ٣-٣ من تفاعل إزالة حماية لجزء amine وبعد ذلك تفاعل amidation.
- ٥ كتفاعل إزالة الحماية للمركب (ج٥)، يجوز استخدام تفاعل إزالة الحماية الموصوف في وثائق معروفة كثيرة (انظر T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981، مثلا). في هذا التفاعل، يجوز الحصول على مركب amine من مركب carbamate المناظر (يفضل مركب tert-butyl carbamate، مركب benzyl carbamate، أو مركب 9-fluorenylmethyl carbamate، مثلا) أو من مركب amide المناظر (يفضل مركب formamide، مركب acetamide، مركب trifluoroacetamide، مثلا). يتغير
- ١٠ تفاعل إزالة الحماية وفقا للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة للتفاعل. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلا، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير
- ١٥ المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة. يتغير تفاعل amidation وفقا للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة من أجل التفاعل (انظر Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1136-1162، مثلا). تتضمن الأمثلة المفضلة
- ٢٠ للطريقة (i) طريقة لتفاعل مركب amine مع ١ إلى ٥ مكافئ من مركب acid halide في ما يتعلق بمركب amine (انظر Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1142-1145، مثلا؛ و(ii) طريقة لتفاعل مركب amine مع ١
- ٢٥ إلى ٥ مكافئ من مركب carboxylic acid في ما يتعلق بمركب amine باستخدام ١ إلى ٥

- مكافئ من عامل تكثيف *condensing agent* في ما يتعلق بمركب *amine* (انظر "Yukikagaku Jikken No Tebiki (Introduction to Organic Chemistry Experiments) Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., September 1990, p.27-52 [4]، مثلاً).
- في الطريقة (i)، تتغير القاعدة المستخدمة وفقا للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة. ٥
يفضل أن تكون القاعدة من ١ إلى ١٠٠ مكافئ من *triethylamine*، *pyridine*، *N,N-diisopropylethylamine*، *lutidine*، *quinoline*، أو *isoquinoline* في ما يتعلق بمركب *amine*، مثلاً. لا يحدد المذيب المستخدم بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح للمادة البادئة بأن تذاب فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب *tetrahydrofuran* و *1,4-dioxane*. يجوز استخدام قاعدة كمذيب. كبديل، من الممكن أن يستخدم نظام تقسيم طبقتين يتكون من قاعدة هذه القاعدة هي محلول قلوي (*alkali solution*)، يفضل محلول ١٠
sodium hydroxide أو *potassium hydroxide*، مثلاً، مذيب *halogenated* مثل *methylene chloride* أو *1,2-dichloroethane*. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تشكيل معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل درجة حرارة باردة كالتلج إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية ١٥
تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة.
- في الطريقة (ii) يتغير عامل التكثيف المستخدم وفقا للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. مثلاً، ١ إلى ٢ مكافئ من *1,3-dicyclohexylcarbodiimide*، *1-ethyl-3-(3'-benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)dimethylaminopropyl)carbodiimide* ٢٠
phosphonium hexafluorophosphate، *diethyl cyanophosphonate*، أو *bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride* يجوز أن يستخدم بصورة ملائمة في ما يتعلق بـ *carboxylic acid* المستخدم. بصورة مفضلة، يجوز أن يضاف ١ إلى ٢ مكافئ من *N-hydroxysuccinimide* أو *N-hydroxybenzotriazole* في ما يتعلق بمركب *carboxylic acid* المستخدم لجعل التفاعل يجرى بفعالية، مثلاً. يفضل أن يجرى هذا التفاعل ٢٥
في وجود مذيب من وجهة نظر الفعالية وفعالية التقلاب. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وعامل التكثيف المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح

بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب التي يمكن استخدامها مذيبات halogenated مثل methylene chloride و 1,2-dichloroethane، ومذيبات قطبية مثل tetrahydrofuran و N,N-dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل درجة حرارة باردة كالتلج إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة.

١٠ تحويل المركب acylated (د) إلى المركب lactam (٢)

إن الخطوة ٣-٤ هي تفاعل تدوير من خلال تكوين شق. بصورة دقيقة، مثلاً، يمكن الحصول بصورة مفضلة على المركب المرغوب lactam (٢) في ناتج عالٍ بتفاعل المركب (د) يفضل مع ١ إلى ٢ مكافئ من عامل كاشف alkyltin مثل tributyltin في ما يتعلق بالمركب (د)، مثلاً، في مذيب غير قطبي مثل toluene في وجود يفضل ٠.١ إلى ١ مكافئ بادئ شق مثل 2,2-azobis(isobutyronitrile) في ما يتعلق بالمركب (د)، مثلاً. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من ٥٠° مئوية إلى ١٥٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة. بعد التدوير (cyclization)، يجوز أن يحول Z_1 بأساليب متعددة باستخدام مجموعة ketone كدعامة scaffold بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تفاعل الاختزال (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.26,

Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Jikken Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.159-266 (انظر)، تفاعل الإضافة (انظر Jikken

Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.,

Jikken Kagaku Koza (انظر September 1991, p.9-72 مثلاً) أوتفاعل نزع ماء الإضافة (انظر
(Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I],
,edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85
مثلاً).

- ٥ تحويل المركب oxazolidine (هـ) إلى المركب amide alcohol (و) (هـ)
إن الخطوة ٣-٥ هي تفاعل انشقاق مؤكسد (oxidative cleavage reaction) من حلقة
oxazolidine التي تشتق المركب amide alcohol (و) من المركب (هـ). بصورة دقيقة،
يمكن بصورة مفضلة الحصول على المركب amide alcohol (و) المرغوب في ناتج عالٍ
بتفاعل المركب (هـ) مع ٢ إلى ١٠ مكافئ من potassium permanganate في ما يتعلق
بالمركب (هـ) في مذيب مائي مثل خليط من ماء و acetone، مثلاً (انظر
European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823، مثلاً)، أو يمكن بصورة
مفضلة الحصول على المركب (و) بتفاعل المركب (هـ) مع ١ إلى ١٠ مكافئ من
bromine في ما يتعلق بالمركب (هـ) في مذيب halogenated مثل.
methylene chloride، مثلاً (انظر Synlett, 1994, vol.2, p.143، مثلاً). يتغير المذيب
المستخدم في هذه الخطوة وفقاً للمادة البادئة وعامل الأكسدة المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة
طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. يجب أن
تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي
غير مرغوب، ويفضل أن تكون درجة حرارة باردة كالتلج إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط
تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن
يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي
غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي
تقليدي و/أو البلورة.

- تحويل مركب amide alcohol (و) إلى مركب lactam (٢)
تتكون الخطوة ٣-٦ من تحويل L₇ للمركب amide alcohol (و) إلى alcohol أو amine
وبعد ذلك تفاعل تدوير. بصورة دقيقة، يتغير تحويل L₇ للمركب amide alcohol (و) إلى
alcohol وفقاً للمادة البادئة، ويمكن أن يجري بطريقة معروفة للشخص الماهر
في الفن بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل (انظر Jikken Kagaku

- Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.1-30 (مثلاً). يتغير تحويل L₇ للمركب amide alcohol (٥٠) إلى amine وفقاً للمادة البادئة، ويمكن أن يجرى بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.279-318 (مثلاً). يتغير تفاعل تدوير مركب alcohol أو مركب amine وفقاً للمادة البادئة، ويمكن أن يجرى بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل (انظر Journal of Fluorine Chemistry, 1997, vol.2, p.119, or Scientia Pharmaceutica, 1996, vol.64, p.3 (مثلاً). بصورة مفضلة، يمكن الحصول على مركب lactam (٢) في ناتج عالٍ بتسخين مركب alcohol في مذيب أوبدون مذيب في وجود ٠.١ إلى ١٠ مكافئ من حمض عضوي مثل p-toluenesulfonic acid أو camphorsulfonic acid أو حمض غير عضوي مثل sulfuric acid أو hydrochloric acid في ما يتعلق بمركب alcohol، مثلاً. يتغير تفاعل تدوير مركب amine وفقاً للمادة البادئة، ويمكن أن يجرى بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل (انظر Petrochemia, 1990, vol.30, p.56; WO 2003/076386; or Tetrahedron Letters, 1982, vol.23, p.229 (مثلاً). بصورة مفضلة، يمكن الحصول على مركب lactam (٢) في ناتج عالٍ بتقليب مركب amine في مذيب مثل dimethylformamide، أو methylene chloride، toluene، tetrahydrofuran في وجود ٠.١ إلى ١ مكافئ من فلز عضوي مثل tetrakis(triphenyl)phosphine palladium أو tris(triphenyl)phosphine ruthenium في ما يتعلق بمركب amine، مثلاً. بوضوح، يتغير المذيب المستخدم في هذه الخطوة وفقاً للمادة البادئة والعامل الكاشف المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح للمادة البادئة أن تذاب فيه إلى مدى معين. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة باردة كالثلج إلى ١٠٠°مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة.

يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة.

تحويل المركب cyclic amine المستبدل بمجموعة vinyl (هـ) إلى المركب acylated (ح) يمكن تحضير المركب acylated (ح) من المركب cyclic amine المستبدل بمجموعة vinyl (هـ) كمادة بادئة في الخطوة ٣-٧. بصورة دقيقة، تجرى الخطوة ٣-٧ بنفس الطريقة كما في الخطوة ٣-٣.

تحويل المركب acylated (ح) إلى المركب lactam (٢)

تتكون خطوة ٣-٨ من تفاعل التبادل المزدوج لإغلاق حلقة وبعد ذلك تفاعل تعديل رابطة مزدوجة. يتغير تفاعل التبادل المزدوج لإغلاق حلقة وفقا للمادة البادئة ويمكن أن يجرى بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل (انظر Comprehensive Organometallic Chemistry, 1982, vol.8, p.499, or Angewandte Chemie International Edition, 2000, vol.39, p.3012, بصورة مفضلة، يجوز إجراء تفاعل تعديل الرابطة المزدوجة بواسطة، مثلا، Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental catalytic hydrogenation (i Chemistry), vol.26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.251-266؛ hydroboration (ii Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.83-134؛ أو iii) أكسدة رابطة مزدوجة carbon-carbon Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.23, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [V], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., October 1991, p.237-267. مثلا).

يفضل أن يكون تفاعل التبادل المزدوج لإغلاق حلقة طريقة لتقليب المركب acylated (ح) في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ من حفاز فلز (metal catalyst) في ما يتعلق بالمركب acylated (ح)، مثلا. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم مذيبات halogenated مثل chloride methylene و chloroform؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، مذيبات غير قطبية مثل

benzene، toluene، و xylene؛ ومذيبات مختلطة من ذلك. يتغير حفاز الفلز المستخدم وفقا للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة من حفاز الفلز المستخدم حفازات ruthenium مثل bis(tricyclohexylphosphine)benzylidene ruthenium (IV) dichloride،

benzylidene[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichloro (IV) ruthenium (tricyclohexylphosphine)، و [1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichloro(o-isopropoxyphenylmethylidene)ruthenium (IV) وحفازات molybdenum مثل 2,6-diisopropylphenylimidoneophylidene biphen و molybdenum (VI) و 2,6-diisopropylphenylimidoneophylidene molybdenum (VI) bis(hexafluoro-tert-butoxide). يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

١٥ تحويل المركب cycloalkyl ketone (ط٥) إلى المركب azide (ط٥) تتكون الخطوة ٣-٩ من (i) تفاعل halogenating عند الموضع α - للحلقة الأروماتية (-CH₂-Ar₁) و (ii) بعد ذلك تفاعل إدخال azide.

يتغير تفاعل halogenating (i) وفقا للمادة البادئة ويمكن أن يجري بواسطة طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل (انظر

٢٠ Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.422-458). تتضمن الأمثلة المفضلة للطريقة طريقة لتقليب مركب cycloalkyl ketone (ط٥) و ١ إلى ٢ مكافئ من عامل halogenating في ما يتعلق بمركب cycloalkyl ketone (ط٥) في مذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة من عامل halogenating المستخدم N-bromosuccinimide و bromine. بالإضافة لذلك، يجوز أن يعزز التفاعل بصورة ملحوظة بإضافة يفضل ٠.٠٠١ إلى ٠.٥ مكافئ من بادئ شق مثل benzoyl peroxide أو 2,2-azobisisobutyronitrile في ما يتعلق بمركب cycloalkyl ketone (ط٥)، مثلاً، أو بإضافة

يفضل ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئ من حفاز حمض (acid catalyst) مثل hydrobromic acid في ما يتعلق بمركب cycloalkyl ketone (ط)، مثلا. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب benzene و carbon tetrachloride. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠° مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلا، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

يتغير تفاعل (ii azidation) وفقا للمادة البادئة ويمكن أن يجرى بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.415-420). بصورة مفضلة، يقلب مركب halogenating و ١ إلى ٥ مكافئ من عامل azidating في ما يتعلق بمركب halogenating في مذيب، مثلا. تتضمن الأمثلة المفضلة من عامل azidation المستخدم sodium azide و trimethylsilyl azide. بصورة مفضلة، يجوز أن يعزز التفاعل بصورة ملحوظة باستخدام ٠.١ إلى ٥ مكافئ من quaternary amine salt مثل tetrabutylammonium fluoride في ما يتعلق بعامل azidation المستخدم، مثلا. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم مذيبيات ether مثل tetrahydrofuran و dioxane؛ مذيبيات halogenated مثل chloroform و methylene chloride؛ مذيبيات غير قطبية مثل benzene و toluene؛ ومذيبيات قطبية مثل acetone، acetonitrile، dimethylformamide، و N-methylpyrrolidine. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من درجة

حرارة الغرفة إلى ١٥٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

٥ تحويل المركب azide (هـ) إلى المركب lactam (٢)

إن الخطوة ٣-١٠ هي طريقة لتحضير مركب lactam (٢) تشمل تقليب مركب azide (هـ) في مذيب في وجود ١ إلى ١٠ مكافئ من حمض في ما يتعلق بالمركب azide (هـ) ليحدث تفاعل إعادة ترتيب. بصورة دقيقة، تتغير هذه الخطوة وفقاً للمادة البادئة ويمكن أن تجرى بطرق معروفة للشخص الماهر في الفن بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل (انظر The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.886، مثلاً).

١٠ تتضمن الأمثلة المفضلة للحمض المستخدم trifluoromethanesulfonic acid، trifluoroacetic acid، sulfuric acid، و hydrochloric acid. رغم أنه يجوز استخدام الحمض كمذيب، يجري هذا التفاعل بصورة مفضلة في وجود مذيب منفصل من وجه نظر الفعالية وفعالية التقليب. يتغير المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبيات halogenated مثل chloroform و methylene chloride؛ مذيبيات غير قطبية مثل benzene و toluene. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من ٧٨° مئوية إلى ٥٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

تحويل المركب cyclic amine المستبدل بمجموعة vinyl (ز) إلى المركب (ك)

٢٥ يمكن تحضير المركب (ك) من المركب cyclic amine المستبدل بمجموعة vinyl (ز) كمادة بادئة في الخطوة ٣-١١. تتكون الخطوة ٣-١١ من تفاعل اختزال رابطة مزدوجة وبعد ذلك تفاعل carbon prolongation.

- يجوز استخدام طريقة موصوفة في وثائق معروفة كثيرة من أجل تفاعل اختزال الرابطة المزدوجة. تتضمن الأمثلة المفضلة للطريقة (i) تفاعل catalytic hydrogenation (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.251-266 (مثلاً)؛ و(ii) اختزال باستخدام فلز وملح فلز (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.165-1856 (مثلاً).
- ١٠ تتضمن الأمثلة للطريقة (i) طريقة لتقليب المركب (هز) بالإضافة إلى مصدر hydrogen في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئ من حفاز فلز في ما يتعلق بالمركب (هز). يتغير حفاز الفلز المستخدم وفقاً للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للحفاز ruthenium-carbon, rhodium-carbon, palladium-carbon، hydrogen، Raney nickel، platinum oxide، palladium hydroxide، Wilkinson. يتغير مصدر hydrogen وفقاً للمادة البادئة وحفاز الفلز المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة لمصدر hydrogen غاز، ammonium formate، formic acid، hydrogen، cyclohexadiene. يتغير المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة وحفاز الفلز، ولا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب toluene، ethyl acetate، ethanol، methanol، THF، 1,4-dioxane، chloroform، methylene chloride، ماء، وخليطاً من ذلك. يجوز أن يضاف بصورة ملائمة حمض عضوي، حمض غير عضوي، أو قواعد عضوية لجعل التفاعل يجري بفعالية. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.
- ٢٥ تتضمن الأمثلة للطريقة (ii) طريقة لتقليب المركب (هز) في مذيب في وجود ١ إلى ١٠ مكافئ من فلز أو ملح فلز في ما يتعلق بالمركب (هز). يتغير الفلز أو ملح الفلز المستخدم وفقاً

للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للفلز أو ملح الفلز فلزات قلوية مثل lithium و sodium؛ فلزات أرضية قلوية alkali earth metals مثل magnesium و calcium؛ وأملاح من ذلك. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة والفلز المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب ethanol، methanol، ammonia، diethyl ether، 1,4-dioxane، tetrahydrofuran، tert-butanol، و water، وخليطا من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من -٧٨° مئوية إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

يجوز استخدام طريقة موصوفة في وثائق معروفة كثيرة من أجل تفاعل carbon prolongation اللاحق لاختزال الرابطة المزدوجة. تتضمن الأمثلة المفضلة للطريقة (i) تفاعل Wittig، (ii) تفاعل Horner-Emmons، و (iii) تفاعل Peterson (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85).

تتضمن الأمثلة المفضلة لتفاعل Wittig طريقة للتغليب في مذيب مركب aldehyde المشتق من المركب (٥ز) و ١ إلى ٣ مكافئ من عامل كاشف Wittig معروف في ما يتعلق بمركب aldehyde في وجود ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بمركب aldehyde. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل acetonitrile، nitromethane، 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 ethanol و methanol؛ مذيبات halogenated مثل chloroform و methylene chloride؛ ماء؛ ومذيبات مختلطة من ذلك.

- تتغير القاعدة المستخدمة وفقا للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium methoxide مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل 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. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من -٧٨ إلى ١٥٠°مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.
- تتضمن الأمثلة المفضلة من تفاعل Horner-Emmons طريقة للتقليب في مذيب مركب aldehyde المشتق من المركب (٥ز) و ١ إلى ٣ مكافئ من عامل كاشف Horner-Emmons. في ما يتعلق بمركب aldehyde في وجود من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بمركب aldehyde. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبيات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide و dimethyl sulfoxide؛ مذيبيات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبيات غير قطبية مثل benzene، toluene، و xylene؛ مذيبيات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ ومذيبيات مختلطة من ذلك.
- تتغير القاعدة المستخدمة وفقا للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة 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؛ وأملاح ammonium فلز قلوي مثل sodium amide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة

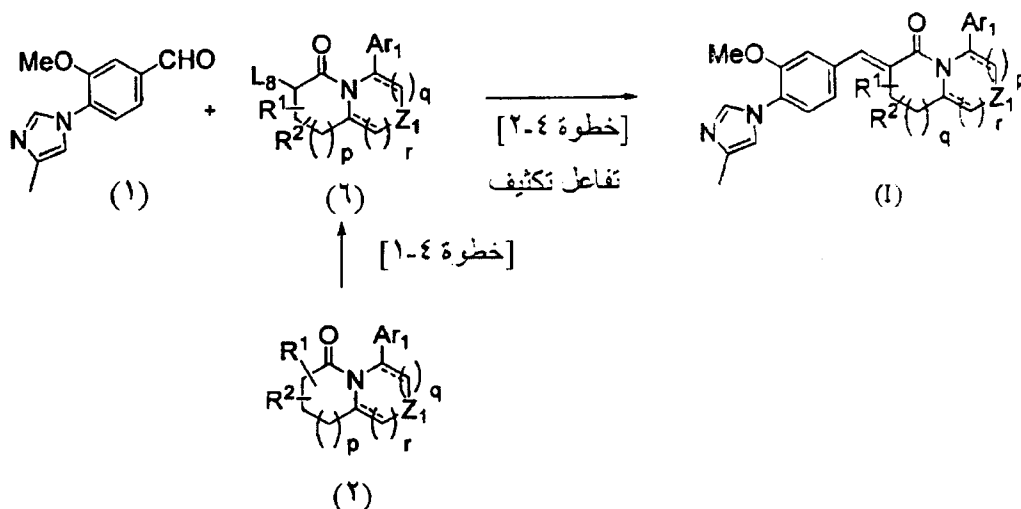
التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة. ٥

تتضمن الأمثلة المفضلة من تفاعل Peterson طريقة للتقليب في مذيب مركب aldehyde المشتق من المركب (٥ز) و ١ إلى ٣ مكافئ من عامل كاشف Peterson في ما يتعلق بمركب aldehyde في وجود ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بمركب aldehyde. يتغير المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبيات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، و dimethyl sulfoxide؛ مذيبيات ether مثل 1,4-dioxane، tetrahydrofuran، و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبيات غير قطبية مثل benzene، toluene، و xylene؛ مذيبيات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ ومذيبيات مختلطة من ذلك. تتغير القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة 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 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 درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة. ١٠ ١٥ ٢٠ ٢٥

تحويل المركب (٥ك) إلى المركب lactam (٢)

يمكن تحضير مركب lactam (٢) من المركب (هـ) كمادة بادئة بواسطة تفاعل amidation داخل الجزيئات (intramolecular amidation reaction) وفقا للخطوة ٣-١٢. بصورة دقيقة، تجرى الخطوة ٣-١٢ بواسطة نفس الطريقة كما في الخطوة ٣-٣. طريقة التحضير العامة ٢

توصف أدناه طريقة التحضير العامة ٢ المستخدمة نموذجيا لمركب الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي. ١٠



في الصيغة، يمثل ---- رابطة مفردة أو رابطة مزدوجة؛ Ar_1 ، Z_1 ، R^1 ، R^2 ، p ، q ، r كما هو محدد أعلاه؛ و L_8 يمثل مجموعة phosphite مثل مجموعة diethylphosphonyl، phosphonium salt مثل triphenylphosphonium bromide، مجموعة silyl مثل مجموعة trimethylsilyl، مجموعة ester مثل مجموعة methyl ester أو مجموعة ethyl ester، أو مجموعة carboxyl. ٢٠

إن طريقة التحضير العامة ٢ المحددة أعلاه هي مثال لطريقة لتحضير مركب الصيغة العامة (I) تشمل إدخال المجموعة المغادرة L_8 في مركب lactam (٢) وفقا للخطوة ٤-١ وبعدها تكتيف المركب مع مركب aldehyde (١) وفقا للخطوة ٤-٢. تحضير مركب الصيغة العامة (I) ٢٠

يتغير تفاعل تكتيف الخطوة ٤-٢ وفقا للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة من أجل التفاعل. تتضمن الأمثلة المفضلة للطريقة تفاعل Wittig، تفاعل ٢٥

Horner-Emmons، وتفاعل Peterson (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85)، وتفاعل Knoevegagel.

- ٥ تتضمن الأمثلة المفضلة من تفاعل Wittig طريقة للتقليب في مذيب المركب (٦)، حيث L_8 هو phosphonium salt، يفضل ٠.٥ إلى ٢ مكافئ مركب aldehyde (١) في ما يتعلق بالمركب (٦)، مثلاً، ويفضل من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (٦)، مثلاً. يجوز أن يكون هذا التفاعل طريقة لمعالجة أولاً مركب (٦) وقاعدة لتشكيل ناتج phosphonium وبعدئذ إضافة مركب aldehyde (١) إلى الناتج؛ أو طريقة لإضافة قاعدة في وجود مركب (٦) ومركب aldehyde (١). يتغير المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide، 1-methyl-2-pyrrolidone، acetonitrile، nitromethane و dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل 1,4-dioxane، tetrahydrofuran 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؛ ومذيبات مختلطة من ذلك. تتغير القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة 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 درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج
- ١٠
- ١٥
- ٢٠
- ٢٥

الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

تتضمن الأمثلة المفضلة من تفاعل Horner-Emmons طريقة للتقليب في مذيب المركب (٦)، حيث L_8 هو مجموعة phosphite، يفضل من ٠.٥ إلى ٢ مكافئ من مركب aldehyde (١) في ما يتعلق بالمركب (٦)، مثلاً، ويفضل من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (٦)، مثلاً. يجوز أن يكون هذا التفاعل طريقة لمعالجة أولاً مركب (٦) وقاعدة لتشكيل carbanion وبعدئذ إضافة مركب aldehyde (١) إلى carbanion؛ أو طريقة لإضافة قاعدة في وجود مركب (٦) ومركب aldehyde (١). يتغير المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل ١٠ dimethyl sulfoxide، وN,N-dimethylformamide، 1-methyl-2-pyrrolidone، ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene، xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol وmethanol؛ ماء؛ ومذيبات مختلطة من ذلك. تتغير القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide ١٥ وlithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide وpotassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل butyl lithium وpyridine، triethylamine، وdiazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل sodium hydride؛ وأملاح ammonium فلز قلوي مثل sodium amide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من ٧٨- إلى ١٥٠°مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة ٢٥ للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

تتضمن الأمثلة المفضلة من تفاعل Peterson طريقة للتقليب في مذيب المركب (٦)، حيث L_8 هو مجموعة silyl، يفضل ٠.٥ إلى ٢ مكافئ من مركب aldehyde (١) في ما يتعلق

بالمركب (٦)، مثلاً، ويفضل ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (٦)، مثلاً. يجوز أن يكون هذا التفاعل طريقة لمعالجة أولاً مركب (٦) وقاعدة لتشكيل carbanion وبعدئذ إضافة مركب aldehyde (١) إلى carbanion؛ أو طريقة لإضافة قاعدة في وجود مركب (٦) ومركب aldehyde (١). يتغير المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبيات قطبية مثل dimethyl sulfoxide، وN,N-dimethylformamide، 1-methyl-2-pyrrolidone، ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، و1,2-dimethoxyethane؛ مذيبيات غير قطبية مثل benzene، toluene، وxylene؛ مذيبيات alcohol مثل ethanol وmethanol؛ ماء؛ ومذيبيات مختلطة من ذلك. تتغير القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide وlithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide وpotassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine، وdiazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium وlithium diisobutylamide؛ hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride؛ وأملاح ammonium فلز قلوي مثل sodium amide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

تتضمن الأمثلة المفضلة لتفاعل Knoevenagel طريقة للتقليب في مذيب المركب (٦)، حيث L_8 هو مجموعة ester أو مجموعة carboxyl، يفضل من ٠.٥ إلى ٢ مكافئ من مركب aldehyde (١) في ما يتعلق بالمركب (٦)، مثلاً، ويفضل من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (٦)، مثلاً. يجوز أن يكون هذا التفاعل طريقة لمعالجة أولاً مركب (٦) وقاعدة لتشكيل carbanion وبعدئذ إضافة مركب aldehyde (١) إلى carbanion؛ أو طريقة

لإضافة قاعدة في وجود مركب (٦) ومركب aldehyde (١). يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، و dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل 1,4-dioxane، tetrahydrofuran ٥
و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene، و xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ ومذيبات مختلطة من ذلك. تتغير القاعدة المستخدمة وفقا للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide carbonates فلز قلوي ١٠
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 درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

٢٠ تحضير مركب (٦)

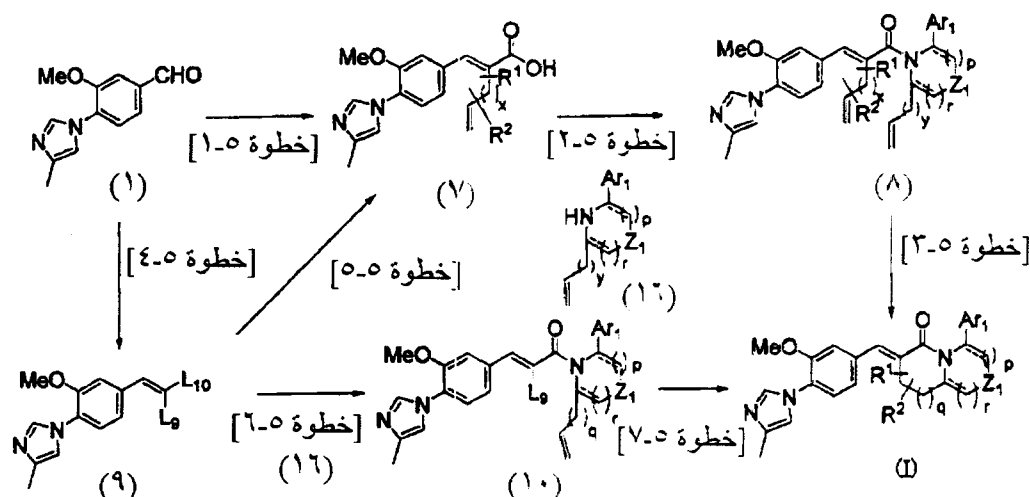
يمكن تحضير المركب (٦) من مركب lactam (٢) كمادة بادئة وفقا للخطوة ٤-١. بصورة مفضلة، مثلاً، (i) عامل كاشف Wittig (٦)، حيث L_8 phosphonium salt، يمكن أن يحضر بواسطة halogenating مركب lactam (٢) بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438، مثلاً)، وبعدها تفاعل المركب مع مركب phosphine عضوي مثل triphenylphosphine (انظر Organic Reaction, 1965, vol.14, p.270، مثلاً). (ii) ٢٥

- العامل الكاشف Horner-Emmons (٦)، حيث L_8 هو phosphite، يمكن أن يحضر بواسطة halogenating مركب lactam (٢) بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438) ٥
- ويعتد تفاعل المركب مع alkyl phosphinite بواسطة تفاعل Arbuzov (انظر Chemical Review, 1981, vol.81, p.415) أومع metal phosphonite بواسطة تفاعل Becker (انظر Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180) كبدل، يمكن تحضير العامل الكاشف Horner-Emmons من مركب lactam (٢) و chlorophosphate وجود قاعدة (انظر The Journal of Organic Chemistry, 1989, vol.54, p.4750) ١٠
- Peterson (٦)، حيث L_8 هو مجموعة silyl، يمكن أن يحضر من مركب lactam (٢) و trialkylsilyl chloride وجود قاعدة (انظر Journal of Organometallic Chemistry, 1983, vol.248, p.51) ١٥
- هو مجموعة ester أو مجموعة carboxyl، يمكن أن يحضر من مركب lactam (٢) و carbonic diester، carbon dioxide، أو carbon dioxide وجود قاعدة (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [IV], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.14-30 and p.54-71) ٢٠

طريقة التحضير العامة ٣

- توصف أدناه طريقة التحضير العامة ٣ المستخدمة نموذجياً لمركب الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي.

[الصيغة ١١]



في الصيغة، يمثل ---- رابطة مفردة أو رابطة مزدوجة، Ar_1 ، Z_1 ، R^1 ، R^2 ، p ، q ، r كما هو محدد أعلاه؛ x و y كل منهما يمثل عددا صحيحا من صفر إلى ٢؛ L_9 يمثل ذرة halogen مثل chlorine، bromine، أو iodine، أو مجموعة sulfonate، مثل مجموعة triflate و L_{10} يمثل مجموعة ester مثل مجموعة methyl ester أو ethyl ester، أو ١٥
carboxylic acid.

٢٥ إن طريقة التحضير العامة ٣ أعلاه هي مثال من (i) طريقة من أجل تحضير مركب الصيغة العامة (I) تشمل اشتقاق المركب (٧) من مركب aldehyde (١) وفقا للخطوة ١-٥ أو وفقا للخطوة ٥-٥ من خلال الخطوة ٤-٥، تحويل المركب (٧) إلى مركب amide (٨) بواسطة تفاعل التكثيف مع مركب amine (١٦) في الخطوة ٢-٥، وبعدئذ تعريض مركب amide (٨) إلى تفاعل التبادل المزدوج لإغلاق الحلقة وبعد ذلك تفاعل تعديل الرابطة المزدوجة في الخطوة ٣-٥؛ أو (ii) طريقة لتحضير مركب الصيغة العامة (I) تشمل اشتقاق المركب (٩) من مركب aldehyde (١) وفقا للخطوة ٤-٥، تحويل المركب (٩) إلى مركب amide (١٠) في الخطوة ٦-٥، وبعدئذ تعريض مركب amide (١٠) إلى تفاعل Heck وبعد ذلك تفاعل تعديل الرابطة المزدوجة في الخطوة ٧-٥.

تحضير مركب الصيغة العامة (I)

في الطريقة (i)، يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I) من مركب amide (٨) وفقا للخطوة ٣-٥. تتكون الخطوة ٣-٥ من تفاعل التبادل المزدوج لإغلاق الحلقة وبعد ذلك تفاعل تعديل الرابطة المزدوجة. بصورة دقيقة، يتغير تفاعل التبادل المزدوج لإغلاق حلقة المرحلة ٢٥

- الأولى وفقا للمادة البادئة ويمكن أن يجرى بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل (انظر Comprehensive Organometallic Chemistry, 1982, vol.8, p.499, or Angewandte Chemie International Edition, 2000, vol.39, p.3012, مثلا). يجوز أن يجرى تفاعل تعديل الرابطة المزدوجة للمرحلة الثانية بواسطة، مثلا، catalytic hydrogenation (i انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.251-266، مثلا؛ ii) hydroboration (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.83-134، مثلا؛ iii) أكسدة رابطة مزدوجة carbon-carbon (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.23, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [V], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., October 1991, p.237-267، مثلا).
- بصورة مفضلة، إن تفاعل التبادل المزدوج لإغلاق الحلقة هو طريقة لإجراء تفاعل التدوير داخل الجزيئات (intramolecular cyclization reaction) بتقليب مركب amide (٨) في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ من حفاز فلز في ما يتعلق بمركب amide (٨). تتضمن الأمثلة مفضلة للمذيب المستخدم مذيئات halogenated مثل 1,4-dioxane، tetrahydrofuran، ether مذيئات chloroform و methylene chloride، مذيئات 1,2-dimethoxyethane غير قطبية مثل benzene، toluene، و xylene، ومذيئات مختلطة من ذلك. يتغير حفاز الفلز المستخدم وفقا للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة من حفاز الفلز المستخدم حفازات ruthenium مثل bis(tricyclohexylphosphine)benzylidene ruthenium (IV) dichloride benzylidene[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene] dichloro ruthenium (IV) (tricyclohexylphosphine)، و-2-[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl) imidazolidinylidene] dichloro(o-isopropoxyphenyl)methylidene ruthenium (IV) وحفازات molybdenum مثل biphen 2,6-diisopropylphenylimidoneophylidene و molybdenum (VI) و 2,6-diisopropylphenylimidoneophylidene molybdenum (VI)

bis(hexafluoro-tert-butoxide). يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

يفضل أن يكون تفاعل تعديل الرابطة المزدوجة هو catalytic hydrogenation، مثلاً، التي يختزل فيها المركب المدور الناتج بواسطة تفاعل التبادل المزدوج لإغلاق الحلقة في تيار hydrogen يفضل عند ١ إلى ١٠ جوى، مثلاً، في وجود يفضل من ٠.٠٠١ إلى ٠.٢ مكافئ من حفاز فلز في ما يتعلق بالمركب المدور، مثلاً. يجرى هذا التفاعل بصورة مفضلة في وجود مذيب من وجهة نظر الفعالية operativity وفعالية التقلب. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم مذيبات alcohol مثل ethanol وmethanol؛ مذيبات halogenated مثل methylene chloride وchloroform؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene، xylene و مذيبات قطبية مثل ethyl acetate وacetonitrile؛ ومذيبات مختلطة من ذلك. يتغير حفاز الفلز المستخدم وفقاً للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة للحفاز platinum، Raney nickel، palladium-carbon، ويجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

في الطريقة (ii)، يمكن أن يحضر مركب الصيغة العامة (I) من مركب amide (١٠) وفقاً للخطوة ٥-٧. بصورة دقيقة، تتكون الخطوة ٥-٧ من تفاعل Heck وبعد ذلك تفاعل تعديل الرابطة المزدوجة. بصورة دقيقة، يتغير تفاعل Heck المرحلة الأولى وفقاً للمادة البادئة ويمكن أن يجرى بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط

- Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), (انظر vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.123-132). يجوز إجراء تفاعل تعديل الرابطة المزدوجة للمرحلة الثانية بواسطة، مثلا، catalytic hydrogenation (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.26, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.251-266). (انظر hydroboration (ii؛ مثلا، p.251-266) (Courses in Experimental Chemistry), vol.25, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.83-134). (انظر carbon-carbon أكسدة الرابطة المزدوجة (iii أو ١٠، p.83-134) (Courses in Experimental Chemistry), vol.23, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [V], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., October 1991, p.237-267). (مثلا، 267).
- تتضمن الأمثلة المفضلة لتفاعل Heck طريقة لتقليب المركب (١٠) في مذيب في وجود ١٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ من حفاز فلز انتقالي (transition metal catalyst) في ما يتعلق بالمركب (١٠). يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب tetrahydrofuran، acetonitrile، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone، و N,N-dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل أن تكون درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠° مئوية، مثلا. يجرى هذا التفاعل بصورة مفضلة في جو غاز خامل inert gas، ويفضل أكثر في nitrogen أو argon. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي معقد palladium، مثلا، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل palladium (II) acetate، palladium (II) dichlorobis(triphenylphosphine)، أو tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0)، tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0). بالإضافة لذلك، من المفضل أن يضاف بصورة ملائمة يفضل من ١ إلى ٥ مكافئ من مركب phosphorus ligand (يفضل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tri-tert-

butylphosphine، أو 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl، مثلًا) في ما يتعلق بحفز الفلز الانتقالي المستخدم، مثلًا، لكي يجعل التفاعل يجرى بفعالية. يجوز الحصول على نتيجة مفضلة في وجود قاعدة، ولا تحدد بصورة دقيقة القاعدة المستخدمة بقدر ما تستخدم القاعدة في تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. يفضل أن تكون القاعدة من ٠.١ إلى ٥ مكافئ من triethylamine

٥ N,N-diisopropylethylamine، N,N-dicyclohexylmethylamine، أو tetrabutylammonium chloride في ما يتعلق بالمركب (١٠)، مثلًا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلًا، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة.

١٠ تحضير مركب amide (٨)

يتغير تفاعل amidation في خطوة ٥-٢ وفقًا للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة من أجل التفاعل (انظر Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in

Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [II], edited by The Chemical Society of Japan, ١٥ Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1136-1162). تتضمن الأمثلة المفضلة

للطريقة (i) طريقة لتحويل المركب (٧) إلى acid halide وتفاعل acid halide مع مركب amine (١٦) تحت شروط قاعدية (انظر Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in

Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [II], edited by The Chemical Society of Japan, ٢٠ Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1142-1145)، مثلًا؛ و (ii) طريقة لتفاعل المركب (٧)

مع مركب amine (١٦) باستخدام عامل تكثيف (انظر Yukikagaku Jikken No Tebiki "Introduction to Organic Chemistry Experiments) [4]", Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., September 1990, p.27-52). مثلًا).

٢٥ تتضمن الأمثلة المفضلة من تفاعل تحويل المركب (٧) إلى acid halide في الطريقة (i) طريقة لتقليب المركب (٧) في مذيب في وجود ١ إلى ١٠ مكافئ من عامل halogenating في ما يتعلق بالمركب (٧). يتغير عامل halogenating المستخدم وفقًا للمادة البادئة ولا يحدد

بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة من عامل thionyl chloride halogenating، phosphorus pentachloride، وoxalyl chloride. لا يحدد بصورة دقيقة المذيب المستخدم طالما المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب methylene chloride، chloroform، وtoluene. قد يجرى التفاعل بفعالية عندما يضاف بصورة ملائمة ٠.١ إلى ١ مكافئ من قاعدة عضوية مثل pyridine، dimethylformamide، إلخ، في ما يتعلق بالمركب (٧). يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة باردة كالثلج إلى ١٥٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة.

تتضمن الأمثلة المفضلة من تفاعل الاقتران التالي طريقة لتقليب acid halide و ١ إلى ٥ مكافئ من مركب amine (١٦) في ما يتعلق بـ acid halide في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠٠ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بـ acid halide. تتغير القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة triethylamine، pyridine، quinoline، lutidine، وN,N-diisopropylethylamine. لا يحدد المذيب المستخدم بصورة دقيقة طالما المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب methylene chloride، chloroform، وtoluene، tetrahydrofuran، و1,4-dioxane. يجوز استخدام قاعدة كمذيب. كبديل، من الممكن استخدام نظام تقسيم طبقتين يتكون من القاعدة التي هي محلول قلوي، يفضل محلول sodium hydroxide أو potassium hydroxide، مثلاً، ومذيب halogenated مثل methylene chloride أو 1,2-dichloroethane. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة باردة كالثلج إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة

تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة.

- تتضمن الأمثلة المفضلة للطريقة (ii) طريقة لتقليب المركب (٧) في مذيب من ١ إلى ٥ مكافئ من مركب amine (١٦) في ما يتعلق بالمركب (٧) في وجود من ١ إلى ٥ مكافئ من عامل تكثيف في ما يتعلق بالمركب (٧). يتغير عامل التكثيف المستخدم وفقا للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة من عامل التكثيف 1,3-dicyclohexylcarbodiimide، 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide، benzotriazol-1-yloxytris (dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate و diethyl cyanophosphonate، bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride. بصورة مفضلة، يجوز أن يضاف من ١ إلى ٢ مكافئ من N-hydroxysuccinimide أو N-hydroxybenzotriazole في ما يتعلق بالمركب (٧) لجعل التفاعل يجري بفعالية، مثلا. يجري هذا التفاعل بصورة مفضلة في وجود مذيب من وجهة نظر الفعالية وفعالية التقليب. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وعامل التكثيف المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم مذيبات halogenated مثل methylene chloride و 1,2-dichloroethane، ومذيبات قطبية مثل tetrahydrofuran و N,N-dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة باردة كالتلج إلى ١٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلا، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة.

تحضير مركب amine (١٦)

- إن مركب amine (٦) متوفر تجاريا أو يمكن تحضيره بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن (انظر Tetrahedron Letters, 1998, vol.39, p.5421، مثلا).

تحضير المركب (٧)

يمكن تحضير المركب (٧) (i) من مركب aldehyde (١) وفقا للخطوة ٥-١، أو (ii) باشتقاق المركب (٩)، حيث L_{10} يمثل مجموعة ester، من مركب aldehyde (١) وفقا للخطوة ٥-٤ وبعدئذ تعريض المركب (٩) إلى الخطوة ٥-٥.

[تحويل مركب aldehyde (١) إلى المركب (٧)]

٥ تتكون الخطوة ٥-١ من مرحلة أولى لاشتقاق مركب cinnamate من مركب aldehyde

(١) وبعد ذلك مرحلة ثانية من تحلل بالماء لمجموعة ester إلى مجموعة carboxylic acid.

يمكن تحضير مركب cinnamate من مركب aldehyde (١) وأي عوامل كاشفة

Horner-Emmons بواسطة طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن (انظر

W.S. Wadsworth, Jr., Organic Reactions, 1997, vol.25, p.73، مثلاً). بصورة مفضلة،

١٠ مثلاً، يمكن الحصول على المركب (٧) في ناتج عالٍ باستخدام مركب aldehyde (١)، يفضل

من ١ إلى ٢ مكافئ من عامل كاشف Horner-Emmons، مثلاً، ويفضل من ١ إلى ٥ مكافئ

من قاعدة، مثلاً. يمكن تحضير العامل الكاشف Horner-Emmons بواسطة طريقة معروفة

للشخص الماهر في الفن. مثلاً، يمكن تحضير العامل الكاشف Horner-Emmons بواسطة

alkylation من acid trialkylphosphonoacetic المتوفر تجارياً (انظر

١٥ Synthetic Communication, 1991, vol.22, p.2391، مثلاً)، تفاعل Arbuzov باستخدام

alkylphosphinite من مشتق α -halogenoacetic acid (انظر Chemical Review, 1981,

vol.81, p.415، مثلاً)، تفاعل Becker باستخدام metal phosphonite (انظر Journal of the

American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180، مثلاً). تتضمن الأمثلة المفضلة

للمذيب المستخدم مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide،

٢٠ 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 ethanol و methanol؛ ماء؛ ومذيبات مختلطة من ذلك. تتغير القاعدة المستخدمة

وفقاً للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل

sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي، مثل

٢٥ sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي من alcohols مثل sodium methoxide

و tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine،

و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية (organic metals) مثل butyl lithium

- و diisobutylamide؛ lithium hydrides؛ فلز قلوي مثل sodium hydride؛ والأملاح ammonium فلز قلوي مثل sodium amide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من -٧٨ إلى ١٥٠°مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة. يجوز أن تستخدم طريقة إزالة حماية معروفة للشخص الماهر في الفن من أجل تفاعل التحلل بالماء للحصول على المركب (٧) من مركب cinnamate كمادة بادئة (انظر T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., ١٠ (1981, p.154-186).
- تحويل المركب (٩) إلى المركب (٧)
- يمكن أن يحضر المركب (٧) باقتزان المركب (٩) كمادة بادئة مع مركب alkene المناظر طبقاً للخطوة ٥-٥. بصورة دقيقة، يجوز استخدام طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن من أجل تفاعل الاقتزان في الخطوة ٥-٥. تتضمن الأمثلة المفضلة للطريقة تفاعل Heck (انظر ١٥ A. Suzuki, "Org. Reactions.", 1982, vol.27, p.345)، وتفاعل Suzuki (انظر J.K. Stille, "Chem. Rev.", 1995, vol.95, p.2457)، وتفاعل اقتزان Stille (انظر J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol.25, p.508).
- في تفاعل Heck، يقرن بصورة مفضلة مركب halide أو مركب triflate (٩)، مثلاً، مع ٢٠ يفضل من ١ إلى ٥ مكافئ من مركب alkene في ما يتعلق بالمركب (٩)، مثلاً، في وجود يفضل من ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ من حفاز فلز انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٩)، مثلاً. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر الفعالية وفعالية التقلب. يتغير المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب ٢٥ 1,4-dioxane، tetrahydrofuran، acetonitrile، 1,2-dimethoxyethane، toluene، benzene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone و N,N-dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي تكمل

- تفاعل الاقتران، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠° مئوية، مثلاً. يجرى هذا التفاعل بصورة مفضلة في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في nitrogen أو argon. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي معقد palladium، مثلاً، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل $\text{palladium (II) acetate}$ ، $\text{dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II)}$ ، $\text{tris(dibenzylideneacetone) palladium (0)}$ أو $\text{tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0)}$ ٥
- dipalladium (0) . بالإضافة إلى ذلك، يجوز بصورة ملائمة إضافة مركب phosphorus ligand (يفضل $\text{triphenylphosphine}$ ، $\text{tri-tert-butylphosphine}$ ، $\text{tri-o-tolylphosphine}$ ، butylphosphine ، أو $\text{2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl}$ ، مثلاً) لجعل التفاعل يجري بفعالية. يجوز الحصول على نتيجة مفضلة في وجود قاعدة، ولا تحدد بصورة دقيقة القاعدة المستخدمة بقدر ما تستخدم القاعدة في تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. تتضمن الأمثلة المستخدمة للمفضلة للقاعدة triethylamine ، $\text{N,N-diisopropylethylamine}$ ، $\text{N,N-dicyclohexylmethylamine}$ ، و $\text{tetrabutylammonium chloride}$. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة.
- في تفاعل Suzuki، يفضل أن يقرن بصورة مفضلة مركب halide أو مركب triflate (٩)، مثلاً، مع يفضل من ١ إلى ٥ مكافئ من مركب boronic acid أو مركب boronate في ما يتعلق بالمركب (٩)، مثلاً، يفضل في وجود من ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئ من حفاز فلز انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٩)، مثلاً. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر الفعالية وفعالية التقليل. يتغير المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب tetrahydrofuran ، acetonitrile ، 1,4-dioxane ، $\text{1,2-dimethoxyethane}$ ، benzene ، toluene ، xylene ، $\text{N,N-dimethylformamide}$ ، و $\text{1-methyl-2-pyrrolidone}$ ، ماء ومذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠° مئوية، مثلاً. يجرى هذا التفاعل بصورة مفضلة في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في nitrogen أو argon. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي معقد palladium معروف، مثلاً، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل

٥. dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، palladium (II) acetate
tris(dibenzylideneacetone) أو tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0)
dipalladium (0). بالإضافة لذلك، يجوز بصورة ملائمة إضافة مركب phosphorus lignad
(يفضل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tricyclohexylphosphine،
أو tri-tert-butylphosphine، مثلًا) لإجراء التفاعل بفعالية. يجوز بصورة ملائمة أيضا أن
يضاف quaternary ammonium salt، يفضل tetrabutylammonium chloride،
أو tetrabutylammonium bromide، مثلًا، لإجراء التفاعل بفعالية. في هذا التفاعل، يجوز
الحصول على نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. تتغير القاعدة المستخدمة في هذه المرة وفقا
للمادة البادئة والمذيب المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة
١٠. cesium fluoride، potassium fluoride، barium hydroxide، sodium hydroxide،
potassium carbonate، cesium carbonate، potassium phosphate و
تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلًا،
ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة.
١٥. في تفاعل اقتران Stille، يقرن مركب halide أو مركب triflate (٩) يفضل مع من ١ إلى
١٠ مكافئ من مركب trialkyltin في ما يتعلق بالمركب (٩)، مثلًا، في وجود يفضل ٠.٠١
إلى ٠.٢ مكافئ من حفاز فلز انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٩)، مثلًا. بالإضافة لذلك، يجوز
أن يضاف بصورة ملائمة يفضل من ٠.١ إلى ٥ مكافئ من copper (I) halide و/أو lithium
chloride في ما يتعلق بالمركب (٩)، مثلًا، لكي يجعل التفاعل يجرى بفعالية. تتضمن الأمثلة
المفضلة للمذيب المستخدم في هذا التفاعل toluene، xylene،
٢٠. N,N-dimethylformamide، N,N-dimethylacetamide، 1-methyl-2-pyrrolidone،
و dimethyl sulfoxide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي الدرجة التي يمكنها أن تكمل
تفاعل الاقتران، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠°مئوية، مثلًا. إن حفاز الفلز
الانتقالي المستخدم هو معقد palladium، يفضل معقد palladium معروف
مثل palladium (II) acetate، dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)،
٢٥. tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0)، أو tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0)
(0)، مثلًا، ويفضل أكثر (0) tetrakis(triphenylphosphine)palladium
أو (0) tris(dibenzylideneacetone)dipalladium، مثلًا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في

جوجاز خامل، ويفضل أكثر في جو nitrogen أو argon. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم العملية بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة.

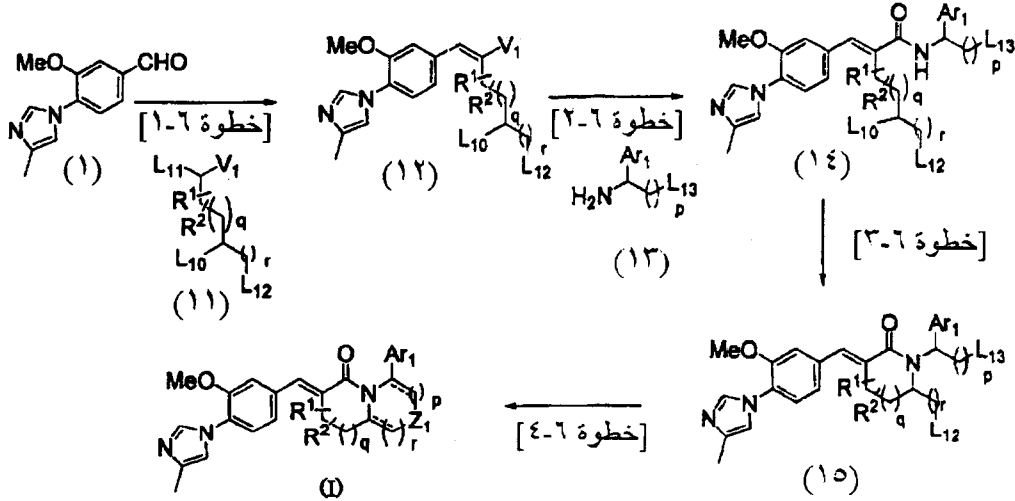
تحويل المركب (١) إلى المركب (٩)

يمكن تحضير المركب (٩) بتفاعل المركب (١) كمادة بادئة مع halogenated phosphonoacetic acid في تفاعل Horner-Emmons وفقاً للخطوة ٥-٤ (انظر Organic Letter, 2000, vol.2, p.1975، مثلاً).

١٠ تحويل المركب (٩) إلى المركب (١٠)

يمكن تحضير المركب (١٠) من المركب (٩) كمادة بادئة وفقاً للخطوة ٥-٦. إن الخطوة ٥-٦ وتحضير مركب amine المستخدم هما نفسهما كما في الخطوة ٥-٢ المحددة أعلاه. طريقة التحضير العامة ٤

توصف أدناه طريقة التحضير العامة ٤ المستخدمة نموذجياً لمركب الصيغة العامة (I) من الاختراع الحالي.



٢٥ في الصيغة، يمثل ---- رابطة مفردة أو رابطة مزدوجة؛ و R^1 ، R^2 ، Z_1 ، Ar_1 ، p ، q ، r كما هو محدد أعلاه؛ L_{10} يمثل ذرة halogen مثل ذرة chlorine، أو ذرة bromine، أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة mesyl أو tosyl؛ L_{11} يمثل مجموعة phosphite مثل مجموعة hydroxyl؛ L_{12} و L_{13} كل منها يمثل مجموعة hydroxyl، مجموعة hydroxyl لها

مجموعة حماية، مجموعة amino، أو مجموعة amino لها مجموعة حماية؛ و V_1 يمثل مجموعة ester مثل مجموعة methyl ester أو مجموعة ethyl ester، أو مجموعة carboxylic acid.

إن طريقة التحضير العامة ٤ المحددة أعلاه هي مثال من طريقة لتحضير مركب الصيغة العامة (I) تشمل اشتقاق المركب (١٢) من مركب aldehyde (١) وعامل كاشف Horner-Emmons (١١) وفقا للخطوة ٦-١، تعريض المركب (١٢) إلى تفاعل amidation وفقا للخطوة ٦-٢، تشكيل حلقة lactam (١٥) وفقا للخطوة ٦-٣ وأخيرا إخضاع مركب lactam (١٥) إلى تفاعل تدوير ثانٍ في الخطوة ٦-٤.

تحضير مركب الصيغة العامة (I)

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I) من مركب lactam (١٥) وفقا للخطوة ٦-٤.

١٠ تتكون الخطوة ٦-٤ من تفاعل إزالة حماية لمجموعات alcohol أو مجموعات amine في L_{12}

و L_{13} من المركب (١٥) وبعد ذلك تفاعل تدوير. يجوز استخدام تفاعل إزالة الحماية الموصوف

في وثائق كثيرة معروفة (انظر T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis",

John Wiley & Sons, Inc., 1981). يتغير تفاعل التدوير وفقا للمادة البادئة ولا يحدد بصورة

دقيقة بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة

١٥ معروفة للشخص الماهر في الفن من أجل التفاعل. تتضمن الأمثلة المفضلة للطريقة (i) طريقة

لتشكيل cyclic ether من diol (انظر Journal of Fluorine Chemistry, 1997, vol.2, p.119,

or Scientia Pharmaceutica, 1996, vol.64, p.3 (مثلا)؛ و (ii) طريقة لتشكيل cyclic amine

من aminoalcohol (انظر Petrochemia, 1990, vol.30, p.56; WO 2003/076386; or

Tetrahedron Letters, 1982, vol.23, p.229، مثلا). بصورة مفضلة أكثر، مثلا يمكن

٢٠ الحصول على مركب الصيغة العامة (I) في ناتج عالٍ بتسخين المركب المزال حمايته في

مذيب أو يدون مذيب في وجود من ٠.١ إلى ١٠ مكافئ من حمض عضوي organic acid مثل

p-toluenesulfonic acid أو camphorsulfonic acid أو حمض غير عضوي inorganic acid

مثل sulfuric acid أو hydrochloric acid في ما يتعلق بالمركب المزال حمايته، أو بتسخين

المركب المزال حمايته في وجود من ٠.١ إلى ١ مكافئ من فلز عضوي مثل

٢٥ tetrakis(triphenylphosphine) palladium أو tris(triphenylphosphine) ruthenium في ما

يتعلق بالمركب المزال حمايته. يتغير المذيب المستخدم في هذه الخطوة وفقا للمادة البادئة

والعامل الكاشف المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما أن المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح

بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب methylene chloride، dimethyl sulfoxide، 1,2-dimethoxyethane، 1,4-dioxane، chloroform، chloride، methanol، ethanol، dimethylformamide، tetrahydrofuran، toluene، ماء، ومذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة باردة كالثلج إلى ١٠٠°مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة.

١٠ تحضير مركب lactam (١٥)

يمكن تحضير مركب lactam (١٥) من مركب cinnamide (١٤) كمادة بادئة بواسطة تفاعل التدوير الذي يستلزم مغادرة L_{10} للمركب cinnamide (١٤) وفقاً للخطوة ٦-٣. بصورة دقيقة، مثلاً، يمكن الحصول على مركب lactam المرغوب (١٥) في ناتج عالٍ بمعالجة المركب (١٤) بواسطة من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (١٤)، مثلاً. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر الفعالية وفعالية التقلب. يتغير المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما أن المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح للمادة البادئة بأن تذاب فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide، 1-methyl-2-pyrrolidone، dimethyl sulfoxide، مذيبيات ether مثل 1,4-dioxane، tetrahydrofuran، 1,2-dimethoxyethane، مذيبيات غير قطبية مثل benzene، toluene، و xylene؛ مذيبيات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ ومذيبيات مختلطة من ذلك. تتغير القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة 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 pyridine، triethylamine، و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية organic metals مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ و hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride.

وأملح ammonium فلز قلوي مثل sodium amide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من -٧٨ إلى ١٥٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال منتج ثانوي غير مرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص، و/أو البلورة.

تحضير مركب cinnamide (١٤)

يمكن تحضير مركب cinnamide (١٤) من المركب (١٢) ويفضل من ١ إلى ٥ مكافئ من مركب amine (١٣) في ما يتعلق بالمركب (١٢)، مثلاً، وفقاً لتفاعل amidation في خطوة ٦-٢. يتغير تفاعل amidation وفقاً للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة بقدر ما تكون الشروط مشابهة لهذه الشروط في هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة من أجل التفاعل (انظر Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in

Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1136-1162). تتضمن الأمثلة المفضلة

للطريقة (i) طريقة لتحويل مركب (١٢) إلى acid halide وتفاعل acid halide مع مركب amine (١٣) تحت شروط قاعدية (انظر Shin Jikken Kagaku Koza

(New Courses in Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1142-1145؛ (ii) طريقة لتفاعل المركب (١٢) مع مركب amine (١٣) باستخدام التكتيف (انظر

"Yukikagaku Jikken No Tebiki (Introduction to Organic Chemistry Experiments) Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., September 1990, p.27-52, [4]، مثلاً).

تتضمن الأمثلة المفضلة للتفاعل لتحويل المركب (١٢) إلى acid halide في الطريقة (i) طريقة لتقليب المركب (١٢) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئ من عامل halogenating في ما يتعلق بالمركب (١٢). يتغير عامل halogenating المستخدم وفقاً للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة من عامل

- بصورة دقيقة المذيب المستخدم طالما أن المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب methylene chloride، chloroform، وtoluene. قد يجرى التفاعل بفعالية عندما يضاف بصورة ملائمة من ٠.١ إلى ١ مكافئ من قاعدة عضوية مثل pyridine، dimethylformamide، إلخ، في ما يتعلق بالمركب (١٢). يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة باردة كالتلج إلى ١٥٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة.
- ٥ تتضمن الأمثلة المفضلة من تفاعل الاقتران اللاحق طريقة للتقليب في مذيب acid halide ومن ١ إلى ٥ مكافئ من مركب amine (١٣) في ما يتعلق بـ acid halide في وجود من ١ إلى ١٠٠ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بـ acid halide. تتغير القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة triethylamine، pyridine، ١٥ isoquinoline، وquinoline، lutidine، N,N-diisopropylethylamine المذيب المستخدم طالما أن المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب methylene chloride، chloroform، toluene، tetrahydrofuran، و1,4-dioxane. يجوز استخدام القاعدة كمذيب. من الممكن استخدام نظام تقسيم طبقتين يتكون من قاعدة التي هي محلول قلوي، يفضل sodium hydroxide أو محلول potassium hydroxide، مثلاً، ومذيب halogenated مثل methylene chloride أو 1,2-dichloroethane. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة باردة كالتلج إلى ١٠٠° مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة.
- ٢٠
- ٢٥

تتضمن الأمثلة المفضلة للطريقة (ii) طريقة لتقليب المركب (١٢) في مذيب ومن ١ إلى ٥ مكافئ من مركب amine (١٣) في ما يتعلق بالمركب (١٢) في وجود من ١ إلى ٥ مكافئ من عامل تكثيف في ما يتعلق بالمركب (١٢). يتغير عامل التكثيف وفقا للمادة البادئة ولا يحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة من عامل التكثيف ٥

1,3-dicyclohexylcarbodiimide، 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide، benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate، diethyl cyanophosphonate و bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride بصورة مفضلة، يجوز أن يضاف من ١ إلى ٢ مكافئ من N-hydroxysuccinimide أو N-hydroxybenzotriazole في ما يتعلق بالمركب (١٢) لإجراء التفاعل بفعالية، مثلا. ١٠

يجرى هذا التفاعل بصورة مفضلة في وجود مذيب من وجهة نظر الفعالية وفعالية التقليب. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وعامل التكثيف المستخدم، ولا يحدد بصورة دقيقة طالما أن المذيب لا يثبط التفاعل ويسمح بأن تذاب المادة البادئة فيه إلى مدى معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم مذيبات halogenated مثل methylene chloride و 1,2-dichloroethane، ومذيبات قطبية مثل tetrahydrofuran و N,N-dimethylformamide. ١٥

يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة باردة كالتلج إلى ١٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلا، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة. ٢٠

تحضير مركب amine (١٣)

إن مركب amine (١٣) متوفر تجاريا أو يمكن تحضيره بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن. عندما لا يكون متوفرا تجاريا، يمكن تحضير مركب amine (١٣) بتحويل مجموعة aldehyde المناظرة إلى مجموعة vinyl وبعدئذ aminohydroxylating المركب (انظر Journal of the American Chemical Society, 2001, vol.123, p.1862، مثلا). ٢٥

تحضير المركب (١٢)

- تتكون الخطوة ٦-١ من خطوة لتصنيع مركب cinnamate بواسطة تفاعل التكتيف لمركب aldehyde (١) مع عامل كاشف Horner-Emmons (١١) وبعد ذلك خطوة لإزالة حماية مجموعة ester إلى carboxylic acid. بصورة دقيقة، في تفاعل Horner-Emmons، يمكن تحضير مركب cinnamate من مركب aldehyde (١) كمادة بادئة بواسطة طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن (انظر Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85). بصورة مفضلة، يمكن الحصول على مركب cinnamate المرغوب بتفاعل مركب aldehyde (١) مع يفضل من ١ إلى ٥ مكافئ من عامل كاشف Horner-Emmons (١١) في ما يتعلق بمركب aldehyde (١)، مثلاً، في وجود يفضل من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بمركب aldehyde (١)، مثلاً. يتغير المذيب المستخدم وفقاً للمادة البادئة والعامل الكاشف المستخدم. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene، xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ ومذيبات مختلطة من ذلك. تتغير القاعدة المستخدمة وفقاً للمادة البادئة والمذيب. تتضمن الأمثلة المفضلة 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 tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine، diazabicyclononene؛ فلزات عضوية (organic metals) 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 درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تكوين معزز من منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل أن تكون من ٧٨- إلى ١٥٠°مئوية، مثلاً. تحت شروط تفاعل مفضلة، يفضل أن يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، ويمكن أن يراقب تقدم التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص،

و/أوالبورة. يجوز استخدام طريقة إزالة حماية معروفة للشخص الماهر في الفن من أجل تفاعل
تحلل بالماء للحصول على المركب (١٢) من مركب cinnamate كمادة بادئة (انظر T.W.
Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981,
p.154-186). بصورة مفضلة، مثلاً، يمكن الحصول على المركب (١٢) في ناتج عالٍ بتفاعل
٥ مركب cinnamate يفضل في مذيب alcohol مثل methanol أو ethanol، مثلاً، في وجود
يفضل من ١ إلى ٥٠ مكافئ من hydroxide فلز قلوي مثل sodium hydroxide
أو potassium hydroxide في ما يتعلق بمركب cinnamate، مثلاً.
تحضير المركب (١١)

١٠ إن المركب (١١) متاح تجارياً أو يمكن تحضيره بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن
إذا لم يكن متاحاً تجارياً. على سبيل المثال، يمكن تحضير المركب (١١) بواسطة alkylation
لمركب trialkylphosphonoacetic acid متاح تجارياً، انظر:

Synthetic Communication, 1991, vol.22, p.2391,
على سبيل المثال، تفاعل Arbuzov باستخدام alkylphosphinite لمشتق α -halogenoacetic
acid، انظر:

٢٥ Chemical Review, 1981, vol.81, p.415,
على سبيل المثال، أو تفاعل Becker باستخدام metal phosphonite، انظر:
Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180,
على سبيل المثال.

٢٠ إن مركب الصيغة العامة (I) أو (II) أو الملح المقبول صيدلانياً منه طبقاً للاختراع الحالي
له تأثير خافض لإنتاج A β 42. طبقاً لذلك، يمكن أن يوفر الاختراع الحالي بصفة خاصة
عامل علاجي أو وقائي لمرض تحلل عصبي يسببه A β مثل مرض Alzheimer أو عرض
Down.

تظهر المركبات المتضمنة في الاختراع الحالي فائدة دوائية ممتازة، على سبيل المثال،
نشاط في المعمل، نشاط داخل الجسم، قابلية ذوبان، استقرار، حركيات دوائية، وتخفيض في
٢٥ السمية.

يمكن تحضير العامل العلاجي أو الوقائي من الاختراع الحالي بطريقة تقليدية. إن أمثلة
مفضلة على شكل جرعة تتضمن أقراص (tablets)، مساحيق (powders)، حبيبات دقيقة

(fine granules)، حبيبات (granules)، أقراص مغلفة (coated tablets)، كبسولات (capsules)، أشربة (syrups)، قرصات (troches)، مواد استنشاق (inhalants)، تحاميل (suppositories)، مواد للحقن (injections)، مراهم (ointments)، محاليل للعين (ophthalmic solutions)، مراهم للعين (ophthalmic ointments)، قطرات للأنف (nasal drops)، قطرات للأذن (ear drops)، كمادات (cataplasms)، وغسولات (lotions). يمكن تحضير العامل العلاجي أوالوقائي باستخدام مقومات تستخدم نموذجيا مثل مادة مسوغة (excipient)، مادة رابطة (binder)، مادة مزلجة (lubricant)، مادة تلوين (colorant)، ومادة تصحيح (correctives)، ومقومات تستخدم عند الضرورة مثل مثبت (stabilizer)، مادة استحلاب (emulsifier)، مادة مسببة للامتصاص (absorbefacient)، منشط سطح (surfactant)، مواد لضبط الأس الهيدروجيني (pH adjusters)، مادة حافظة (preservative)، ومادة مضادة للأكسدة (antioxidant)، ويمكن أن تحضر بتوليف المقومات المستخدمة بصفة عامة كمواد للتحضير الدوائي. إن أمثلة على هذه المقومات تتضمن زيوت حيوانية ونباتية مثل زيت فول صويا (soybean oil)، شحم بقرى (beef tallow)، و glyceride مخلوق؛ hydrocarbons مثل paraffin سائل، squalane، و paraffin صلب؛ زيوت ester مثل octyldodecyl myristate و isopropyl myristate عليا (higher alcohols) مثل cetostearyl alcohol و behenyl alcohol؛ silicone resin؛ زيت silicone؛ منشطات سطح surfactants مثل sorbitan fatty acid ester، polyoxyethylene fatty acid ester، polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester، glycerine fatty acid ester، polyoxyethylene polyoxypropylene block و polyoxyethylene hydrogenated castor oil، copolymer polymers قابلة للذوبان في الماء (water-soluble polymers) مثل carboxyvinyl polymer، polyacrylate acid، hydroxyethylcellulose، polyethyleneglycol، polyvinylpyrrolidone و methylcellulose؛ alcohols دنيـا lower alcohols) مثل ethanol و isopropanol؛ polyhydric مثل glycerine، propylene glycol، dipropylene glycol و sorbitol؛ سكريات (sugars) مثل glucose و sucrose؛ مساحيق غير عضوية (inorganic powders) مثل silicic anhydride، aluminum silicate و magnesium aluminum silicate؛ وماء منقى (purified water). إن أمثلة على المادة المسوغة (excipient) المستخدمة تتضمن lactose، نشا ذرة (corn starch)،

- silicone dioxide، و cellulose، sorbitol، mannitol، glucose، saccharose. إن أمثلة على المادة الرابطة المستخدمة تتضمن polyvinyl ether، polyvinyl alcohol، ethylcellulose، methylcellulose، gelatin، tragacanth، (gum Arabic) صمغ عربي، hydroxypropylcellulose، hydroxypropyl methylcellulose، shellac، polypropylene glycol/polyoxyethylene block copolymer، polyvinylpyrrolidone ٥ و meglumine. إن أمثلة على مادة التحلل (disintegrator) المستخدمة تتضمن نشا، agar، مسحوق cellulose، gelatin، sodium bicarbonate، calcium carbonate، و carboxymethylcellulose calcium، pectin، dextrin، calcium citrate. إن أمثلة على المادة المزوجة (lubricant) المستخدمة تتضمن talc، magnesium stearate، silica، polyethyleneglycol ١٠ و hydrogenated plant oils مهدرجة. إن أمثلة على مادة التلوين colorant المستخدمة تتضمن تلك المرخص بها كمواضع مساعدة للأدوية. إن أمثلة على مادة التصحيح (corrective) المستخدمة تتضمن مسحوق menthol، cocoa، empassm، زيت mentha، borneol، ومسحوق القرفة cinnamon powder.
- على سبيل المثال، يحضر المستحضر الفمي بإضافة مركب مقوم نشط أو ملح منه hydrate من المركب أو ملح، مادة مسوغة، و، عند الضرورة، مادة رابطة، مادة تحلل، مادة ١٥ مزوجة، مادة تلوين، ومادة تصحيح، على سبيل المثال، وعندئذ يتشكل الخليط في شكل مسحوق، حبيبات دقيقة، حبيبات، أقراص، أغراص مغلقة، أو كبسولات، على سبيل المثال، بطريقة تقليدية. يتضح أن تلك الأقراص أو الحبيبات قد تكون مغلقة بصورة ملائمة، على سبيل المثال، مغلقة بسكر، عند الضرورة. يحضر الشراب أو مستحضر الحقن بإضافة مادة ضابطة للأس الهيدروجيني (pH adjuster)، مادة إذابة (solubilizer)، وعامل لضبط التوتر (tonicity) ٢٠ (adjusting agent)، على سبيل المثال، ومادة لتسهيل الذوبان، مادة مثبته، إلخ، عند الضرورة بطريقة تقليدية. قد يحضر المستحضر الخارجي بأي طريقة تقليدية بدون قيود معينة. كمادة قاعدة، قد تستخدم أي مواد متنوعة مستخدمة عادة لأجل الأدوية، العقاقير الظاهرية، مواد التجميل، إلخ. إن أمثلة على مادة قاعدة تتضمن مواد مثل زيوت حيوانية ونباتية، زيوت معدنية، زيوت ester، مواد شمعية، alcohols، أحماض دهنية، زيوت silicone، منشطات ٢٥ سطح، polymers، polyols، alcohols، phospholipids، قابلة للذوبان في الماء، معادن طفلية (clay minerals)، وماء منقى. قد تضاف عند الضرورة مادة ضابطة للأس الهيدروجيني، مادة

مضادة للأكسدة، مواد كلابية، مواد حافظة ومواد قاتلة للفطريات، مواد تلوين، مادة منكهة، إلخ. بالإضافة لذلك، فإن المقوم له تأثير محث للتباين مثل مادة لتسهيل تدفق الدم، مادة قاتلة للبكتريا، مادة مضادة للالتهاب، مادة مثيرة للخلايا، فيتامين، amino acid، مرطب، أو عامل keratolytic قد يكون ممزوج عند الضرورة. تختلف جرعة العامل العلاجي أو الوقائي من الاختراع الحالي طبقا لشدة الأعراض، السن، الجنس، الوزن، طريقة الإعطاء، نوع الملح، ونوع المرض الخاص، على سبيل المثال. نموذجيا، يعطى المركب من الصيغة (I) أو الملح المقبول صيدلانياً منه بالفم لمريض بالغ عند ٣٠ ميكروجرام إلى ١٠ جرام، يفضل ١٠٠ ميكروجرام إلى ٥ جرام، ويفضل أكثر ١٠٠ ميكروجرام إلى جرام واحد/ اليوم، أو يعطى لمريض بالغ بالحقن عند حوالي ٣٠ ميكروجرام إلى جرام واحد، يفضل ١٠٠ ميكروجرام إلى ٥٠٠ مجم، ويفضل أكثر ١٠٠ ميكروجرام إلى ٣٠ مجم/ اليوم، في جرعة مفردة أو في جرعات مضاعفة، على التوالي.

سيتم وصف الاختراع الحالي الآن بتفصيل إضافي بالإشارة إلى الأمثلة وأمثلة الاختبار. على أية حال، فإن الأمثلة وأمثلة الاختبار متوافرة فقط لأغراض الإيضاح. إن العامل الوقائي أو العلاجي لمرض يسببه $A\beta$ طبقا للاختراع الحالي لا يقتصر على الأمثلة المعينة التالية في أي حالة. يمكن أن يطبق الشخص الماهر في الفن الاختراع الحالي بالكامل بواسطة تعديلات متنوعة هامة جدا ليس فقط الأمثلة وأمثلة الاختبار التالية لكن أيضا عناصر الحماية الموصفة الحالية، ومثل هذه التعديلات تكون ضمن مجال عناصر حماية الموصفة الحالية. تستخدم الاختصارات التالية في الأمثلة التالية.

N,N'-dimethylformamide :DMF

tetrahydrofuran :THF ٢٠

lithium aluminum hydride :LAH

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

1-hydroxybenzotriazol :HOBT

diisopropylethylamine :IPEA

triethylamine :TEA ٢٥

diphenylphosphorylazide :DPPA

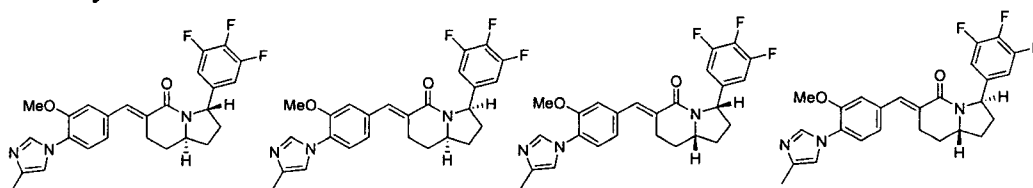
N,N'-carbonyldiimidazole :CDI

- tetrabutylammonium fluoride :TBAF
- benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphoniumhexafluorophosphate :PYBOP
- 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene :DBU
- diethylamino sulfur trifluoride :DAST
- dimethylsulfoxide :DMSO ٥
- diisobutyl aluminum hydride :DIBAL-H
- Dess-Martin Periodinane :Dess-Martin عامل كاشف
- 1,2-dimethoxyethane :DME
- tert-butyldimethylsilyl chloride :TBSCl
- 4-dimethylaminopyridine :DMAP ١٠
- 2,2'-azobis(isobutyronitrile) :AIBN
- 1-methyl-2-pyrrolidinone :NMP
- lithium diisopropylamide :LDA
- tert-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate :TBSOTf
- Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride :BOPCl ١٥
- الجبل الثاني من حفاز Grubbs : 1,3-bis(2,4,6-Tricyclohexylphosphine[4,5-dihydroimidazol-2-ylidene][benzylidene]ruthenium (IV) trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]
- dichloride
- N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine :TMED
- Iodotrimethylsilane :TMSI ٢٠
- m-Chloroperbenzoic acid :mCPBA
- يجرى تحليل كروماتوجرافي باستخدام BW-300 مصنع بواسطة Fuji Silysia Chemical Ltd. كمادة حاملة ما لم يحدد بطريقة أخرى.
- LC-MS: تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء من أجل عزل تمهيدي للمركب
- المستهدف باستخدام مقياس طيف الكتلة. يستخدم كمذيب تصفية، ١٠٪ إلى ٩٩٪ نظام متدرج خطي من ماء يحتوي على ٠.١٪ trifluoroacetic acid و acetonitrile يحتوي على ٠.١٪ trifluoroacetic acid. ٢٥

الأمثلة ١، ٢، ٣، و٤

تخليق

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



تخليق methyl 3-methoxy-4-nitrobenzoate

يضاف بالتقسيط Methyl iodide (٤٦٣ جم) إلى خليط من 3-hydroxy-4-nitrobenzoic acid (١٩٩ جم) مع potassium carbonate (٤٥٠ جم) في DMF (١ لتر) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، ثم يضاف methyl iodide (٢٣٠ جم) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل إضافياً عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثليج، وتجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح. تجفف المادة الصلبة الناتجة عند ٥٠°مئوية طوال الليل لإنتاج ١٧٨ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة المقابلة للقيم المسجلة (CAS #5081-37-8).

تخليق methyl 4-amino-3-methoxybenzoate

يضاف ١٠% palladium-carbon (يحتوي على ٥٠% ماء، ١٥ جم) إلى محلول من methyl 3-methoxy-4-nitrobenzoate (١٥٠ جم) في methanol (٦٠٠ ملليلتر) و THF (٣٠٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ضغط hydrogen من ٠.٩ ميجاباسكال عند ٥٠°مئوية إلى ٦٤°مئوية لمدة ٦ ساعات ونصف. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يرشح خلال مرشح celite. تتركز المادة المرشحة الناتجة تحت ضغط مخفض لإنتاج

١٣٤ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة المقابلة للقيم المسجلة (CAS #41608-64-4).

تخليق methyl 4-formylamino-3-methoxybenzoate

٥ يضاف بالتدقيق Acetic anhydride (٢٦٨ مليلتر) إلى formic acid (٤٠١ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف بالتدقيق محلول من methyl 4-amino-3-methoxybenzoate (١٣٤ جم) في THF (٦٠٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة. يضاف ٣.٨ لتر ماء مثلي إلى محلول التفاعل، وترشح المادة الصلبة المترسبة وتغسل إضافيا مع ماء (٢ لتر). تجفف المادة الصلبة الناتجة عند ٥٠° مئوية طوال الليل لإنتاج ١١١ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة المقابلة للقيم المسجلة (CAS #700834-18-0).

تخليق methyl 4-[formyl-(2-oxopropyl)amino]-3-methoxybenzoate

١٥ يضاف بالتدقيق Chloroacetone (٨٤.٥ مليلتر) إلى خليط من methyl 4-formylamino-3-methoxybenzoate (١١١ جم)، cesium carbonate (٣٤٦ جم)، و potassium iodide (٨.٧٨ جم) في DMF (٤٩٧ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ثلاث ساعات. يضاف Cesium carbonate (١٧٣ جم) و chloroacetone (٤٢ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي عندئذ يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. يضاف ethyl acetate إلى الطبقة المائية، وتتفصل الطبقة العضوية. تتحد الطبقات العضوية وتغسل مع ماء ومحلول ملحي على هذا الترتيب. تجفف الطبقات العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تخفف المادة المتخلفة مع toluene، ويركز المحلول تحت ضغط مخفض. يضاف tert-Butyl methyl ether و heptane إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح وتغسل مع محلول من ٥٠% tert-butyl methyl ether في heptane. تجفف بالهواء المادة الصلبة الناتجة طوال الليل لإنتاج ١١٨ جم من مركب العنوان.

٢٥ ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 2.19(s,3H),3.91(s,3H),3.94(s,3H),4.49(s,2H), 7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=2.0Hz,1H),7.69(dd,J=8.0, 2.0Hz,1H),8.33(s,1H).

تخليق methyl 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzoate

يسخن محلول من methyl 4-[formyl-(2-oxopropyl)amino]-3-methoxybenzoate و ammonium acetate (١٧٢ جم) في acetic acid (٢٥٥ مليلتر) ويقلب عند ١٤٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. بعد اكتمال التفاعل، يتعادل محلول التفاعل مع ammonia مائي مع التبريد بالتلج. يضاف Ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم ترشح على طبقة هلام silica، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. يضاف tert-Butyl methyl ether و heptane إلى المادة المتخلفة، وتجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح وتغسل مع محلول من ٥٠% tert-butyl methyl ether في heptane. تجفف بالهواء المادة الصلبة الناتجة طوال الليل لإنتاج ٦٨.٤ جم من مركب العنوان. بالإضافة لذلك، يركز السائل الأصلي المتبلور تحت ضغط مخفض، تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٢٢.٣ جم من مركب العنوان.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 2.30(s,3H),3.94(s,3H),3.96(s,3H),6.98(bris,1H), 7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.71-7.73(m,2H),7.79(bris,1H).

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

يضاف بالتقطيط محلول من pyrrolidine (١٨ مليلتر) في THF (٤٥ مليلتر) إلى محلول من sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride (٦٥% محلول في toluene، ٥٦ مليلتر) في THF (٦٠ مليلتر) عند -٥٥° مئوية أو أقل خلال ١٥ دقيقة. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. ثم، يضاف بالتقطيط معلق من tert-butoxide (٢٠.١٠ جم) في THF (١٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ١٥ دقيقة. يضاف بالتقطيط محلول التفاعل أعلاه إلى محلول من methyl 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzoate (٢٠ جم) في THF (٥٠ مليلتر) مع التبريد بالتلج خلال ٣٠ دقيقة. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين، ثم يضاف بالتقطيط محلول sodium hydroxide ٥ عياري (١٥٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل. يضاف Ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ammonium chloride مشبع ومحلول ملحي على هذا الترتيب. تجفف الطبقة العضوية فوق magnesium sulfate لامائي على طبقة على هلام silica، ثم تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تخفف المادة المتخلفة مع ethyl acetate، وتجمع المادة الصلبة

المترسبة بالترشيح. تجفف بالهواء المادة الصلبة الناتجة لإنتاج طوال الليل ٧.١٠ جم من مركب العنوان. بالإضافة لذلك، يركز السائل الأصلي المتبلور تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate-2-propanol) لإنتاج ٢.٦٥ جم من مركب العنوان.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 2.31(s,3H),3.97(s,3H),7.02(bris,1H),7.44(d,J=8.0Hz,1H), 7.55(dd,J=1.6Hz,8.0Hz,1H),7.58(d,J=1.6Hz,1H),7.84(bris, 1H),10.00(s,1H).

تخليق

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

يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في cyclohexane، ٠.١٤ مليلتر) إلى محلول من 3-(3,4,5-trifluorophenyl)-9-hexahydroindolizin-5-one (٣٦ مجم) مخلوق طبقاً للطريقة الموصوفة في (The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.886) في THF (٢ مليلتر) عند -٧٨° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٣٦ مجم) في THF (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف hydrochloric acid مائي ٢ عياري ومحلول مخلوط من toluene-THF (١:٢) إلى محلول التفاعل. يسخن محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي ثم تجفف فوق magnesium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٦٧ مجم من مادة aldol المركبة الخام. يضاف Thionyl chloride (٠.٠٢ مليلتر) إلى محلول من مادة aldol المركبة الخام (٦٧ مجم) في DME (٣ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول sodium hydroxide ٢ عياري ومحلول مخلوط من toluene-THF

(١:٢) إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض. يضاف Sodium methoxide (محلول ٥.٢ جزيئي جرامي في methanol، ٠.٠٤ مليلتر) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في THF (٣ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف Ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate) لإنتاج خليط isomer من مركب العنوان. ينفصل خليط isomer بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦ دقائق (٣.٨ مجم؛ < ٩٩% ee)، مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧ دقائق (٢ مجم؛ < ٩٩% ee)، مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩ دقائق (٢.١ مجم؛ < ٩٩% ee)، ومركب نشط بصريا مع زمن استبقاء ١١ دقيقة (٣.٨ مجم؛ < ٩٩% ee).

١٥ تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦ دقائق (مثال ١) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.42-1.85(m, 3H), 2.21-2.36(m, 5H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.70(tt, J=14.4, 3.2Hz, 1H), 3.11(dt, J=16.0, 2.8Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.88-3.99(m, 1H), 5.10(t, J=8.0Hz, 1H), 6.88(dd, J=8.0, 6.0Hz, 2H), 6.93(s, 1H), 7.01(brs, 1H), 7.04(brd, J=8.0Hz, 1H), 7.25(d, J=8.0Hz, 1H), 7.72(d, J=2.4Hz, 1H), 7.81(s, 1H).

٢٠ تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧ دقائق (مثال ٢) كما يلي.

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

٢٥

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩ دقائق (مثال ٣) كما يلي.

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

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١ دقيقة (مثال ٤) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):1.42-1.85(m,3H),2.21-2.36(m,5H), 2.45-2.53(m, 1H),2.70(tt,J=14.4,3.2Hz,1H), 3.11(dt,J=16.0,2.8Hz,1H),3.85(s,3H), 3.88-3.99(m,1H), 5.10(t,J=8.0Hz,1H),6.88(dd,J=8.0,6.0Hz,2H),6.93(s,1H), 7.01 (brs,1H),7.04(brd,J=8.0Hz,1H), 7.25(d,J=8.0Hz,1H), 7.72(d,J=2.4Hz, 1H),7.81(s,1H).

يخلق منفصلا أيضا (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9S)-hexahydroindolizin-5-one بواسطة الطريقة التالية.

تخليق ethyl (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-2-carboxylate

إلى محلول من (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (CAS No. 128811-48-3؛ ٤.١ جم) في THF (١٠٠ مليلتر)، يضاف بالتدريج diethyl 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide (محلول ٠.٣٥ جزيئي جرامي في ether؛ ٥٥ مليلتر) عند -٤٠° مئوية خلال ٢٠ دقيقة، ويقلب محلول التفاعل عند -٤٠° مئوية لمدة خمس ساعات. يضاف ammonium chloride مائي مشبع و ethyl acetate إلى المحلول. يسخن محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (heptane <- heptane:ethyl acetate = ١:١) لإنتاج ٤.٨ جم من (R)-2-tert-ethyl butoxycarbonylamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoate. يضاف محلول من ethyl hydrochloric acid ٤ عياري (٣٠ مليلتر) إلى محلول من (R)-2-tert-ethyl

ethyl butoxycarbonylamino-5-oxo-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoate الناتج في acetate (٣٠ مليلتر)، ويقلب المحلول لمدة ١٦ ساعة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف ماء Ethyl acetate و sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تتركز تحت ضغط مخفض. يضاف palladium-carbon ١٠٪ (١٠٠ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة في ethyl acetate (٥٠ مليلتر)، يقلب المحلول الناتج في جو hydrogen عند ضغط ١ جوي لمدة ست ساعات. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢.٩١ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z274[M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.31(t,J=6.8Hz,3H),1.57-1.70(m,1H),2.04-2.22(m,3H), 3.93(dd,J=8.0,5.2Hz,1H),4.17-4.27(m,3H) 7.13(dd,J=8.8,6.4Hz,2H).

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

يضاف LAH (٤٨٣ مجم) إلى محلول من ethyl (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl) pyrrolidine-2-carboxylate (٢.٩١ جم) في THF (٥٠ مليلتر) عند -١٥° مئوية خلال ساعة واحدة. يقلب محلول التفاعل عند -١٥° مئوية لمدة ١٩ ساعة. يضاف على نحو متعاقب ماء (٠.٥ مليلتر)، محلول sodium hydroxide ٥ عياري (٠.٥ مليلتر)، وماء (١.٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢.٤ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z232[M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)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=10.0,5.6Hz,1H), 3.47-3.55(m,1H),3.64(dd,J=10.0,3.6Hz,1H), 4.23(t,J=8.0Hz,1H),7.02(t,J=8.0Hz,2H).

تخليق ٢٥

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

يضاف Triethylamine (١.٩٥ مليلتر) و BOPCl (٢.٨٥ جم) إلى محلول من vinylacetic و [(2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]methanol acid (٠.٦٧ مليلتر) في THF (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول مخلوط toluene-THF (١:١) و hydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium hydroxide ١ عياري، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض.

يضاف بالتقطيط محلول من DMSO (١.١٧ جم) في methylene chloride (٥ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (١.٧٧ جم) في methylene chloride (١٥ مليلتر) عند -٧٨° مئوية، يقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف بالتقطيط محلول من المادة المتخلفة أعلاه في dichloromethane (١٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٧٠ دقيقة. يضاف بالتقطيط Triethylamine (٦.٥ مليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول مخلوط من toluene-THF (١:١) ومحلول ammonium chloride مشبع إلى محلول التفاعل. يعاد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع hydrochloric acid مائي ١ عياري، ماء sodium bicarbonate مشبع، ومحلول ملحي على هذا الترتيب، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض.

يضاف Triethylphosphonoacetic acid (٣.٧ مليلتر) إلى معلق من sodium hydride (يحتوي على ٦٠٪ زيت معدني، ٧٤٦ مجم) في THF (٧٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول من المادة المتخلفة أعلاه في THF (٣٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف Ethyl acetate ومحلول ammonium chloride مشبع إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم يركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (heptane < heptane:ethyl acetate = ١:١) لإنتاج ١.٣٣ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z368[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 من (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate
من حفاز Grubbs (١٥٣ مجم) في methylene chloride (٦٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل
ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف triethylamine (٠.٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل،
ويقلب الخليط لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة
المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (heptane:ethyl acetate = ١:١ -
ethyl acetate < ٦٨٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما
يلي. ١٠

ESI-MS;m/z268[M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)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=9.2Hz,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 ١٥
يضاف Platinum oxide (١٠٠ مجم) إلى محلول من (3S,8aR)-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-5-one
methanol (٦٨٠ مجم) في (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند ضغط ١ جوي عند درجة حرارة
الغرفة لمدة ساعتين ونصف. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة
تحت ضغط مخفض لإنتاج ٦٨٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما
يلي. ٢٠

ESI-MS;m/z270[M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.52-1.88(m,4H),2.00-2.10(m,2H),2.18-2.48(m,4H), 3.54-
3.64(m,1H),4.99(d,J=9.2,Hz,1H),6.74(dd,J=8.4, 6.4Hz,2H).

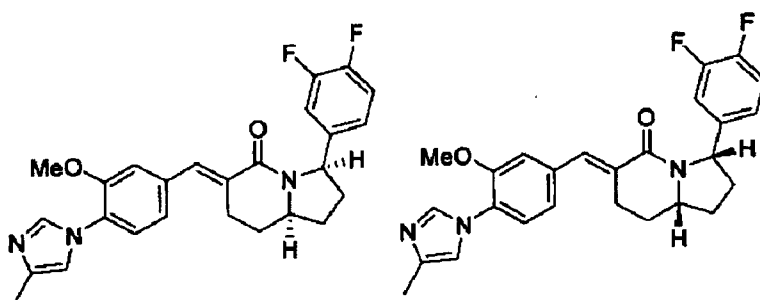
تخليق ٢٥

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

يضاف بالتتقيط Iodotrimethylsilane (٠.٥٤ مليلتر) إلى محلول من (3S,8aR)-3-
 N,N,N',N'- (٦٨٤ مج) (3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one
 tetramethyl-ethylenediamine (١.٣٤ مليلتر) في methylene chloride (١٥ مليلتر) عند
 صفر° مئوية، ويقلب المحلول عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٩٦٧ مج)
 إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة
 واحدة. يضاف محلول sodium thiosulfate مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل. يعاد
 الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، ثم تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع
 محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. يقلب
 محلول من المادة المتخلفة في triethyl phosphite (٥ مليلتر) عند ١٢٠° مئوية لمدة ساعة
 واحدة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. إلى
 محلول من المادة المتخلفة في THF (١٥ مليلتر) و ethanol (٣ مليلتر)، يضاف 3-
 lithium methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٥٤٩ مج) و
 hydroxide monohydrate (٣١٩ مج)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة
 ١٥ ساعة. يضاف Ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة
 العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت
 ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة
 حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate : heptane = ١:١ -> ethyl
 acetate : ethyl acetate : methanol = ١:٩) لإنتاج ٧٦٢ مج من مركب العنوان.
 المثالان ٥ و ٦

٢٠ تخليق

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



يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في cyclohexane، ٣.٦ مليلتر) إلى محلول من 3-(3,4-difluorophenyl)-9-hexahydroindolizin-5-one (٩٠٠ مجم) مطلق طبقاً للطريقة الموصوفة في (The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.886) في THF (٢٠ مليلتر) عند -٧٨° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٧٧٤ مجم) في THF (٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف hydrochloric acid مائي ٢ عياري ومحلول مخلوط من toluene-THF (١:٢) إلى محلول التفاعل. يسخن محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي ثم تجفف فوق magnesium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١.٦٧ جم من مادة aldol المركبة الخام. يضاف Thionyl chloride (٠.٥٢ مليلتر) إلى محلول من مادة aldol المركبة الخام (١.٦٧ جم) في DME (٣٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول sodium hydroxide ٢ عياري ومحلول مخلوط من toluene-THF (١:٢) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض. يضاف Sodium methoxide (محلول ٥.٢ جزيئي جرامي في methanol، ١.١ مليلتر) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في THF (٣٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف Ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate) لإنتاج ٤٣٠ مجم من racemate من مركب العنوان.

تتفصل racemate (٤٣ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء قصير (٩.٦ مجم؛ < ٩٩ % ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء طويل (٧.٣ مجم؛ < ٩٩ % ee).
تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء قصير (مثال ٥) كما يلي. ١٠

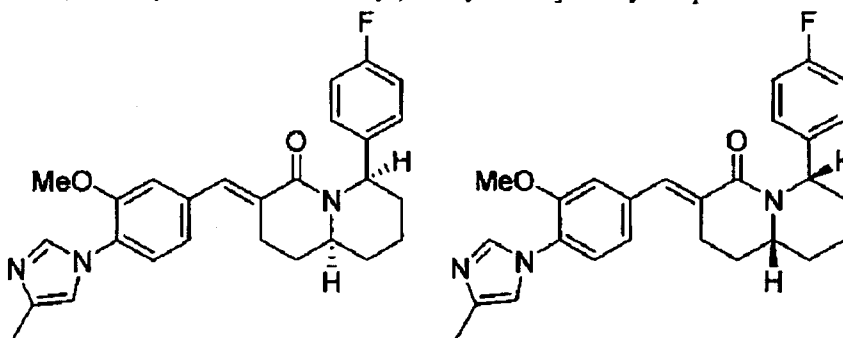
¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.70-1.86(m,3H),2.05-2.12(m,1H),2.29-2.38(m,5H), 2.69-2.80(m,1H),3.16(dt,J=16.8,2.0Hz,1H),3.76-3.84(m,1H), 3.85(s,3H), 5.16(d,J=9.2Hz,1H), 6.89-6.99(m,3H), 7.04(d,J=1.2Hz,1H),7.07(dd,J=8.0,1.2Hz,1H), 7.10(dd,J=10.0,8.0Hz,1H),7.25(d,J=8.0Hz,1H),7.75(brs,2H).
تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء طويل (مثال ٦) كما يلي. ١٥

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.70-1.86(m,3H),2.05-2.12(m,1H),2.29-2.38(m,5H), 2.69-2.80(m,1H),3.16(dt,J=16.8,2.0Hz,1H),3.76-3.84(m,1H), 3.85(s,3H), 5.16(d,J=9.2Hz,1H),6.89-6.99(m,3H),7.04(d,J=1.2Hz,1H),7.07(dd,J=8.0,1.2Hz,1H), 7.10(dd,J=10.0,8.0Hz,1H),7.25(d,J=8.0Hz,1H),7.75(brs,2H).

المثالان ٧ و ٨

تخليق ٢٠

(E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one ٢٥



تخليق 1-(4-fluorophenyl)hepta-5,6-dienyl-1-amine

نحصل على ٢.٦٥ جم من مركب العنوان من (4-fluorobenzyl)-(4-fluorobenzylidene)amine (٣ جم) و 6-iodohexa-1,2-diene (٢.٩٧ جم) طبقاً للطريقة الموصوفة في (Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956). تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ٥

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.25-1.37(m,1H),1.39-1.50(m,1H),1.63-1.75(m,2H), 1.95-2.04(m,2H),3.88(t,J=6.8Hz,1H),4.63(dt,J=6.8, 2.8Hz,2H), 5.04(quintet,J=6.8Hz,1H),6.99(t,J=8.8Hz,2H), 7.26(dd,J=8.8,5.6Hz,2H).

تخليق (2R*,6S*)-2-(4-fluorophenyl)-6-vinylpiperidine

يضاف Acetic acid (٠.٧٤ مليلتر) إلى محلول من allylpalladium chloride dimer (٤٧٢ مجم) و 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (١.٤٣ جم) في THF (٢٠٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. يضاف محلول من 1-(4-fluorophenyl)hepta-5,6-dienyl-1-amine (٢.٦٥ جم) في THF (٥٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند ٧٠° مئوية لمدة ساعة ونصف. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف diethyl ether و hydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة المائية. تغسل الطبقة المائية الناتجة مع diethyl ether، ثم يضاف محلول sodium hydroxide ٥ عياري إلى الطبقة المائية حتى يضبط الأس الهيدروجيني إلى ١١ أو أقل. يضاف chloroform إلى الطبقة المائية، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢.٤ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ٢٠

ESI-MS;m/z206[M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.24-1.60(m,3H),1.67-1.77(m,2H),1.88-1.95(m,1H), 3.24-3.30(m,1H),3.67(dd,J=11.2,2.8Hz,1H),5.01(brd, J=10.4Hz,1H), 5.17(brd,J=16.8Hz,1H),5.88(ddd,J=16.8, 10.4,6.4Hz,1H),6.98(t,J=8.8Hz,2H),7.35(dd,J=8.8,5.6Hz,2H).

تخليق 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorophenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-3-buten-1-one ٢٥

يضاف Diethyl cyanophosphonate (٢.١ مليلتر) إلى محلول من (2R*,6S*)-2-(4-fluorophenyl)-6-vinylpiperidine (٩٣٤ مجم)، vinylacetic acid (١.١٥ مليلتر)،

triethylamine (٣.٨٢ مليلتر) في DMF (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات. يضاف Ethyl acetate و hydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane <- heptane:ethyl acetate = ١:١) لإنتاج ٧٤٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.58-1.65(m,2H), 1.75-1.92(m,3H), 2.40-2.47(m,1H), 3.24 (d,J=6.4Hz,2H) 4.81(d,J=10.4Hz,2H), 5.00(d,J=17.2Hz,1H), 5.14(d,J=15.6Hz,1H), 5.18(d,J=13.2Hz,1H), 5.39-5.50(m,1H), 5.58-5.78(m,1H), 5.97-6.09(m,1H), 6.96(t,J= 8.8Hz,2H), 7.26(dd,J=8.8,5.6Hz,2H).

تخليق (6R*,9aS*)-6-(4-fluorophenyl)-3,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one
يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعتين محلول من (2R*,6S*)-2-(4-
tricyclohexyl و fluorophenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-3-buten-1-one
phosphine[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene] methylene chloride (٢٥٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:٤) لإنتاج ٥٥٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.39-1.53(m,1H), 1.60-1.75(m,2H), 1.84-1.94(m,1H), 1.97-2.06(m,1H), 2.19-2.30(m,1H), 2.92-3.10(m,2H), 4.26-4.36(m,1H), 5.29(t,J=3.6Hz, 1H), 5.67(brd,J=10.0Hz,1H), 5.83-5.88(m,1H), 6.96(t,J=7.2Hz,2H), 7.16(dd,J=7.2, 5.6Hz,2H).

تخليق (6R*,9aS*)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one
يضاف Platinum oxide (١٠ مجم) إلى محلول من (6R*,9aS*)-6-(4-fluorophenyl)-
3,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one methanol (٥٥٠ مجم) في methanol (٥ مليلتر)، ويقلب

محلول التفاعل في تيار hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ٥٥٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.30-1.42(m, 1H), 1.45-1.53(m, 3H), 1.67-1.86(m, 2H), 1.93-2.00(m, 2H), 2.01-2.08(m, 1H), 2.14-2.25(m, 1H), 2.42-2.58(m, 2H), 3.58-3.66(m, 1H), 5.37(t, J=3.2Hz, 1H), 6.96(t, J=8.8Hz, 2H), 7.14(dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H).

تخليق

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

- ١٠ يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ٠.٦ مليلتر) إلى محلول من (6R*,9aS*)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (١٣٣ مجم) في THF (٧ مليلتر) عند -٧٨° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (١١٦ مجم) في THF (٣ مليلتر) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل إضافيا عند -٧٨° مئوية لمدة ساعة واحدة و ٢٠ دقيقة، ويضاف ethyl acetate ومحلول ammonium chloride مشبع إلى محلول التفاعل. يعاد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢٤٩ مجم من مادة aldol المركبة الخام. يضاف Thionyl chloride (٠.٠٨ مليلتر) إلى محلول من مادة aldol المركبة الخام (٢٤٩ مجم) في methylene chloride (٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يبرد محلول التفاعل إلى صفر° مئوية، ويضاف chloroform ومحلول sodium hydroxide ٢ عياري إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل لمدة ١٠ دقائق، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف Sodium methoxide (محلول ٥.٢ جزيئي جرامي في methanol، ٠.١٦ مليلتر) إلى محلول من المادة المتخلفة في THF (٥ مليلتر)، يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط

مخفض. تتقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- ethyl acetate = methanol:ethyl acetate (١:٥) لإنتاج ١٢٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 446 [$M^+ + H$].

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.34-1.45(m, 1H), 1.49-1.78(m, 4H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.66-2.77(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 3.76-3.84(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.52(brs, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.00(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.03(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.05(dd, $J=9.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.21(dd, $J=8.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.25(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.80(brd, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83(brs, 1H).

١٠ تخليق

(E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one racemate (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-

racemate (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one ١٥
Daicel Chemical مصنع بواسطة CHIRALPAKTM AD-H (مجم ١٢٧) بواسطة Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٣ دقيقة (٤٩ مجم؛ $ee < 99\%$) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٠ دقيقة (٤١ مجم؛ $ee < 99\%$).

٢٠ تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٣ دقيقة (مثال ٧) كما يلي.

ESI-MS; m/z 446 [$M^+ + H$].

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.34-1.45(m, 1H), 1.49-1.78(m, 4H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.66-2.77(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 3.76-3.84(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.52(brs, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.00(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.03(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.05(dd, $J=9.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.21(dd, $J=8.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.25(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.80(brd, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83(brs, 1H).

٥ تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٠ دقيقة (مثال ٨) كما يلي.

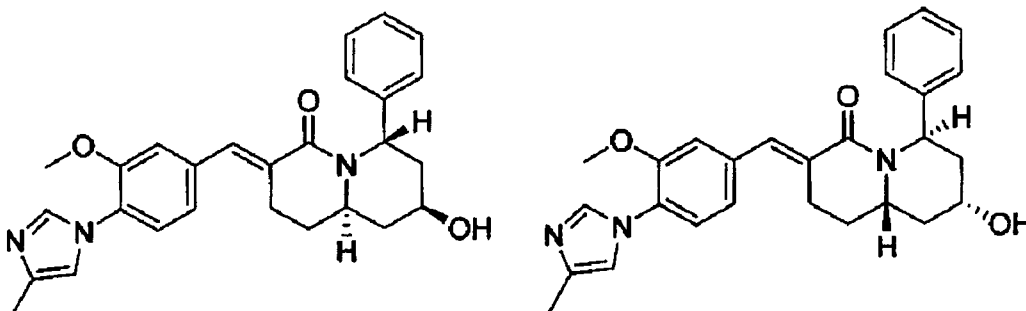
ESI-MS; m/z 446 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.34-1.45(m, 1H), 1.49-1.78(m, 4H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.66-2.77(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 3.76-3.84(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.52(brs, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.00(t, J=8.8Hz, 2H), 7.03(d, J=1.6Hz, 1H), 7.05(dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.21(dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.25(d, J=9.6Hz, 1H), 7.80(brd, J=2.4Hz, 1H), 7.83(brs, 1H).

المثالان ٩ و ١٠

تخليق

(E)-(6S,8S,9aR)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8R,9aS)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one



تخليق (6S*,9aR*)-8-hydroxy-6-phenyloctahydroquinolizin-4-one

٣٠ يبرد إلى صفر مئوية محلول من (4S*,9aR*)-4-phenylhexahydroquinolizine-2,6-dione الذي يكون مركب معروف موصوف في الملف (CAS No. 149526-09-0، ٩٣.٤ مجم) في methanol (٥ مليلتر). يضاف Sodium borohydride (٢١.٨ مجم) إلى محلول التفاعل ثم يقلب لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٩٥.٢ مجم من مركب alcohol الخام.

٣٥ تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.75-1.80(m, 3H), 1.80-2.00(m, 2H), 2.04-2.18(m, 2H), 2.45-2.76(m, 3H), 3.40-3.42(m, 1/4H), 3.89-3.98(m, 1H), 4.20-4.24(m, 3/4H), 6.05-6.06(m, 3/4H), 6.26-6.28(m, 1/4H), 7.20-7.32(m, 3H), 7.32-7.37(m, 2H).

تخليق

(6S*, 8S*, 9aR*)-8-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-6-phenyloctahydro quinolizin-4-one

يبرد إلى صفر° مئوية محلول من (6S*, 9aR*)-8-hydroxy-6-phenyloctahydro quinolizin-4-one (٩٦.٤ مجم) في DMF (٥ مليلتر). يضاف على نحو متعاقب Imidazole (٨٠.٣ مجم)، TBSCl (٨٨.٩ مجم)، و DMAP (٤.٨ مجم) إلى محلول sodium bicarbonate الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف ماء ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٧٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s, 3H), 0.06(s, 3H), 0.77(s, 9H), 1.67-1.79(m, 1H), 1.81-1.88(m, 1H), 1.92-2.08(m, 2H), 2.12-2.22(m, 2H), 2.52-2.72(m, 4H), 4.08-4.15(m, 1H), 4.26-4.30(m, 1H), 6.10(dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.32-7.41(m, 4H).

تخليق

(E)-(6S*, 8S*, 9aR*)-8-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-6-phenyl-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one

يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ١٨٥ ميكرو لتر) إلى محلول من (6S*, 8S*, 9aR*)-8-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-6-phenyloctahydroquinolizin-4-one (٥٤ مجم) في THF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٣٠ مجم) في THF (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر° مئوية لمدة ساعة ونصف. يضاف ماء و ethyl acetate إلى

محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٦٠.٨ مجم من مركب alcohol. يبرد إلى صفر° مئوية محلول من مركب alcohol الناتج (٦٠.٨ مجم) في methylene chloride (٣ مليلتر). يضاف Triethylamine (٤٤.٣ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (١٢.٣ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Triethylamine (١٦٢ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (٦١.٥ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب طوال الليل لاكتمال التفاعل. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج مركب mesyl. يضاف Sodium methoxide (١١.٥ مجم) إلى المحلول من مركب mesyl الناتج في THF (٢ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات و ٤٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٣٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s,3H), 0.06(s,3H), 0.77(s,9H), 1.72-1.84(m,2H), 1.91-1.98(m,1H), 2.14-2.28(m,2H), 2.42(s,3H), 2.53-2.57(m,1H), 2.89-3.06(m,2H), 3.97(s,3H), 4.18-4.25(m,1H), 4.28-4.32(m,1H), 6.15(dd, J=7.2, 3.2Hz, 1H), 7.04(dd, J=1.2Hz, 1H), 7.11-7.14(m,2H), 7.24-7.28(m,1H), 7.35-7.39(m,5H), 7.86(d, J=1.2Hz, 1H), 7.90(brs, 1H).

٢٥ تخليق

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one

يضاف TBAF (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ١٩٤ ميكرو لتر) إلى محلول من (E)-

(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-6-phenyl-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one (٣٦ مجم) في THF (مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate <- acetate) لإنتاج ١٣.٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ١٠

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.68-1.92(m,3H),2.08-2.16(m,1H),2.21-2.27(m,1H), 2.32(s,3H),2.58-2.65(m,1H),2.80-2.87(m,1H), 2.91-2.98(m,1H),3.87(s,3H),4.04-4.12(m,1H), 4.24-4.28(m,1H),6.12(dd,J=6.8,2.4Hz,1H),6.95(s,1H), 7.02-7.05(m,2H),7.23-7.39(m,6H),7.77(s,1H),7.82(s,1H)

١٥ تخليق

(E)-(6S,8S,9aR)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8R,9aS)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
٢٠ ينفصل racemate (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one الناتج أعلاه (١٢ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.١ دقيقة (٣.٣ مجم؛ < ٩٩ % ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢.٧ دقيقة (٤.١ مجم > ٩٩ % ee). ٢٥

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.١ دقيقة (مثال ٩) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.68-1.92(m,3H),2.08-2.16(m,1H),2.21-2.27(m,1H),
2.32(s,3H),2.58-2.65(m,1H),2.80-2.87(m,1H), 2.91-2.98(m,1H),3.87(s,3H),4.04-
4.12(m,1H), 4.24-4.28(m,1H),6.12(dd,J=6.8,2.4Hz,1H),6.95(s,1H), 7.02-
7.05(m,2H),7.23-7.39(m,6H),7.77(s,1H),7.82(s,1H)

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢.٧ دقيقة (مثال

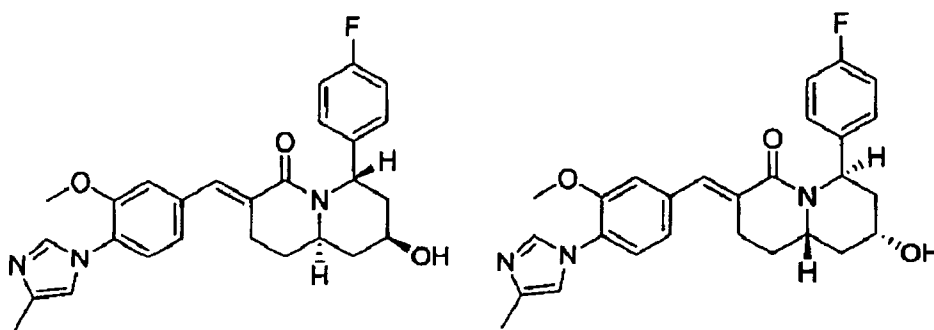
١٠) كما يلي. ١٠

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.68-1.92(m,3H),2.08-2.16(m,1H),2.21-2.27(m,1H),
2.32(s,3H),2.58-2.65(m,1H),2.80-2.87(m,1H), 2.91-2.98(m,1H),3.87(s,3H),4.04-
4.12(m,1H), 4.24-4.28(m,1H),6.12(dd,J=6.8,2.4Hz,1H),6.95(s,1H), 7.02-
7.05(m,2H),7.23-7.39(m,6H),7.77(s,1H),7.82(s,1H)

المثالان ١١ و ١٢

تخليق

(E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one



٢٠ تخليق 1-(4-bromobutyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one

نحصل على ٦.٦٦ جم من مركب العنوان من 4-methoxypyridine (٢ مليلتر)، 4-fluorophenylmagnesium bromide (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ٢٠.٧ مليلتر)، و 4-bromobutyl chloride (٢.٤ مليلتر) طبقا للطريقة الموصوفة في Tetrahedron

Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ٣٠

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 2.20-2.32(m,2H), 2.79-2.86(m,3H), 3.10-3.16(m,1H), 3.47-3.55(m,2H), 5.47(brd, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.00(brs, 1H), 6.99-7.03(m,2H), 7.18-7.21(m,2H), 7.75(brs, 1H).

تخليق (4S*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione

نحصل على ١.٠٥ جم من مركب العنوان من 1-(4-bromobutyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one (٢ جم)، tributyltin hydride (١.٨٧ مليلتر)، و AIBN (٣٨٦ مجم) طبقاً للطريقة الموصوفة في (The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199). تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.58-1.82(m,2H), 1.85-2.01(m,2H), 2.34-2.39(m,1H), 2.45-2.56(m,3H), 2.80(dd, $J=15.6, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.97-3.01(m,1H), 3.49-3.56(m,1H), 6.54 (brd, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.99-7.03(m,2H), 7.21-7.24(m,2H).

تخليق (6S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxyoctahydroquinolizin-4-one

يبرد إلى صفر° مئوية محلول من (4S*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione (٧٩٠ مجم) في methanol (٢٠ مليلتر). يضاف Sodium borohydride (١٤٩ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب لمدة ساعتين و ١٥ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٧٦٠ مجم من مركب alcohol الخام. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.52-2.15(m,7H), 2.44-2.69(m,3H), 3.30-3.36(m,1/3H), 3.86-3.94(m,1H), 4.22(brs, 2/3H), 5.99-6.00(brd, $J=6.4\text{Hz}$, 2/3H), 6.22-6.23(brd, $J=6.4\text{Hz}$, 1/3H), 7.00-7.04(m,4/3H), 7.15-7.18(m,2/3H), 7.22-7.27(m,2H).

تخليق (6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

يبرد إلى صفر° مئوية محلول من (6S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxyoctahydroquinolizin-4-one (٢٠٣ مجم) في DMF (٥ مليلتر). يضاف على نحو متعاقب Imidazole (٢٦٢ مجم)، TBSCl (٢٩١ مجم)، و DMAP (٩.٤٢ مجم) إلى محلول

التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ١٨٣ مجم من (tert-(6S*,8S*,9aR*)-8-(butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one و ٣١.٨ مجم من (tert-(6S*,8R*,9aR*)-8-(butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one.

تكون القيم المميزة من (tert-(6S*,8S*,9aR*)-8-(butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one كما يلي. ١٠

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 0.00(s,3H),0.05(s,3H),0.76(s,9H),1.65-1.75(m,2H), 1.75-1.85(m,1H),1.85-2.08(m,2H),2.08-2.20(m,2H), 2.41-2.52(m,1H),2.52-2.70(m,2H), 4.01-4.06(m,1H), 4.26-4.27(m,1H),6.04(brd,J=6.4Hz,1H),7.03-7.08(m,2H), 7.27-7.31(m,2H).

تكون القيم المميزة من (tert-(6S*,8R*,9aR*)-8-(butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one كما يلي. ١٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 0.04(s,3H),0.07(s,3H),0.88(s,9H),1.57-1.63(m,1H), 1.70-1.82(m,4H),1.86-1.99(m,2H),2.43-2.60(m,3H), 3.29-3.35(m,1H),3.80-3.88(m,1H), 6.17-6.19(m,1H), 7.01-7.06(m,2H),7.13-7.16(m,2H).

٢٠ تخليق

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butylidimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ١.١١ مليلتر) إلى محلول من

(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butylidimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٢٩٨ مجم) في THF (٥ مليلتر) عند صفر مئوي. يقلب محلول التفاعل عند صفر مئوي لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (١٧٩ مجم) في THF (٣ مليلتر) إلى محلول التفاعل. يقلب ٢٥

محلول التفاعل إضافيا عند صفر° مئوية لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٤٤٣ مجم من مادة aldol المركبة الخام. يبرد إلى صفر° مئوية محلول من مادة aldol المركبة الخام (٤٤٣ مجم) في methylene chloride (٧ مليلتر). يضاف Triethylamine (٤١٦ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (١١٥ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات ونصف. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي ثم تجفف فوق magnesium sulfate وتتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج مركب mesyl خام. يضاف Sodium methoxide (١٢١ مجم) و methanol (١ مليلتر) إلى محلول من مركب mesyl الخام في THF، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٣٣٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s,3H),0.05(s,3H),0.77(s,9H),1.75-1.96(m,3H), 2.12(s,3H),2.12-2.24(m,2H),2.44-2.52(m,1H), 2.84-3.02(m,2H),3.97(s,3H),4.11-4.20(m,1H), 4.26-4.32(m,1H),6.08-6.12(m,1H),7.03-7.18(m,7H), 7.22-7.40(m,2H),7.87(s,1H).

تخليق

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one

يضاف TBAF (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ١.١٥ مليلتر) إلى محلول من (E)-

(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one (٣٣٠ مجم) في THF (٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف

محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> acetate) لإنتاج ٢٣٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1.75-1.96(\text{m}, 3\text{H}), 2.07-2.15(\text{m}, 1\text{H}), 2.17-2.27(\text{m}, 1\text{H}), 2.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.52-2.56(\text{m}, 1\text{H}), 2.78-2.84(\text{m}, 1\text{H}), 2.88-2.96(\text{m}, 1\text{H}), 3.88(\text{s}, 3\text{H}), 4.01-4.08(\text{m}, 1\text{H}), 4.26-4.30(\text{m}, 1\text{H}), 6.04-6.10(\text{m}, 1\text{H}), 6.96(\text{s}, 1\text{H}), 7.00-7.06(\text{m}, 4\text{H}), 7.16-7.34(\text{m}, 3\text{H}), 7.82(\text{s}, 1\text{H}), 7.82-7.84(\text{m}, 1\text{H}).$

تخليق

(E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one racemate (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3- racemate

[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one Daicel CHIRALPAKTM AD-H مصنع بواسطة (٢٣٢ مجم) بواسطة Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥ دقائق (٨٩ مجم؛ < ٩٩٪ ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩.٧ دقيقة (٨٩ مجم؛ < ٩٩٪ ee).

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥ دقائق (مثال ١١) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1.75-1.96(\text{m}, 3\text{H}), 2.07-2.15(\text{m}, 1\text{H}), 2.17-2.27(\text{m}, 1\text{H}), 2.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.52-2.56(\text{m}, 1\text{H}), 2.78-2.84(\text{m}, 1\text{H}), 2.88-2.96(\text{m}, 1\text{H}), 3.88(\text{s}, 3\text{H}), 4.01-4.08(\text{m}, 1\text{H}), 4.26-4.30(\text{m}, 1\text{H}), 6.04-6.10(\text{m}, 1\text{H}), 6.96(\text{s}, 1\text{H}), 7.00-7.06(\text{m}, 4\text{H}), 7.16-7.34(\text{m}, 3\text{H}), 7.82(\text{s}, 1\text{H}), 7.82-7.84(\text{m}, 1\text{H}).$

٥ تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩.٧ دقيقة (مثال ١٢) كما يلي.

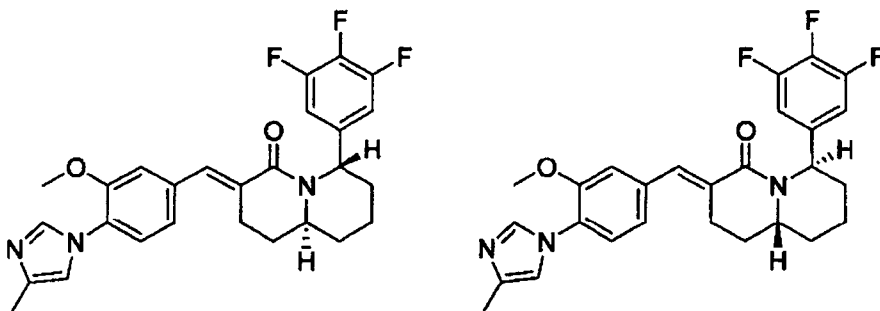
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.75-1.96(m, 3H), 2.07-2.15(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.52-2.56(m, 1H), 2.78-2.84(m, 1H), 2.88-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.01-4.08(m, 1H), 4.26-4.30(m, 1H), 6.04-6.10(m, 1H), 6.96(s, 1H), 7.00-7.06(m, 4H), 7.16-7.34(m, 3H), 7.82(s, 1H), 7.82-7.84(m, 1H).

المثالان ١٣ و ١٤

١٠ تخليق

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

٢٠



١٥

٢٥ تخليق 1-(4-bromobutyryl)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one

٢٥ نحصل على ١.٠٢ جم من مركب العنوان من 4-methoxypyridine (١.٥٢ مليلتر)، 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide (محلول ٠.٣ جزيئي جرامي في THF، ٥٠ مليلتر)، و 4-bromobutyryl chloride (١.٧٤ مليلتر) طبقا للطريقة الموصوفة في (Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552). تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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=8.0Hz, 1H), 5.98(bris, 1H), 6.82-6.90(m, 2H), 7.72(bris, 1H).

٢٥

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

نحصل على ٣٣١ مجم من مركب العنوان من 1-(4-bromobutyryl)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one (١.١٥ جم)، tributyltin hydride، AIBN (٢٠١ مجم) طبقاً للطريقة الموصوفة في (The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199). تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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, 1.6Hz, 1H), 2.47-2.57(m, 2H), 2.81(ddd, J=15.2, 7.2, 0.8Hz, 1H), 2.92(ddd, J=15.2, 2.4, 1.6Hz, 1H), 3.52-3.59(m, 1H), 6.45(brd, J=7.2Hz, 1H), 6.88-6.92(m, 2H).

١٠ تخليق (6S*, 9aR*)-8-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one
يبرد إلى صفر مئوي محلول من (6S*, 9aR*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydro quinolizine-2,6-dione (٣٣١ مجم) في methanol (١٠ مليلتر). يضاف Sodium borohydride (٦٤.١ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٣٤٠ مجم من مركب alcohol الخام. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ١٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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=6.4Hz, 1/2H), 6.15(brd, J=4.8Hz, 1/2H), 6.80-6.94(m, 2H).

٢٠ تخليق (6S*, 9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one
يبرد إلى صفر مئوي محلول من (6S*, 9aR*)-8-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl) octahydroquinolizin-4-one (١٦١ مجم) في methylene chloride (٥ مليلتر). يضاف Triethylamine (٤٥٠ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (١٢٥ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات ونصف. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢٠٣ مجم من مركب mesyl الخام. يضاف Sodium borohydride (٢٠٤ مجم) إلى محلول ٢٥

من مركب mesyl الخام الناتج (٢٠٣ مجم) في NMP (٥ مليلتر)، يسخن محلول التفاعل إلى ١٠٠° مئوية ويقلب لمدة ساعتين ونصف. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٧٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من 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).

١٠ تخليق

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

يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ٣٧٢ ميكرو لتر) إلى محلول من THF (٧٩ مجم) في THF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٦٦.٤ مجم) في THF (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٨٨ مجم من مادة aldol المركبة. يبرد إلى صفر° مئوية محلول من مادة aldol المركبة (٨٨ مجم) في methylene chloride (٣ مليلتر). يضاف Triethylamine (١٤٧ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (٤٠.٩ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ونصف. يضاف Sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methnaol، ١٠٢ مليلتر) و ethanol (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي

عمودي هـ لـ silica (مذيب التصفية: نظـام
 heptane-ethyl acetate < نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٧٢ مجم من خليط من
 مادة المركبة الخام مع مركب العنوان. تعاد إذابة ٧٢ مجم من الخليط الناتج في
 methylene chloride (٣ مليلتر)، ويبرد محلول التفاعل إلى صفر مئوية. يضاف
 Triethylamine (١٤٧ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (٦١.٣ ميكرو لتر) إلى
 محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات و ١٥ دقيقة. يضاف
 Sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ١٠٢ مليلتر) و ethanol (١ مليلتر) إلى
 محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين و ١٥ دقيقة. يضاف ماء
 و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة
 مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض.
 تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هـ لـ silica (مذيب التصفية: نظام
 heptane-ethyl acetate < نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٥٤ مجم من مركب
 العنوان. تكون القيم المميزة من 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(bris,1H), 6.86-6.91(m,2H), 6.96(bris,1H), 7.03-7.05(m,2H), 7.26-7.30(m,1H),
 7.78-7.84(bris,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]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluoro
 phenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydro
 quinolizin-4-one
 racemate (E)-(6S*,9aS*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3- racemate

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
 الناتج أعلاه (٥٤ مجم) بواسطة AD-H CHIRALPAKTM مصنع بواسطة
 Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane:ethanol =

٥ (٥٠:٥٠) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦.٦ دقيقة (١٨.٦ مجم؛ $ee > 99\%$) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧.٨ دقيقة (٢١ مجم؛ $ee < 90\%$). تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦.٦ دقيقة (مثال ١٣) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1.51-1.80(\text{m}, 5\text{H}), 1.88-2.06(\text{m}, 2\text{H}), 2.26-2.34(\text{m}, 1\text{H}), 2.33(\text{s}, 3\text{H}), 2.69-2.76(\text{m}, 1\text{H}), 2.86-2.96(\text{m}, 1\text{H}), 3.40-3.46(\text{m}, 1\text{H}), 3.88(\text{s}, 3\text{H}), 6.12-6.16(\text{brs}, 1\text{H}), 6.86-6.91(\text{m}, 2\text{H}), 6.96(\text{brs}, 1\text{H}), 7.03-7.05(\text{m}, 2\text{H}), 7.26-7.30(\text{m}, 1\text{H}), 7.78-7.84(\text{brs}, 1\text{H}), 7.83(\text{s}, 1\text{H}).$ ١٥

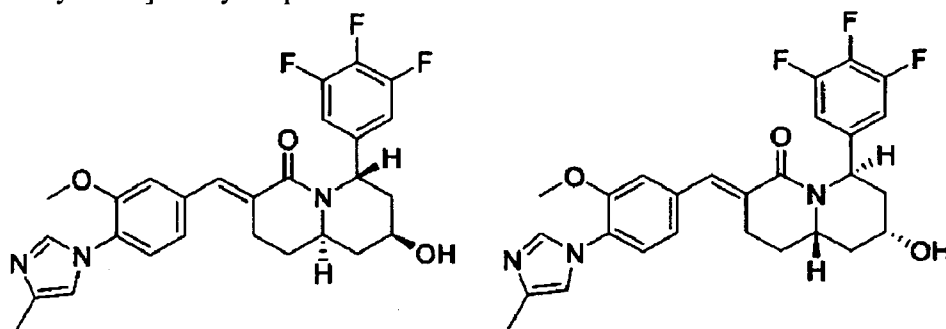
تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧.٨ دقيقة (مثال ١٤) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1.51-1.80(\text{m}, 5\text{H}), 1.88-2.06(\text{m}, 2\text{H}), 2.26-2.34(\text{m}, 1\text{H}), 2.33(\text{s}, 3\text{H}), 2.69-2.76(\text{m}, 1\text{H}), 2.86-2.96(\text{m}, 1\text{H}), 3.40-3.46(\text{m}, 1\text{H}), 3.88(\text{s}, 3\text{H}), 6.12-6.16(\text{brs}, 1\text{H}), 6.86-6.91(\text{m}, 2\text{H}), 6.96(\text{brs}, 1\text{H}), 7.03-7.05(\text{m}, 2\text{H}), 7.26-7.30(\text{m}, 1\text{H}), 7.78-7.84(\text{brs}, 1\text{H}), 7.83(\text{s}, 1\text{H}).$ ٢٠

المثالان ١٥ و ١٦

تخليق

٢٥ (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one



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

نحصل على ١.٠٢ جم من مركب العنوان من 4-methoxypyridine (١.٥٢ مليلتر)،
 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide (محلول ٠.٣ جزيئي جرامي في THF، ٥٠
 مليلتر)، و 4-bromobutyryl chloride (١.٧٤ مليلتر) طبقا للطريقة الموصوفة في
 (Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552). تكون القيم المميزة من المركب كما
 يلي. ٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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=8.0Hz, 1H), 5.98(bris, 1H), 6.82-6.90(m,2H), 7.72(bris, 1H).

تخليق (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione
 نحصل على ٣٣١ مجم من مركب العنوان من 1-(4-bromobutyryl)-2-(3,4,5-
 tributyltin hydride (١.١٥ جم)، trifluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one ١٠
 (٩٧٣ ميكرو لتر)، و AIBN (٢٠١ مجم) طبقا للطريقة الموصوفة في (The Journal of
 Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199). تكون القيم المميزة من المركب كما
 يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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, 1.6Hz, 1H), 2.47-2.57(m,2H), ١٥
 2.81(ddd, J=15.2, 7.2, 0.8Hz, 1H), 2.92(ddd, J=15.2, 2.4, 1.6Hz, 1H), 3.52-3.59(m,1H),
 6.45(brd, J=7.2Hz, 1H), 6.88-6.92(m,2H).

تخليق (6S*,9aR*)-8-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one
 يبرد إلى صفر مئوية محلول من (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydro
 quinolizine-2,6-dione (٣٣١ مجم) في methanol (١٠ مليلتر). يضاف ٢٠
 Sodium borohydride (٦٤.١ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب لمدة ساعة واحدة.
 يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة
 العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت
 ضغط مخفض لإنتاج ٣٤٠ مجم من مركب alcohol الخام. تكون القيم المميزة من المركب
 هي كما يلي. ٢٥

¹H-NMR(CDCl₃)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=6.4Hz,1/2H), 6.15(brd,J=4.8Hz,1/2H),6.80-6.94(m,2H).

تخليق

(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one and (6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

يبرد إلى صفر° مئوية محلول من (6S*,9aR*)-8-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl) octahydroquinolizin-4-one (١٧١ مجم) في DMF (٥ مليلتر). يضاف على نحو متعاقب Imidazole (٢٣٣ مجم)، TBSCl (٢٥٨ مجم)، و DMAP (٦.٩٨ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات ونصف. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ١٠٣ مجم من (6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl) octahydroquinolizin-4-one و ٦٠.٥ مجم من (6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one. تكون القيم المميزة من (6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s,3H),0.03(s,3H),0.75(s,9H),1.61-1.74(m,2H), 1.74-1.80(m,1H),1.82-2.02(m,2H),2.07-2.14(m,2H), 2.35-2.40(m,1H), 2.53(ddd,J=12.4,8.8,5.6Hz,1H), 2.60-2.67(m,1H),3.90-3.96(m,1H),4.23-4.26(m,1H), 5.99(brd,J=7.2Hz,1H), 6.84-6.93(m,2H)

تكون القيم المميزة من (6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s,3H),0.03(s,3H),0.84(s,9H),1.38-1.47(m,1H), 1.53-1.60(m,2H),1.67-1.80(m,2H),1.82-1.99(m,2H), 2.33-2.38(m,1H),2.40-2.48(m,1H), 2.48-2.56(m,1H), 3.22-3.29(m,1H),3.68-3.76(m,1H),6.06(bris,1H), 6.72-6.76(m, 2H).

• تخلیق

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
 يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ٣٣٢ ميكرو لتر) إلى محلول من

(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٥٩.٢ مجم) في THF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٥٩.٢ مجم) في THF (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١٣٩ مجم من مادة aldol المركبة الخام. يبرد إلى صفر° مئوية محلول من مادة aldol المركبة الخام (١٣٩ مجم) في methylene chloride (٣ مليلتر). يضاف Triethylamine (١٨٥ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (٥١.٣ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين و ١٠ دقائق. يضاف Sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ١٢٨ مجم) و ethanol (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٦١ مجم من خليط من مادة aldol المركبة الخام مع مركب العنوان. تعاد إذابة ٦١ مجم من الخليط الناتج في methylene chloride (٣ مليلتر)، ويبرد محلول التفاعل إلى صفر° مئوية. يضاف Triethylamine (١٤٧ ميكرو لتر)

و methanesulfonyl chloride (٥١.٣ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات و ١٥ دقيقة. يضاف Sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ١٢٨ مجم) و ethanol (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين و ١٥ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق ٥
magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٤٤.١ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s,3H),0.03(s,3H),0.75(s,9H),1.68-1.78(m,2H), 1.78- ١٠
1.87(m,1H),2.08-2.20(m,2H),2.38(s,3H), 2.38-2.41(m,1H),2.82-2.88(m,1H),2.93-
3.00(m,1H), 3.92(s,3H),4.02-4.07(m,1H),4.25-4.29(m,1H), 6.05(brd,J=7.2Hz,1H),
6.95-7.00(m,3H),7.04-7.09(m,2H), 7.30-7.36(m,1H),7.80-7.88(m,2H).

تخليق

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl- ١٥
1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one

يضاف TBAF (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ١٤٤ ميكرو لتر) إلى محلول من (E)-

(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-
methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one ٢٠
(٤٤.١ مجم) في THF (١ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال

الليل. يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق

magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية:

نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٢٥.٤ مجم من ٢٥
مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.67-1.84(m,2H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.07-2.20(m,2H), 2.41(s,3H), 2.41-2.48(m,1H), 2.76-2.86(m, 1H), 2.86-2.96(m,1H), 3.88(s,3H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.29-4.34(m,1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.94-7.06(m,5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(s,1H).

٥ تخليق

(E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one

racemate (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8- racemate ١٠

hydroxy-3- [3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
 مصنع CHIRALPAK™ AD-H بواسطة (٢٥.٤ مجم) بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol)
 لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤.٤ دقيقة (١٣.٣ مجم؛ ee %٩٩<) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٢ دقيقة (١٢.١ مجم؛ ee %٩٧<).

١٥ تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤.٤ دقيقة (مثال ١٥) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.67-1.84(m,2H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.07-2.20(m,2H), 2.41(s,3H), 2.41-2.48(m,1H), 2.76-2.86(m, 1H), 2.86-2.96(m,1H), 3.88(s,3H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.29-4.34(m,1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.94-7.06(m,5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(s,1H).

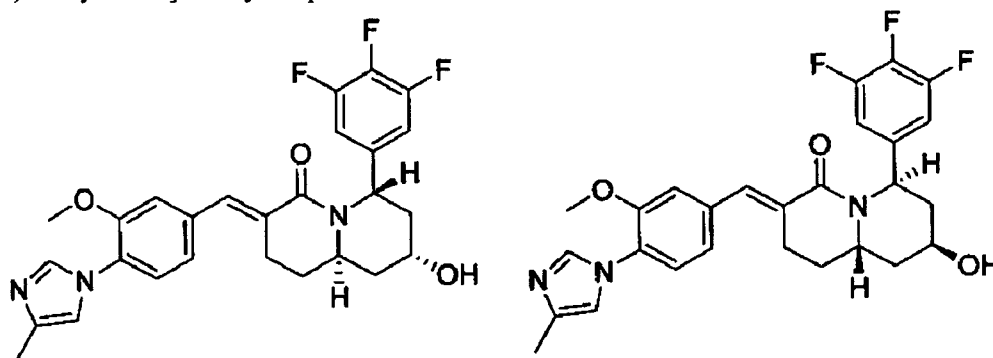
٢٠ تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٢ دقيقة (مثال ١٦) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.67-1.84(m,2H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.07-2.20(m,2H), 2.41(s,3H), 2.41-2.48(m,1H), 2.76-2.86(m, 1H), 2.86-2.96(m,1H), 3.88(s,3H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.29-4.34(m,1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.94-7.06(m,5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(s,1H).

المثالان ١٧ و ١٨

تخليق

(E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one



- ١٠ تخليق 1-(4-bromobutyryl)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one نحصل على ١.٠٢ جم من مركب العنوان من 4-methoxypyridine (١.٥٢ مليلتر)،
 ٢٠ 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide (محلول ٠.٣ جزيئي جرامي في THF، ٥٠ مليلتر)، و 4-bromobutyryl chloride (١.٧٤ مليلتر) طبقاً للطريقة الموصوفة في (Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552). تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)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=8.0Hz,1H),5.98(brs,1H), 6.82-6.90(m,2H),7.72(brs,1H).

- تخليق (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione نحصل على ٣٣١ مجم من مركب العنوان من 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) طبقاً للطريقة الموصوفة في (The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199). تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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, $J=14.8, 3.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.47-2.57(m, 2H), 2.81(ddd, $J=15.2, 7.2, 0.8\text{Hz}$, 1H), 2.92(ddd, $J=15.2, 2.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.59(m, 1H), 6.45(brd, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.88-6.92(m, 2H).

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

يبرد إلى صفر مئوية محلول من (6S*, 9aR*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydro quinolizine-2,6-dione (٣٣١ مجم) في methanol (١٠ مليلتر). يضاف Sodium borohydride (٦٤.١ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٣٤٠ مجم من مركب alcohol الخام. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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, $J=6.4\text{Hz}$, 1/2H), 6.15(brd, $J=4.8\text{Hz}$, 1/2H), 6.80-6.94(m, 2H).

١٥ تخليق

(6S*, 8S*, 9aR*)-8-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydro quinolizin-4-one and (6S*, 8R*, 9aR*)-8-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

٢٠ يبرد إلى صفر مئوية محلول من (6S*, 9aR*)-8-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl) octahydroquinolizin-4-one (١٧١ مجم) في DMF (٥ مليلتر). يضاف على نحو متعاقب Imidazole (٢٣٣ مجم)، TBSCl (٢٥٨ مجم)، و DMAP (٦.٩٨ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات ونصف. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام acetate heptane-ethyl) لإنتاج ١٠٣ مجم من (6S*, 8S*, 9aR*)-8-(tert-

٦٠.٥ butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl) octahydroquinolizin-4-one
 مجم من (6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethyl silanyloxy)-6-(3,4,5-
 fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one
 تكون القيم المميزة من (6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-
 fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one كما يلي. ٥

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s,3H),0.03(s,3H),0.75(s,9H),1.61-1.74(m,2H), 1.74-
 1.80(m,1H),1.82-2.02(m,2H),2.07-2.14(m,2H), 2.35-2.40(m,1H), 2.53(ddd,J=12.4,
 8.8,5.6Hz,1H), 2.60-2.67(m,1H),3.90-3.96(m,1H),4.23-4.26(m,1H), 5.99(brd,J=
 7.2Hz,1H), 6.84-6.93(m,2H)

تكون القيم المميزة من (6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-
 fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one كما يلي. ١٠

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s,3H),0.03(s,3H),0.84(s,9H),1.38-1.47(m,1H), 1.53-
 1.60(m,2H),1.67-1.80(m,2H),1.82-1.99(m,2H), 2.33-2.38(m,1H),2.40-2.48(m,
 1H),2.48-2.56(m,1H), 3.22-3.29(m,1H),3.68-3.76(m,1H),6.06(bs,1H),6.72-6.76
 (m,2H). ١٥

تخليق

(E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-
 methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
 يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ١٥٣ ميكرو لتر) إلى محلول من

(6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydro
 quinolizin-4-one (٤٧.٧ مجم) في THF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول
 التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-
 1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٢٤.٩ مجم) في THF (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل.

يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى
 محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium
 sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢٧.٢ مجم من مادة aldol المركبة الخام. يبرد
 إلى صفر° مئوية محلول من مادة aldol المركبة الخام (٢٧.٢ مجم) في methylene chloride

(١ مليلتر). يضاف Triethylamine (٤٨.٢ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (١٣.٤ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يضاف Sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ٥٠ مجم) و ethanol (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol <- heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٢١ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.06(s,3H),0.09(s,3H),0.89(s,9H),1.54-1.64(m,1H), 1.64-1.74(m,1H),1.80-1.92(m,2H),2.00-2.10(m,1H), 2.33(s,3H),2.42-2.50(m,1H),2.72-2.80(m,1H), 2.88-2.98(m,1H),3.41-3.48(m,1H),3.81-3.90(m,1H), 3.88(s,3H),6.20-6.23(m,1H),6.82-6.90(m,2H), 6.95(bris,1H),7.02-7.06(m,2H),7.26-7.30(m,1H), 7.81(bris,1H),7.84(s,1H).

١٥ تخليق

(E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
يضاف TBAF (محلول ١ جزئي جرامي في THF، ٦٨.٦ ميكرو لتر) إلى محلول من (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butylidimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one (٢١ مجم) في THF (١ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol <- heptane-ethyl acetate) لإنتاج ١١.٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

٢٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.50-1.61(m, 1H), 1.68-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2, 1.2Hz, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H).

٥ تخليق

(E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one

racemate (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8- racemate ١٠

hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one الناتج أعلاه (١١.٥ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤.٨ دقيقة (٤.٩ مجم؛ ee % < ٩٩) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦ دقائق (٤.٤ مجم؛ ee % < ٩٩).

١٥ تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤.٨ دقيقة (مثال ١٧) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.50-1.61(m, 1H), 1.68-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2, 1.2Hz, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H). ٢٠

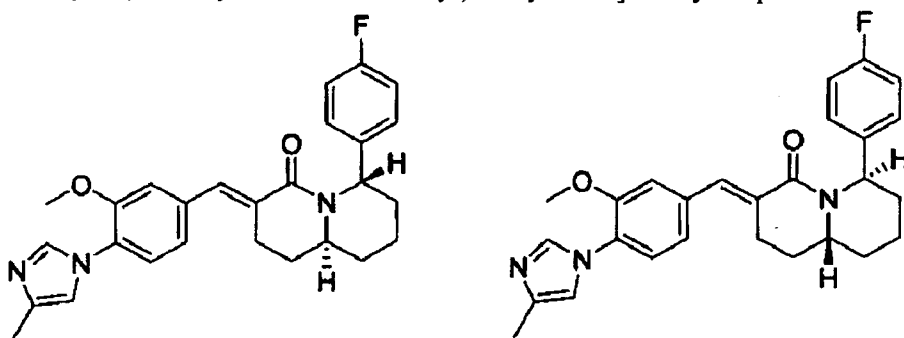
تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦ دقائق (مثال ١٨) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.50-1.61(m, 1H), 1.68-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2, 1.2Hz, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H). ٢٥

المثالان ١٩ و ٢٠

تخليق

(E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one ١٠



تخليق 1-(4-bromobutyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one

نحصل على ٦.٦٦ جم من مركب العنوان من 4-methoxypyridine (٢ مليلتر)، 4-fluorophenylmagnesium bromide (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ٢٠.٧ مليلتر)، و 4-bromobutyl chloride (٢.٤ مليلتر) طبقاً للطريقة الموصوفة في Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 2.20-2.32(m,2H), 2.79-2.86(m,3H), 3.10-3.16(m,1H), 3.47-3.55(m,2H), 5.47(brd, J=8.0Hz, 1H), 6.00(brs, 1H), 6.99-7.03(m,2H), 7.18-7.21(m,2H), 7.75(brs, 1H). ٢٠

تخليق (4S*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione

نحصل على ١.٠٥ جم من مركب العنوان من 1-(4-bromobutyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one (٢ جم)، tributyltin hydride (١.٨٧ مليلتر)، و AIBN (٣٨٦ مجم) طبقاً للطريقة الموصوفة في The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ٢٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.58-1.82(m,2H), 1.85-2.01(m,2H), 2.34-2.39(m,1H), 2.45-2.56(m,3H), 2.80(dd, J=15.6, 7.2Hz, 1H), 2.97-3.01(m, 1H), 3.49-3.56(m, 1H), 6.54 (brd, J=7.2Hz, 1H), 6.99-7.03(m,2H), 7.21-7.24(m,2H).

تخليق (6S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxyoctahydroquinolizin-4-one

يبرد إلى صفر° مئوية محلول من (4S*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydro quinolizine-2,6-dione (٧٩٠ مجم) في methanol (٢٠ مليلتر). يضاف Sodium borohydride (١٤٩ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب لمدة ساعتين و ١٥ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٧٦٠ مجم من مركب alcohol الخام. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.52-2.15(m,7H),2.44-2.69(m,3H),3.30-3.36(m,1/3H), 3.86-3.94(m,1H),4.22(bris,2/3H),5.99-6.00(brd,J=6.4Hz,2/3H),6.22-6.23(brd,J=6.4Hz,1/3H),7.00-7.04(m,4/3H), 7.15-7.18(m,2/3H),7.22-7.27(m,2H).

تخليق (6S*,9aS*)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

يبرد إلى صفر° مئوية محلول من (6S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxyoctahydro quinolizin-4-one (٧٦٠ مجم) في methylene chloride (١٠ مليلتر). يضاف Triethylamine (٢.٤٢ مليلتر) و methanesulfonyl chloride (٦٧١ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١.١٢ جم من مركب mesyl الخام. يضاف Sodium borohydride (٥٤٧ مجم) إلى محلول من مركب mesyl الخام الناتج (١.١٢ جم) في NMP (١٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل إلى ١٠٠° مئوية ويقلب لمدة ساعتين و ٢٠ دقيقة. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٥٠٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.40-1.80(m,6H),1.80-2.00(m,3H),2.32-2.41(m,1H), 2.41-2.60(m,2H),3.27-3.33(m,1H),6.08-6.10(m,1H), 6.98-7.05(m,2H),7.15-7.18(m,2H).

تخليق

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

- يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ١.٧٥ ملليلتر) إلى محلول من ٥ (E)-(6S*,9aS*)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٥٠٠ مجم) في THF (١٠ ملليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٤٣٧ مجم) في THF (١ ملليلتر) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١٠ ٦٦٠ مجم من مادة aldol المركبة الخام. يبرد إلى صفر° مئوية محلول من مادة aldol المركبة الخام (٦٦٠ مجم) في methylene chloride (٥ ملليلتر). يضاف Triethylamine (١.١٩ ملليلتر) و methanesulfonyl chloride (٣٣٠ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات و ٢٠ دقيقة. يضاف Sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ١.٦٤ جم) و ethanol (١ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة و ٥٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، ١٥ تنفصل الطبقة العضوية الناتجة. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> ٢٠ نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٤٤٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.54-2.07(m,7H),2.31(s,3H),2.40-2.43(m,1H), 2.66-2.76(m,1H),2.86-2.94(m,1H),3.42-3.50(m,1H), 3.88(s,3H),6.19-6.20(m,1H), 6.94(s,1H),7.00-7.08(m,4H),7.21-7.30(m,3H),7.75(s,1H),7.84(s,1H).

تخليق ٢٥

(E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one racemate (E)-(6S*,9aS*)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one ^٥
 Daicel Chemical ^{٤٤٥} (مجم) بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane:ethanol = ٥٠:٥٠) لإنتاج
 مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩.٣ دقيقة (١٣٩ مجم؛ ee < ٩٩٪) ومركب
 العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٢ دقيقة (١٣٩ مجم؛ ee < ٩٧٪).
 تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩.٣ دقيقة (مثال ١٩)
 كما يلي. ^{١٠}

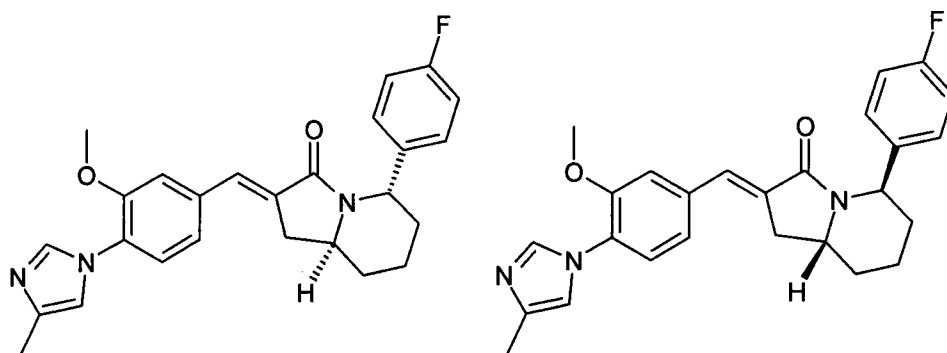
¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50-1.61(m,1H),1.68-1.90(m,3H),1.98-2.12(m,1H),
 2.34(s,3H),2.56-2.64(m,1H),2.72-2.80(m,1H), 2.88-3.00(m,1H),3.45-3.51(m,1H),
 3.81-3.96(m,1H), 3.89(s,3H),6.26-6.30(m,1H),6.88-6.92(m,2H), 6.96(dd,J=1.2,
 1.2Hz,1H),7.03-7.06(m,2H),7.28-7.30(m,1H), 7.83-7.85(m,2H). ^{١٥}
 تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٢ دقيقة (مثال
 ٢٠) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50-1.61(m,1H),1.68-1.90(m,3H),1.98-2.12(m,1H),
 2.34(s,3H),2.56-2.64(m,1H),2.72-2.80(m,1H), 2.88-3.00(m,1H),3.45-3.51(m,1H),
 3.81-3.96(m,1H), 3.89(s,3H),6.26-6.30(m,1H),6.88-6.92(m,2H), 6.96(dd,J=1.2,
 1.2Hz,1H),7.03-7.06(m,2H),7.28-7.30(m,1H), 7.83-7.85(m,2H). ^{٢٠}

المثالان ٢١ و ٢٢

تخليق

(E)-(5S)-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one and (E)-(5R)-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one ^{٢٥}



تخليق 1-(3-bromopropionyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one إلى محلول من 4-methoxypyridine (٣ جم) في tetrahydrofuran (٥٠ مليلتر)، يضاف بالتدريج عند -٤٠°مئوية إلى -٢٠°مئوية خلال ١٠ دقائق؛ 4-fluorophenylmagnesium bromide (محلول ١ جزيئي جرامي في tetrahydrofuran؛ ٢٧.٥ مليلتر). إلى هذا المحلول، يضاف بالتدريج عند -٤٠°مئوية إلى -٢٠°مئوية 3-bromopropionyl chloride (٢.٧٧ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند -٢٠°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب محلول التفاعل في محلول hydrochloric acid ١٠٪، ويقلب الخليط لمدة ٢٠ دقيقة، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلصة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٢.٩ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 327 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 2.86(d, $J=16.4$ Hz, 2H), 3.00-3.30(m, 2H), 3.67(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.84(t, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.49(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90-7.10(m, 3H), 7.10-7.30(m, 2H).

تخليق 5-(4-fluorophenyl)hexahydroindolizine-3,7-dione يضاف بالتدريج محلول من tributyltin hydride (٣.٨٨ مليلتر) و 2,2'-azobis (isobutyronitrile) (٥٦ جم) في benzene (٢٥ مليلتر) إلى محلول من 1-(3-bromopropionyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one (٢.٩ جم) في benzene (٦٠ مليلتر) عند ٩٠°مئوية لمدة أربع ساعات. يقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة لمدة ثلاث ساعات. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويصب في ماء، ثم

بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٦٠٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 248 [M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.68-1.80(m, 1H), 2.24-2.40(m, 2H), 2.42-2.66(m, 3H), 2.78-2.86(m, 1H), 2.95(td, J=2.0, 14.8Hz, 1H), 3.70-3.80(m, 1H), 5.83(d, J=7.6Hz, 1H), 6.98-7.05(m, 2H), 7.22-7.30(m, 2H). ٥

تخليق 5-(4-fluorophenyl)-7-hydroxyhexahydroindolizin-3-one

يضاف Sodium borohydride (٢٣٠ مجم) إلى محلول من 5-(4-fluorophenyl)hexahydroindolizin-3-one الناتج أعلاه (٥٠٠ مجم) في ethanol (٧٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثليج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٥٠٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ١٠

ESI-MS; m/z 250 [M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.20-2.60(m, 9H), 3.60-3.90(m, 1H), 4.10-4.30(m, 1H), 5.35-5.55(m, 1H), 6.90-7.10(m, 2H), 7.10-7.35(m, 2H). ١٥

تخليق 5-(4-fluorophenyl)hexahydroindolizin-3-one

يضاف Methanesulfonyl chloride (٠.٥٦٣ مليلتر) إلى محلول من 5-(4-fluorophenyl)hexahydroindolizin-3-one الناتج أعلاه (٥٠٠ مجم) و triethylamine في dichloromethane (٩٠ مليلتر) عند صفر مئوي، ويقلب محلول التفاعل عند صفر مئوي لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثليج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٨٠٠ مجم من مركب mesylate. يذاب مركب mesylate (٨٠٠ مجم) في 1-methyl-2-pyrrolidinone (١١٤ مليلتر)، ويضاف إليه sodium borohydride (٣ جم). يقلب محلول التفاعل عند ١٠٠ مئوي لمدة ساعة ونصف. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويصب في ماء، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate. ٢٥

لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي على هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٢٧٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 234 [M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.20-1.32(m, 1H), 1.48(tq, J=3.2, 13.6Hz, 1H), 1.56-1.90(m, 4H), 2.20-2.34(m, 2H), 2.40-2.54(m, 2H), 3.52-3.64(m, 1H), 5.41(d, J=5.2Hz, 1H), 6.96-7.06(m, 2H), 7.12-7.22(m, 2H). ٥

تخليق diethyl [5-(4-fluorophenyl)-3-oxooctahydroindolizin-2-yl]phosphonate
يضاف Iodotrimethylsilane (٠.٢٢٨ مليلتر) إلى محلول من 5-(4-fluorophenyl)hexa hydroindolizin-3-one (١٧٠ مجم) و-N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (٠.٥٤٤ مليلتر) في dichloromethane (٢.٥ مليلتر) عند ١٠ صفر مئوي، ويقلب محلول التفاعل عند صفر مئوي لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Iodine (٣٦٧ مجم) إلى محلول التفاعل عند صفر مئوي، ويقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع ١ hydrochloric acid عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢٧٠ مجم من مركب iodine. يقلب عند ١٣٠ مئوي لمدة ساعتين محلول من مركب iodine الناتج (٢٧٠ مجم) في triethyl phosphite (٥.٥٦ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٢٦٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ٢٠

ESI-MS; m/z 370 [M⁺+H].

تخليق

(E)-(5S)-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one and (E)-(5R)-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one ٢٥

يضاف Lithium hydroxide (٢٦.٧ مجم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-diethyl [5-(4-fluorophenyl)-3-methyl-1H-imidazol-1-yl]benzaldehyde tetrahydrofuran الناتج أعلاه (١٠٠ مجم) في ethanol (٤ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. ٥ يضاف محلول التفاعل إلى ماء sodium bicarbonate مثلج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٢٠ مجم من racemate من مركب العنوان. ١٠ ينفصل racemate الناتج (٢٠ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ٥٠٪ ethanol-hexane) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٧ دقيقة (٧.٢ مجم؛ < ٩٩٪ ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٣ دقيقة (٧.٢ مجم؛ < ٩٣٪ ee). تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٧ دقيقة (مثال ٢١) كما يلي.

ESI-MS; m/z 432 [M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.33(dq, J=3.6, 12.4Hz, 1H), 1.55- ١٥ 1.70(m, 1H), 1.70-2.00(m, 3H), 2.32(s, 3H), 2.41(brd, J=12.8Hz, 1H), 2.80(td, J=3.2, 18Hz, 1H), 3.30(ddd, J=2.8, 8.0, 18Hz, 1H), 3.60-3.75(m, 1H), 3.90(s, 3H), 5.63(d, J=5.6Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.04(t, J=8.8Hz, 2H), 7.14(s, 1H), 7.17(d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.32(m, 3H), 7.45(t, J=2.8Hz, 1H), 7.77(s, 1H).

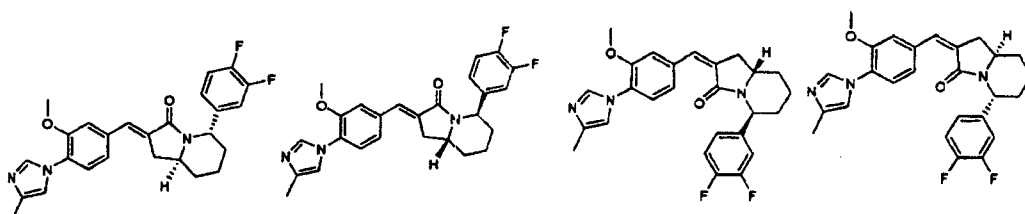
تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٣ دقيقة (مثال ٢٢) ٢٠ كما يلي.

ESI-MS; m/z 432 [M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.33(dq, J=3.6, 12.4Hz, 1H), 1.55- ٢٥ 1.70(m, 1H), 1.70-2.00(m, 3H), 2.32(s, 3H), 2.41(brd, J=12.8Hz, 1H), 2.80(td, J=3.2, 18Hz, 1H), 3.30(ddd, J=2.8, 8.0, 18Hz, 1H), 3.60-3.75(m, 1H), 3.90(s, 3H), 5.63(d, J=5.6Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.04(t, J=8.8Hz, 2H), 7.14(s, 1H), 7.17(d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.45(t, J=2.8Hz, 1H), 7.77(s, 1H).

الأمثلة ٢٣، ٢٤، ٢٥، و٢٦

تخليق

(E)-(5S)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one, (E)-(5R)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one, (Z)-(5S)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one, and (Z)-(5R)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one



تخليق 5-(3,4-difluorophenyl)hexahydroindolizine-3,7-dione

إلى محلول من 4-methoxypyridine (٢.٧ جم) في tetrahydrofuran (٥٠ مليلتر)،
 ٤٠ يضاف بالتدريج عند ٤٠°مئوية إلى -٢٠°مئوية خلال ١٠ دقائق 3,4-difluorophenyl
 magnesium bromide (محلول ٠.٥ جزيئي جرامي في tetrahydrofuran؛ ٥٠ مليلتر). إلى
 هذا المحلول، يضاف بالتدريج عند ٤٠°مئوية إلى -٢٠°مئوية 3-bromopropionyl chloride
 (٢.٤٩ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند -٢٠°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب محلول
 التفاعل في محلول hydrochloric acid ١٠٪، ويقلب الخليط لمدة ٢٠ دقيقة، ثم بالاستخلاص
 مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium
 sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل
 كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٣.٤ جم من 1-(3-
 bromopropionyl)-2-(3,4-difluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one
 بالتدريج محلول من tributyltin hydride (٥.٧٥ مليلتر) و 2,2'-azobis(isobutyronitrile)
 ٥٠ (٠.٦٥٧ جم) في benzene (٥٠ مليلتر) إلى محلول من 3,4- difluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one
 الناتج أعلاه (٣.٤ جم) في benzene (٥٠ مليلتر) عند ٩٠°مئوية لمدة ٤ ساعات. يقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة لمدة

ثلاث ساعات. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويصب في ماء، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ١.٤ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ٥

ESI-MS;m/z266[M⁺+H].

تخليق 5-(3,4-difluorophenyl)-7-hydroxyhexahydroindolizin-3-one

يضاف Sodium borohydride (٦٤٤ مجم) إلى محلول من 5-(3,4-difluoro phenyl)hexahydroindolizine-3,7-dione (١.٤ جم) في ethanol (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثلج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١.٥ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي. ١٠

ESI-MS;m/z268[M⁺+H].

تخليق 5-(3,4-difluorophenyl)hexahydroindolizin-3-one ١٥

يضاف Methanesulfonyl chloride (١.٥٨ مليلتر) إلى محلول من 5-(3,4-difluoro phenyl)-7-hydroxyhexahydroindolizin-3-one (١.٤ جم) و triethylamine (٦.٨ مليلتر) في dichloromethane (٢٥.٢ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثلج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١.٩ جم من مركب mesylate. يذاب مركب mesylate الناتج (١.٩ جم) في 1-methyl-2-pyrrolidinone (٢٧١ مليلتر)، ويضاف إليه sodium borohydride (٧.١٣ جم). يقلب محلول التفاعل عند ١٠٠° مئوية لمدة ساعة ونصف. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويصب في ماء، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة ٢٥

تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٥٠٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 252 [M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.20-1.32(m, 1H), 1.45(tq, J=3.2, 13.6Hz, 1H), 1.52-1.90(m, 4H), 2.20-2.32(m, 2H), 2.44-2.54(m, 2H), 3.52-3.62(m, 1H), 5.39(d, J=5.2Hz, 1H), 6.88-6.96(m, 1H), 6.96-7.06(m, 1H), 7.06-7.18(m, 1H). ٥

تخليق diethyl [5-(3,4-difluorophenyl)-3-oxooctahydroindolizin-2-yl]phosphonate
يضاف Iodotrimethylsilane (٠.٢٢٧ مليلتر) إلى محلول من 5-(3,4-difluorophenyl) hexahydroindolizin-3-one الناتج أعلاه (٢٠٠ مجم) و N,N,N',N'-tetramethylethylenedi و amine (٠.٦٠١ مليلتر) في dichloromethane (٥ مليلتر) عند صفر مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Iodine (٤٠٤ مجم) إلى محلول التفاعل عند صفر مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى خليط من ثلج مع محلول sodium thiosulfate، ثم الاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٣٢٠ مجم من مركب iodine. يقلب عند ١٣٠ مئوية لمدة ساعتين محلول من مركب الـ iodine الناتج أعلاه (٣٢٠ مجم) في triethyl phosphite (٥ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٣٢٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+H]. ٢٠

تخليق

(E)-(5S)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one, (E)-(5R)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one, (Z)-(5S)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one, and (Z)-(5R)-(3,4-difluoro ٢٥

phenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-

hexahydroindolizin-3-one

يضاف Lithium hydroxide (٦٦.٨ مجم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-

diethyl [5-(3,4-difluoro methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٢٠٠ مجم) و

phenyl)-3-oxooctahydroindolizin-2-yl]phosphonate (٣٢٨ مجم) في ٥

tetrahydrofuran (١ مليلتر) و ethanol (٤ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة

الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى خليط من ثلج مع ماء sodium

bicarbonate، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول

ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة

المتخلصة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) ١٠

لإنتاج ٦٠ مجم من racemate من مركب العنوان isomer-E و ٢٠ مجم من racemate من

مركب العنوان isomer-Z. ينفصل racemate الناتجة من isomer-E (٢٠ مجم) بواسطة

CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥

سم؛ طور متحرك: ٧٠٪ ethanol-hexane) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن

استبقاء ٢٣ دقيقة (٦.٣ مجم؛ ee > ٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٠ ١٥

دقيقة (٦.١ مجم؛ ee > ٩٩٪). تنفصل racemate الناتجة من isomer-Z (٢٠ مجم) بواسطة

CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥

سم؛ طور متحرك: ٧٠٪ ethanol-hexane) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن

استبقاء ١٩ دقيقة (٣ مجم؛ ee > ٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٥

دقيقة (٣ مجم؛ ee > ٩٩٪). تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ٢٠

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا (E) مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة (مثال

(٢٣) كما يلي.

ESI-MS;m/z450[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.33(dq,J=3.6,12.4Hz,1H),1.55-

1.70(m,1H),1.70-2.05(m,3H), 2.32(s,3H), 2.36(brd,J=14.4Hz,1H), 2.69(td,J=3.2,

17.6Hz,1H), 3.25-3.38(m,1H),3.60-3.70(m,1H),3.90(s,3H), 5.61(d,J=5.2Hz,1H), ٢٥

6.96(s,1H),6.92-7.02(m,1H), 7.02-7.20(m,4H), 7.30(d,J=8.0Hz,1H), 7.45(t,J=2.8Hz,

1H), 7.77(s,1H).

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا (E) مع زمن استبقاء ٣٠ دقيقة (مثال ٢٤) كما يلي.

ESI-MS;m/z450[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.33(dq,J=3.6,12.4Hz,1H), 1.55-1.70(m,1H), 1.70-2.05(m,3H), 2.32(s,3H), 2.36(brd,J=14.4Hz,1H), 2.69(td,J=3.2,17.6Hz,1H), 3.25-3.38(m,1H), 3.60-3.70(m,1H), 3.90(s,3H), 5.61(d,J=5.2Hz,1H), 6.96(s,1H), 6.92-7.02(m,1H), 7.02-7.20(m,4H), 7.30(d,J=8.0Hz,1H), 7.45(t,J=2.8Hz,1H), 7.77(s,1H).

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا (Z) مع زمن استبقاء ١٩ دقيقة (مثال ٢٥) كما يلي.

ESI-MS;m/z450[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.34(dq,J=3.2,12.8Hz,1H), 1.52(tq,J=3.2,12.8Hz,1H), 1.60-1.96(m,3H), 2.31(s,3H), 2.26-2.36(m,1H), 2.56-2.66(m,1H), 3.08-3.22(m,1H), 3.58-3.68(m,1H), 3.91(s,3H), 5.50(d,J=5.6Hz,1H), 6.76(t,J=2.4Hz,1H), 6.90-7.30(m,6H), 7.79(s,1H), 8.25(s,1H).

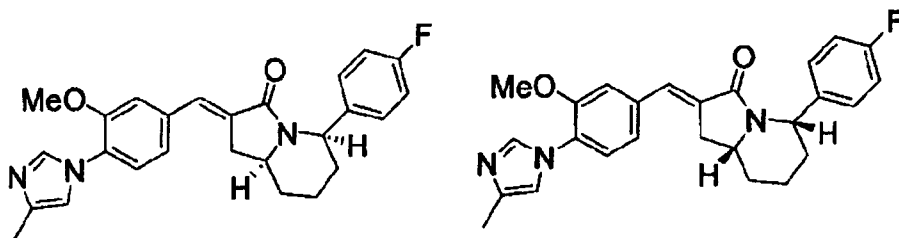
تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا (Z) مع زمن استبقاء ٢٥ دقيقة (مثال ٢٦) كما يلي.

ESI-MS;m/z450[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.34(dq,J=3.2,12.8Hz,1H), 1.52(tq,J=3.2,12.8Hz,1H), 1.60-1.96(m,3H), 2.31(s,3H), 2.26-2.36(m,1H), 2.56-2.66(m,1H), 3.08-3.22(m,1H), 3.58-3.68(m,1H), 3.91(s,3H), 5.50(d,J=5.6Hz,1H), 6.76(t,J=2.4Hz,1H), 6.90-7.30(m,6H), 7.79(s,1H), 8.25(s,1H).

المثالان ٢٧ و ٢٨

تخليق

(E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one and (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one



تخليق 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorophenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]propenone

يضاف Acrylic chloride (٠.٣١ مليلتر) إلى محلول من (2R*,6S*)-2-(4-fluoro phenyl)-6-vinylpiperidine (٥٢٠ مجم) و diisopropylamine (٠.٦٦ مليلتر) في methylene chloride (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يضاف Chloroform و hydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane <- ٢٠ heptane:ethyl acetate = ١:١) لإنتاج ٢٠١ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.59-1.70(m,1H), 1.78-1.96(m,4H), 2.40-2.47(m,1H), 4.85(dt,J=10.4,1.2Hz,1H), 4.93-5.01(m,1H), 5.03(d,J=17.2Hz,1H), 5.50(ddd,J=17.2, 10.4,7.6Hz,1H), 5.67-5.72(m,2H), 6.36(dd,J=17.2,1.6Hz,1H), 6.60(dd,J=17.2, 10.4Hz,1H), 6.98(t,J=8.8Hz,2H), 7.26(dd,J=8.8,5.6Hz,2H).

تخليق (5R*,8aS*)-5-(4-fluorophenyl)-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-indolizin-3-one

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ١٧ ساعة محلول من 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluoro phenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]propenone (٢٠١ مجم) و tricyclohexylphosphine[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene][benzylidene]ruthenium dichloride (IV) (٣٣ مجم) في methylene chloride (١٠٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane:ethyl acetate = ١:٤ <- ethyl acetate) لإنتاج ١٠٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.28-1.40(m, 1H), 1.60-1.81(m, 2H), 1.86-1.94(m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.11-2.19(m, 1H), 4.05(brd, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 4.50(dd, $J=9.2, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.03(dd, $J=6.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.98-7.04(m, 3H), 7.25(dd, $J=7.2, 5.6\text{Hz}$, 2H).

تخليق (5R*, 8aS*)-5-(4-fluorophenyl)hexahydroindolizin-3-one

٥ يضاف Platinum oxide (١٠ مجم) إلى محلول من (5R*, 8aS*)-5-(4-fluorophenyl)-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-indolizin-3-one (١٠٥ مجم) في methanol (٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في تيار hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ٨٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 234 [$M^+ + H$]. ١٠

تخليق (5S*, 8aR*)-5-(4-fluorophenyl)-2-iodohexahydroindolizin-3-one

١٥ يضاف Iodotrimethylsilane (٠.٠٨ مليلتر) إلى محلول من (5R*, 8aS*)-5-(4-fluoro phenyl)hexahydroindolizin-3-one (٨٧ مجم) و N,N,N',N'-tetramethylethylenedi amine (٠.٢ مليلتر) في methylene chloride (٥ مليلتر) عند صفر مئوية، يقرب محلول التفاعل عند صفر مئوية لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف Iodine (١٤٢ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقرب عند صفر مئوية لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف Ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١٢٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 360 [$M^+ + H$]. ٢٠

تخليق

٢٥ diethyl [(5S*, 8aR*)-5-(4-fluorophenyl)-3-oxooctahydroindolizin-2-yl]phosphonate يقرب عند ١٢٠ مئوية لمدة ١٤ ساعة خليط من (5S*, 8aR*)-5-(4-fluorophenyl)-2-iodohexahydroindolizin-3-one (١٢٠ مجم) مع triethyl phosphite (٢ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١٢٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 370 [$M^+ + H$].

تخليق

(E)-(5R*,8aS*)-5-(4-fluorophenyl)-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one

يضاف Lithium hydroxide monohydrate (٤٢ مجم) إلى محلول مخلوط من diethyl

phosphonate [(5S*,8aR*)-5-(4-fluorophenyl)-3-oxooctahydroindolizin-2-yl] (١٢٣) ٥

و (٧٢ مجم) 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde في

tetrahydrofuran (٣ مليلتر) و ethanol (١ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة

الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف Ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتتفصل

الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت

١٠ ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة

حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane:ethyl acetate = ١:١ - ethyl

acetate) لإنتاج ٨٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z432[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.34-1.45(m,1H), 1.42-1.54(m,

1H), 1.57-1.80(m,2H), 1.91-2.15(m,3H), 2.30(s,3H), 2.63-2.71(m,1H), 3.25(ddd,16.8,

6.4,1.6Hz,1H), 3.56-3.64(m,1H), 3.86(s,3H), 4.36(dd,J=10.0,3.2Hz,1H), 6.92(brs, ١٥

1H), 7.00-7.05(m,3H), 7.08(brd,J=9.2,1H), 7.20(brs,1H), 7.24(d,J=9.2Hz,1H), 7.28

(dd,J=8.8,5.6Hz,2H), 7.72(s,1H).

تخليق

(E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorophenyl)-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-

yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one and (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorophenyl)-2- ٢٠

{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one

racemate (E)-(5R*,8aS*)-5-(4-fluorophenyl)-2-{1-[3-methoxy- racemate

ينفصل (E)-(5R*,8aS*)-5-(4-fluorophenyl)-2-{1-[3-methoxy- racemate

4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one

٢٥ (٨٠ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries،

Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن

٥ استبقاء ٢٣ دقيقة (٢٨ مجم؛ < ٩٩% ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٦ دقيقة (٢٦ مجم، < ٩٩% ee).

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة (مثال ٢٧) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.34-1.45(m, 1H), 1.42-1.54(m, 1H), 1.57-1.80(m, 2H), 1.91-2.15(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.63-2.71(m, 1H), 3.25(ddd, 16.8, 6.4, 1.6Hz, 1H), 3.56-3.64(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.36(dd, $J=10.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.92(brs, 1H), 7.00-7.05(m, 3H), 7.08(brd, $J=9.2, 1\text{H}$), 7.20(brs, 1H), 7.24(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.28(dd, $J=8.8, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.72(s, 1H).
تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٦ دقيقة (مثال ٢٨)

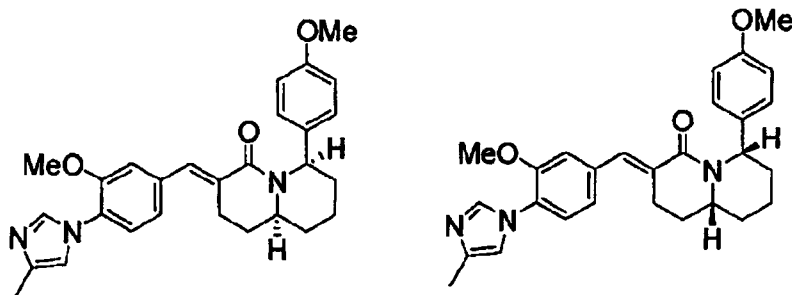
كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.34-1.45(m, 1H), 1.42-1.54(m, 1H), 1.57-1.80(m, 2H), 1.91-2.15(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.63-2.71(m, 1H), 3.25(ddd, 16.8, 6.4, 1.6Hz, 1H), 3.56-3.64(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.36(dd, $J=10.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.92(brs, 1H), 7.00-7.05(m, 3H), 7.08(brd, $J=9.2, 1\text{H}$), 7.20(brs, 1H), 7.24(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.28(dd, $J=8.8, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.72(s, 1H).

المثالان ٢٩ و ٣٠

تخليق

(E)-(6R,9aS)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one



٢٥ تخليق 1-(4-methoxyphenyl)hepta-5,6-dienyl-1-amine

نحصل على ٤٦٢ مجم من مركب العنوان من (4-methoxybenzyl)-(4-methoxy benzylidene)amine (٦٠٠ مجم) و 6-iodohexa-1,2-diene (٥٠٠ مجم) طبقاً للطريقة الموصوفة في (Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956). تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z201[M⁺-NH₃].

٥

تخليق (2R*,6S*)-2-(4-methoxyphenyl)-6-vinylpiperidine

يضاف Acetic acid (٠.١٢ مليلتر) إلى محلول من allylpalladium chloride dimer (٧٨ مجم) و 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (٢٣٦ مجم) في THF (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. يضاف محلول من 1-(4-methoxy phenyl)hepta-5,6-dienyl-1-amine (٤٦٢ مجم) في THF (١٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند ٧٠° مئوية لمدة ١٥ ساعة. يترك خليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف diethyl ether و hydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة المائية. تغسل الطبقة المائية الناتجة مع diethyl ether، ثم يضاف محلول sodium hydroxide ٥ عياري إلى الطبقة المائية حتى يضبط الأس الهيدروجيني إلى ١١ أو أقل. يضاف Chloroform إلى الطبقة المائية، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٣٢٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

١٠

ESI-MS;m/z218[M⁺+H].

تخليق 1-[(2R*,6S*)-2-(4-methoxyphenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-3-buten-1-one

يضاف Diethyl cyanophosphonate (٠.٦٧ مليلتر) إلى محلول من (2R*,6S*)-2-(4-methoxyphenyl)-6-vinylpiperidine (٣٢٠ مجم)، vinylacetic acid (٠.٣٧ مليلتر)، و triethylamine (١.٢٣ مليلتر) في DMF (٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٩ ساعات. يضاف Ethyl acetate و hydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلطة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane -

٢٥

< heptane:ethyl acetate = ١:١) لإنتاج ١٠٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 286[M^+ +H].

تخليق (6R*,9aS*)-6-(4-methoxyphenyl)-3,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one

٥ يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة ونصف محلول من 1-[(2R*,6S*)-2-(4-methoxyphenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-3-buten-1-one و tricyclohexylphosphine [1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene][benzylidene] ruthenium (IV) dichloride في (٣٠ مجم) في methylene chloride (٥٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane:ethyl acetate = ١:٤) لإنتاج ٢٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.42-1.53(m,1H), 1.60-1.77(m,2H), 1.82-1.91(m,1H), 2.00-2.07(m,1H), 2.17-2.27(m,1H), 2.92-3.10(m,2H), 3.77(s,3H), 4.25-4.35(m,1H), 5.30(t, J=4.4Hz, 1H), 5.66(brd, J=10.0Hz, 1H), 5.82-5.88(m,1H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.11(d, J=8.8Hz, 2H). ١٥

تخليق (6R*,9aS*)-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one

يضاف Platinum oxide (٢ مجم) إلى محلول من (6R*,9aS*)-6-(4-methoxyphenyl)-3,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one في methanol (٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في تيار hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٣ ساعة. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.34-1.44(m,1H), 1.47-1.86(m,5H), 1.90-1.98(m,2H), 2.04-2.21(m,2H), 2.48-2.53(m,2H), 3.57-3.66(m,1H), 3.77(s,3H), 5.38(t, J=3.2Hz, 1H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.10(d, J=8.8Hz, 2H). ٢٥

تخليق (6R*,9aS*)-3-iodo-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one

يضاف Iodotrimethylsilane (٠.٠٢ مليلتر) إلى محلول من 6-(4-(6R*,9aS*)-6-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one (٢٣ مجم) و-N,N,N',N'-methoxy tetramethylethylenedi amine (٠.٠٥ مليلتر) في methylene chloride (٣ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Iodine (٣٤ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف Ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٣٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z38[M⁺+H].

١٠

تخليق

diethyl [(6S*,9aR*)-6-(4-methoxyphenyl)-4-oxooctahydroquinolizin-3-yl]

phosphonate

يقلب عند ١٢٠° مئوية لمدة خمس ساعات خليط من 6-(4-methoxyphenyl)-3-iodo-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one (١٠ مليلتر). يترك محلول triethyl phosphite مع 6-(4-methoxyphenyl)-3-iodo-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one (١٠ مليلتر) في درجة حرارة الغرفة ثم يتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٣٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z396[M⁺+H].

تخليق

(E)-(6R*,9aS*)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one ٢٠

diethyl Lithium hydroxide monohydrate (١١ مجم) إلى محلول مخلوط من

3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (١٩ مجم) و 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (١٩ مجم) في tetrahydrofuran (٢ مليلتر) و ethanol (٠.٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف Ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل،

تتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane:ethyl acetate = ١:١) acetate لإنتاج ٢٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z458[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.39-1.49(m, 1H), 1.52-1.76(m, 4H), 1.98-2.05(m, 1H), 2.18-2.24(m, 2H) 2.32(s, 3H), 2.66-2.76(m, 1H), 3.09(brd, J= 16.0Hz, 1H), 3.75-3.84(m, 4H), 3.85(s, 3H), 5.56(brt, J=3.2Hz, 1H), 6.85(d, J=8.8Hz, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.03(brs, 1H), 7.04(brd, J=8.0Hz, 1H), 7.16(d, J=8.8Hz, 2H), 7.24(d, J=8.0Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(brd, J=2.4Hz, 1H).

تخليق

(E)-(6R,9aS)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one

racemate (E)-(6R*,9aS*)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H- racemate ينفصل
imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one الناتج
أعلاه (٢٨ مجم) بواسطة CHIRALPAKTM AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٩ دقيقة (٩.٨ مجم؛ ee < ٩٩%) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٢ دقيقة (٨.٦ مجم؛ ee < ٩٩%).

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٩ دقيقة (مثال ٢٩) كما يلي.

ESI-MS;m/z458[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.39-1.49(m, 1H), 1.52-1.76(m, 4H), 1.98-2.05(m, 1H), 2.18-2.24(m, 2H) 2.32(s, 3H), 2.66-2.76(m, 1H), 3.09(brd, 16.0Hz, 1H), 3.75-3.84(m, 4H), 3.85(s, 3H), 5.56(brt, J=3.2Hz, 1H), 6.85(d, J=8.8Hz, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.03(brs, 1H), 7.04(brd, J=8.0Hz, 1H), 7.16(d, J=8.8Hz, 2H), 7.24(d, J=8.0Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(brd, J=2.4Hz, 1H).

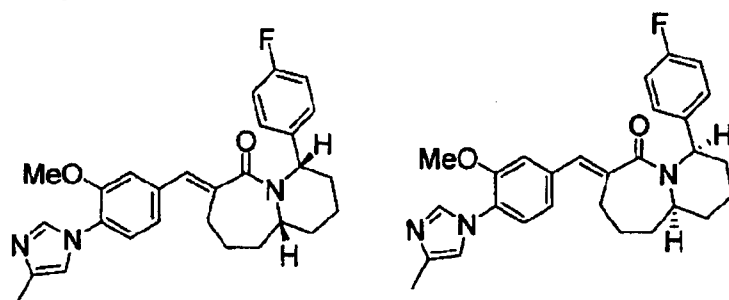
٥ تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٢ دقيقة (مثال ٣٠) كما يلي.

ESI-MS; m/z 458 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.39-1.49(m, 1H), 1.52-1.76(m, 4H), 1.98-2.05(m, 1H), 2.18-2.24(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.66-2.76(m, 1H), 3.09(brd, 16.0Hz, 1H), 3.75-3.84(m, 4H), 3.85(s, 3H), 5.56(brt, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.85(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.03(brs, 1H), 7.04(brd, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.16(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.24(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(brd, $J=2.4$ Hz, 1H).

١٠ المثالان ٣١ و ٣٢

تخليق

(E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one and (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydro pyrido[1,2-a]azepin-6-one



تخليق 1-[(2R*,6S*)-2-(4-fluorophenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-4-penten-1-one

٣٠ إلى محلول من (2R*,6S*)-2-(4-fluorophenyl)-6-vinylpiperidine (٤٦٠ مجم) و diisopropylamine (٠.٥٩ مليلتر) في methylene chloride (١٠ مليلتر)، يضاف 4-pentenoyl chloride (٠.٣٧ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف. يضاف Chloroform و hydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane -

< heptane:ethyl acetate = ١:١) لإنتاج ٣٠٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z288[M⁺+H].

تخليق

٥ (4R*,10aS*)-4-(4-fluorophenyl)-1,3,4,7,8,10a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-a]azepin-6-one

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٢٥ ساعة محلول من ٢-(4-fluoro phenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-4-penten-1-one (٣٠٧ مجم) و tricyclohexylphosphine

[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene][benzylidene] ruthenium (IV) dichloride (٦٤ مجم) في methylene chloride (١٥٠ ملليلتر). يترك خليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane:ethyl acetate = ١:٤ -> ethyl acetate) لإنتاج ١٤٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z260[M⁺+H], ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.46-1.78(m,4H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.45-2.47(m, 3H), 3.26(td, J=12.8, 5.2Hz, 1H), 4.68-4.76(m, 1H), 5.39-5.45(m, 1H), 5.71-5.80(m, 2H), 6.95(t, J=8.8Hz, 2H), 7.25(dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H).

تخليق (4R*,10aR*)-4-(4-fluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one

١٠) Platinum oxide (١٠ مجم) إلى محلول من (4R*,10aS*)-4-(4-fluorophenyl)-1,3,4,7,8,10a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-a]azepin-6-one (١٤٦ مجم) في methanol (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في تيار hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٥ ساعة. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ١٤٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z262[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.20-1.32(m, 1H), 1.40-1.74(m, 6H), 1.80-1.97(m, 3H), 1.98-2.08(m, 1H), 2.30-2.41(m, 1H), 2.59-2.75(m, 2H), 3.68(td, J=10.0, 5.6Hz, 1H), 5.87(d, J=6.0Hz, 1H), 6.97(t, J=8.8Hz, 2H), 7.32(dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H).

تخليق (4R*,10aS*)-4-(4-fluorophenyl)-7-iodooctahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one

يضاف Iodotrimethylsilane (٠.١١ مليلتر) إلى محلول من 4-(4R*,10aR*)-4-(4-fluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one (١٤٠ مجم) و N,N,N',N'-methylene chloride (١٥ مليلتر) عند ٠.٢٨ مليلتر) في tetramethyl ethylenediamine (٣٠ دقيقة. يضاف Iodine (٢٠٤ صفراً مئويّة، ويقلب محلول التفاعل عند صفراً مئويّة لمدة ساعة واحدة. يضاف Ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢٠٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z388[M⁺+H].

١٠

تخليق

diethyl [(4R*,10aS*)-4-(4-fluorophenyl)-6-oxodecahydropyrido[1,2-a]azepin-7-yl]phosphonate

يقلب عند ١٢٠° مئويّة لمدة ساعة ونصف خليط من 4-(4R*,10aS*)-4-(4-fluorophenyl)-7-iodooctahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one (٢٠٨ مجم) مع triethyl phosphite (٢ مليلتر). يترك خليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢١٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z398[M⁺+H].

تخليق

(E)-(4S*,10aS*)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one ٢٠
يضاف Lithium hydroxide monohydrate (٦٨ مجم) إلى محلول مخلوط من diethyl

[(4R*,10aS*)-4-(4-fluorophenyl)-6-oxodecahydropyrido[1,2-a]azepin-7-yl]phosphonate (٢١٣ مجم) و 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzaldehyde (١١٦ مجم) في tetrahydrofuran (٦ مليلتر) و ethanol (١.٥ مليلتر)، يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٥ ساعة. يضاف Ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق

٢٥

magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate < ١:١ = heptane:ethyl acetate) لإنتاج ١٢٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z460[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.37-1.46(m, 1H), 1.49-1.75(m, 4H), 1.84-1.98(m, 2H), 1.99-2.10(m, 1H), 2.24-2.31(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.59-2.65(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.88-3.97(m, 1H), 5.84(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 6.93(brs, 1H), 6.99(t, J=8.8Hz, 2H), 7.02(brs, 1H), 7.04(d, J=1.6Hz, 1H), 7.08(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.81(brs, 1H).

١٠ تخليق

(E)-(4S, 10aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one and (E)-(4R, 10aR)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydro pyrido[1,2-a]azepin-6-one

١٥ ينفصل (E)-(4S*, 10aS*)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl- racemate
٦٠ (E)-(4S*, 10aS*)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one الناتج أعلاه
مجم) بواسطة CHIRALCEL™ OD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane = ٢:٨) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢ دقيقة (٧.٩ مجم؛ ee < ٩٩%) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥ دقيقة (٧.٧ مجم؛ ee < ٩٤%).

٢٠ تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢ دقيقة (مثال ٣١) كما يلي.

ESI-MS;m/z460[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.37-1.46(m, 1H), 1.49-1.75(m, 4H), 1.84-1.98(m, 2H), 1.99-2.10(m, 1H), 2.24-2.31(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.59-2.65(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.88-3.97(m, 1H), 5.84(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 6.93(brs, 1H), 6.99(t, J= ٢٥ 8.8Hz, 2H), 7.02(brs, 1H), 7.04(d, J=1.6Hz, 1H), 7.08(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.81(brs, 1H).

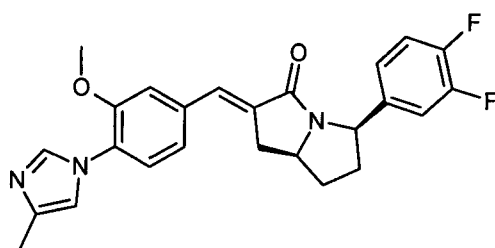
تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥ دقيقة (مثال ٣٢) كما يلي.

ESI-MS;m/z460[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.37-1.46(m, 1H), 1.49-1.75(m, 4H), 1.84-1.98(m, 2H), 1.99-2.10(m, 1H), 2.24-2.31(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.59-2.65(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.88-3.97(m, 1H), 5.84(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 6.93(brs, 1H), 6.99(t, J= 8.8Hz, 2H), 7.02(brs, 1H), 7.04(d, J=1.6Hz, 1H), 7.08(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.81(brs, 1H).

مثال ٣٣

تخليق

(E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrrolidin-3-one ١٠



تخليق

methy (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(3,4-difluorophenyl)-5-oxopentanoate إلى محلول من ١٥
(S)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2- methyl ester (٥.٥ جم) في tetrahydrofuran (١٠٠ مليلتر)، يضاف بالتدريج عند ٤٠-٥٠°مئوية خلال ١٠ دقائق 3,4-difluorophenyl magnesium bromide (محلول ٠.٥ جزئي جرامي في tetrahydrofuran؛ ٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٤٠-٥٠°مئوية إلى صفر°مئوية لمدة ساعتين. يضاف ماء إلى المحلول بكميات صغيرة، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate ٢٠
لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٨ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 380 $[M^+ + Na]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.41(s, 9H), 1.75-2.12(m, 1H), 2.20-2.50(m, 1H), 2.92-3.16(m, 2H), 3.76(s, 3H), 4.38(s, 1H), 5.16(s, 1H), 6.90-7.85(m, 3H).

تخليق

- 5 (2S,5R)-5-(3,4-difluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-methyl ester
- يضاف بالتدقيق محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٩٢.٣ مليلتر) إلى محلول من (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(3,4-difluorophenyl)-5-oxopentanoate (٨ جم) في ethyl acetate (٩٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لإنتاج ٥.٤ جم من الزيت ذو اللون الأصفر. يذاب المنتج الخام في ethyl acetate (١٠٠ مليلتر). يضاف بالتدقيق إليه ماء sodium bicarbonate مشبع (١٠٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يخضع محلول التفاعل للاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٤.٨ جم من الزيت ذو اللون الأحمر الباهت. يذاب الزيت ذو اللون الأحمر الباهت الناتج (١ جم) في ethyl acetate (٣٠ مليلتر). يضاف Palladium-carbon (يحتوي على ٥٠٪ ماء، ١٣٠ مجم) إلى المحلول، يقلب محلول التفاعل في جو hydrogen لمدة أربع ساعات. يزال Palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ١ جم من الزيت ذو اللون الأصفر. يذاب الزيت ذو اللون الأصفر الناتج في DMF (٢٠ مليلتر). يضاف Triethylamine (١.٨٧ مليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (١.٩٦ جم) إلى المحلول، يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاثة أيام. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٠.٨٣ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 364 [M⁺+Na]. ¹H-NMR(CD₃OD) δ(ppm): 1.18 and 1.40 (s, 9H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.20-4.50 (m, 1H), 4.73-4.95 (m, 1H), 7.10-7.28 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 1H), 7.52-7.70 (m, 1H).

تخليق

tert-butyl (E)-(2R,5S)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(2-methoxycarbonylvinyl)

٥

pyrrolidine-1-carboxylate

يضاف Lithium borohydride (٢١٢ مجم) إلى محلول من (2S,5R)-5-(3,4-

difluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-methyl ester (٠.٨٣ جم) في tetrahydrofuran (١٠ مليلتر) عند ٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند

درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثلج، ثم بالاستخلاص مع ١٠

ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate

لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١ جم من مركب alcohol. يضاف بالتقطيط

DMSO (٠.٣٤ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (٠.٤١ مليلتر) في

dichloromethane (١٥ مليلتر) عند -٧٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة

لمدة ثلاث دقائق. يضاف إليه بالتقطيط محلول من مركب alcohol أعلاه (١ جم) في ١٥

dichloromethane (١٠ مليلتر) عند -٦٠° مئوية، يقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة لمدة

١٥ دقيقة. يضاف بالتقطيط Triethylamine (٣.١١ مليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول

التفاعل عند -٦٠° مئوية إلى ٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم

بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق

magnesium sulfate لامائي، وتتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١ جم من مركب aldehyde. ٢٠

يضاف Sodium hydride (٦٠٪ في زيت، ٠.٢٧٢ جم) إلى محلول من trimethyl

phosphonoacetate (١.٨٦ جم) في DMF (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب

محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف هذا المحلول إلى محلول من aldehyde المحدد أعلاه

(١ جم) في DMF (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث

ساعات. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة ٢٥

المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط

مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام

heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٠.٩٥ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 390 $[M^+ + Na]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.60(m,9H),1.80-1.92(m, 2H),2.06-2.20(m,1H),2.24-2.36(m,1H),3.78(s,3H),4.40-5.00(m,2H), 6.03(d,J= 14.8Hz,1H), 6.90-7.20(m,4H).

تخليق

tert-butyl (2R,5S)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(2-methoxycarbonyl)ethylpyrrolidine-1-carboxylate

يضاف Palladium-carbon (يحتوي على ٥٠% ماء، ١٢٤ مجم) إلى محلول من tert-

butyl (E)-(2R,5S)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(2-methoxycarbonyl)vinylpyrrolidine-1-carboxylate (٠.٩٥ جم) في ethyl acetate (٣٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات. يزال Palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ٠.٩٠ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 392 $[M^+ + Na]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.10-1.50(m,9H),1.60-1.70(m, 1H), 1.70-1.90(m,2H),1.94-2.06(m,1H),2.16-2.32(m,2H),2.36-2.50(m,2H), 3.70(s, 3H), 3.98(s,1H),4.10-4.90(m,1H),6.90-7.25(m,3H).

تخليق (5R,7aS)-5-(3,4-difluorophenyl)hexahydropyrrolidin-3-one

يذاب tert-Butyl (2R,5S)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(2-methoxycarbonyl)ethylpyrrolidine-1-carboxylate (٠.٩٥ جم) في ethyl acetate (١٠ مليلتر). يضاف إليه محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠°مئوية لمدة ثلاث ساعات. يركز محلول التفاعل لإنتاج ١.٢ جم من زيت بلون أصفر. يذاب الزيت ذو اللون الأصفر الناتج في ethanol (١٠ مليلتر). يضاف إليه محلول sodium hydroxide ٥ عياري (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠°مئوية لمدة ساعتين. يبرد محلول التفاعل إلى صفر°مئوية ويتعادل مع hydrochloric acid ٥ عياري. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتعلق المادة المتخلفة في dichloromethane (٤٠ مليلتر). يضاف إليه Thionyl chloride (٢.٥٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند

٥٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتعلق المادة المتخلفة في dichloromethane (١٠ مليلتر)، ثم بإضافة من محلول sodium hydroxide ٥ عياري (١٠ مليلتر). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ثم يصب في ماء مثليج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٦٢٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 238 [M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.55-1.70(m, 1H), 1.85-2.05(m, 3H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.50-2.70(m, 2H), 2.70-2.85(m, 1H), 4.03-4.17(m, 1H), 4.61(d, J=9.2Hz, 1H), 6.89-7.02(m, 2H), 7.07-7.15(m, 1H).

تخليق

diethyl [(5R,7aS)-5-(3,4-difluorophenyl)-3-oxohexahydropyrrolidin-2-yl]phosphonate

يضاف Iodotrimethylsilane (٠.١٧ مليلتر) إلى محلول من (5R,7aS)-5-(3,4-difluoro phenyl)hexahydropyrrolidin-3-one (٢١٠ مجم) و (٢١٠ مجم) tetramethylethylenediamine (٠.٤٥١ مليلتر) في dichloromethane (٥ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Iodine (٣٠٣ مجم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثليج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٣٢٠ مجم من مركب iodine. يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعتين محلول من مركب iodine الناتج (٣٢٠ مجم) في triethyl phosphite (٥ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٣٢٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 374 [$M^+ + H$]. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.30-1.40(m, 6H), 1.60-1.75(m, 1H), 1.80-2.10(m, 2H), 2.20-2.40(m, 1H), 2.50-2.75(m, 2H), 3.30-3.50(m, 1H), 4.00-4.30(m, 5H), 4.64(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.90-7.17(m, 3H).

تخليق

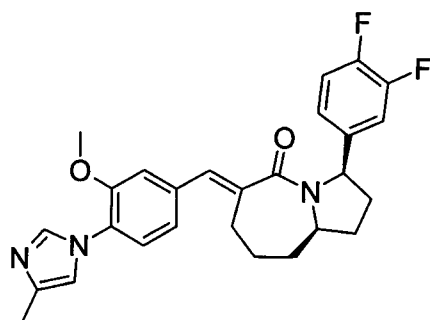
(E)-(5R, 7aS)-5-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrrolidin-3-one ٥
 يضاف Lithium hydroxide (٦٦.٨ مجم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٢٠٠ مجم) و (5R, 7aS)-5-(3,4-difluorophenyl)-3-oxohexahydropyrrolidin-2-yl]phosphonate (٣٢٨ مجم) في tetrahydrofuran (١ مليلتر) و ethanol (٤ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء sodium bicarbonate مثلج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٣٠٠ مجم من منتج خام من مركب العنوان. تعاد تنقية المنتج الخام (١٥ مجم) بواسطة عمود انحلال بصري تمهيدي (CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم)، نظام ethanol-hexane) لإنتاج ٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 436 [$M^+ + H$]. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.70-1.84(m, 1H), 2.11(dd, $J=12.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.18(quint, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.32(s, 3H), 2.60-2.76(m, 1H), 2.93(ddd, $J=3.6, 6.8, 16.4$ Hz, 1H), 3.40(ddd, $J=2.0, 5.4, 16.4$ Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 4.11(sext, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.79(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.92-7.04(m, 3H), 7.09(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.08-7.18(m, 2H), 7.20-7.23(m, 1H), 7.28(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77(d, $J=1.2$ Hz, 1H).

مثال ٣٤

تخليق ٢٥

(E)-(3R, 9aR)-3-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one



تخليق

tert-butyl (2R,5R)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-((E)-4-methoxycarbonyl-3-butenyl)pyrrolidine-1-carboxylate

- ٥ يضاف بالتدقيق محلول من 2-(tert-butyl (2R,5S)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(2-methoxycarbonyl-3-butenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (٢ جم) في tetrahydrofuran (٥٠ ملليلتر) إلى محلول من lithium aluminum hydride (٠.٢٦٨ جم) في tetrahydrofuran (٧٥ ملليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف على نحو متعاقب ماء (٠.٢٧ ملليلتر)، محلول sodium hydroxide ١٥٪ (٠.٢٧ ملليلتر) ١٠ ملليلتر)، وماء (٠.٨١ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب لمدة ٢٠ دقيقة. ثم، يزال الملح غير العضوي المترسب في محلول التفاعل بالترشيح خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة لإنتاج ١.٨ جم من مركب alcohol. يضاف بالتدقيق DMSO (٠.٦٧٨ ملليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (٠.٨١٩ ملليلتر) في dichloromethane (٤٠ ملليلتر) عند ٧٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف بالتدقيق محلول من مركب alcohol الناتج أعلاه (١.٨ جم) في dichloromethane (١٠ ملليلتر) إلى محلول التفاعل عند ٦٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف بالتدقيق Triethylamine (٦.٢١ ملليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند ٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢ جم من مركب aldehyde. يضاف Sodium hydride (٦٠٪ زيت، ٠.٢٧٨ جم) إلى محلول من trimethyl phosphonoacetate (١.٢٧ جم) في DMF (٢٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ٢٠

دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول من aldehyde الناتج (١.٨ جم) في DMF (١٠ مليلتر)، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ١.٣ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 418 [M⁺+Na]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.00-1.50(m, 9H), 1.56-1.90(m, 3H), 1.96-2.16(m, 2H), 2.20-2.44(m, 3H), 3.71(s, 3H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.74(s, 1H), 5.92(d, J=15.6Hz, 1H), 7.00-7.25(m, 4H).

١٠ تخليق

tert-butyl (2R,5R)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(4-methoxycarbonylbutyl)pyrrolidine-1-carboxylate

يضاف Palladium-carbon (يحتوي على ٥٠٪ ماء، ٠.٣٧٦ جم) إلى محلول من tert-

butyl (2R,5R)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-{{(E)-4-methoxycarbonyl-3-butenyl}pyrrolidine-1-carboxylate (٥٠ مليلتر)، ويقلب

محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات. يزال Palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ١.٣ جم من مركب العنوان.

ESI-MS; m/z 420 [M⁺+Na]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.00-2.10(m, 18H), 2.26-2.40(m, 1H), 2.37(t, J=7.2Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 3.86-3.90(m, 1H), 4.66-4.80(m, 1H), 7.00-7.26 (m, 3H).

تخليق (3R,9aR)-3-(3,4-difluorophenyl)octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٣.١٦ مليلتر) إلى

tert-butyl (2R,5R)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(4-methoxycarbonylbutyl) pyrrolidine-1-carboxylate (١٠ مليلتر). يقلب محلول

التفاعل عند ٥٥° مئوية لمدة ثلاث ساعات ثم يركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٠.٢٤ جم من الزيت ذو اللون الأصفر. يضاف محلول sodium hydroxide ٥ عياري (٢ مليلتر) إلى

محلول من الزيت ذو اللون الأصفر الناتج (٠.٢٤ جم) في ethanol (٣.٢ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ساعتين. يبرد محلول التفاعل إلى صفر° مئوية ويتعادل مع hydrochloric acid ٥ عياري. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتعلق المادة المتخلفة في dichloromethane (١٣.٥ مليلتر). يضاف Thionyl chloride (٠.٨٦ مليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتعلق المادة المتخلفة في dichloromethane (١٠ مليلتر). يضاف محلول sodium hydroxide ٥ عياري (٥ مليلتر) إلى المحلول. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ثم يصب في ماء مثلج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٠.٦٢ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 531 [2M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.46-1.74(m, 4H), 1.86-2.22(m, 6H), 2.43-2.53(m, 1H), 2.66(dd, J=7.2, 14.4Hz, 1H), 3.76-3.88(m, 1H), 5.25(d, J=7.6Hz, 1H), 6.93-6.99(m, 1H), 7.00-7.13(m, 2H).

تخليق

diethyl [(3R,9aR)-3-(3,4-difluorophenyl)-5-oxooctahydropyrrolo[1,2-a]azepin-6-yl]phosphonate

يضاف Iodotrimethylsilane (٠.١٠٩ مليلتر) إلى محلول من (3R,9aR)-3-(3,4-difluorophenyl)octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one (٠.١٥ جم) و N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (٠.٢٩ مليلتر) في dichloromethane (٣.٥٧ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Iodine (٠.١٩٤ جم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٠.٢٥ جم من مركب iodine. يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعتين محلول من مركب الـ iodine الناتج

(٠.٢٥ جم) في triethyl phosphite (٧ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٠.٢٥ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 402 [M⁺+H].

٥

تخليق

(E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one

يضاف Lithium hydroxide (٠.٠٦٦٨ جم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-

diethyl [(3R,9aR)-3-(3,4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٠.٢٠ جم) و (١٠ جم)

(٠.٢٥ جم) difluorophenyl)-5-oxooctahydropyrrolo[1,2-a]azepin-6-yl]phosphonate

في tetrahydrofuran (١ مليلتر) و ethanol (٤ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء sodium bicarbonate مثلج، ثم

بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق

magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة

تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٠.٢٠ جم

من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.70-2.40(m, 9H), 2.31(s, 3H),

2.90-3.00(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.84-3.98(m, 1H), 5.28-5.34(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.98-

7.18(m, 6H), 7.22-7.30(m, 1H), 7.74(s, 1H).

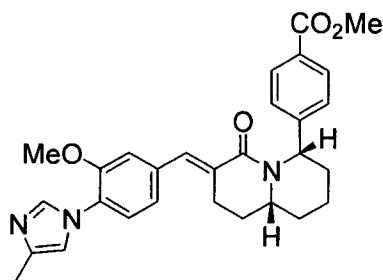
٢٠

مثال ٣٥

تخليق

(E)-4-{(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-

oxooctahydroquinolizin-4-yl}benzoate



تخليق 1-(4-carbomethoxyphenyl)hepta-5,6-dienyl-1-amine

نحصل عل ٥٩٥ مجم من مركب العنوان من 4-(4-carbomethoxybenzyl)-amine (٩٨٥ مجم) و 6-iodohexa-1,2-diene (٧٢٣ مجم) طبقاً للطريقة الموصوفة في (Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956). تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z229[M⁺-NH₃].

تخليق (2R*,6S*)-2-(4-carbomethoxyphenyl)-6-vinylpiperidine

يضاف Acetic acid (٠.٢ مليلتر) إلى محلول من allylpalladium chloride dimer (١١٦ مجم) و 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (٣٥٠ مجم) في THF (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. يضاف محلول من 1-(4-carbomethoxyphenyl)hepta-5,6-dienyl-1-amine (٥٩٥ مجم) في THF (١٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند ٧٠° مئوية لمدة ١٨ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف diethyl ether و hydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة المائية. تغسل الطبقة المائية مع diethyl ether، ثم يضاف محلول sodium hydroxide ٥ عياري إلى الطبقة المائية حتى يضبط الأس الهيدروجيني إلى ١١ أو أقل. يضاف Chloroform إلى الطبقة المائية، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٤٢٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z246[M⁺+H].

تخليق

1-[(2R*,6S*)-2-(4-carbomethoxyphenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-3-buten-1-one

يضاف Diethyl cyanophosphonate (٠.٧٨ مليلتر) إلى محلول من (2R*,6S*)-2-(4- vinylacetic acid (٠.٤٤) carbomethoxyphenyl)-6-vinylpiperidine (٤٢٢ مجم)، ويقلب محلول التفاعل عند ٥ مليلتر)، و triethylamine (١.٤٤ مليلتر) في DMF (٥ مليلتر)، ويقرب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف Ethyl acetate و hydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane <- heptane:ethyl acetate = ١:١) لإنتاج ٢٨١ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z314[M⁺+H].

١٠

تخليق

(6R*,9aS*)-6-(4-carbomethoxyphenyl)-3,6,7,8,9a-hexahydroquinolizin-4-one يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة ونصف محلول من (2R*,6S*)-2-(4- carbomethoxyphenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-3-buten-1-one و tricyclo hexylphosphine[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-methylene chloride (٥٣ مجم) في (1٥٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يتركز. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- ١:٤ = acetate) لإنتاج ١٤٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

٢٠

ESI-MS;m/z286[M⁺+H].

تخليق (6R*,9aS*)-6-(4-carbomethoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one

يضاف Platinum oxide (١٠ مجم) إلى محلول من (6R*,9aS*)-6-(4- carbomethoxyphenyl)-3,6,7,8,9a-hexahydroquinolizin-4-one (١٤٥ مجم) في methanol (٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في تيار hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ١٢٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

٢٥

ESI-MS; m/z 288 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.37(m, 1H), 1.46-1.64(m, 3H), 1.70-1.86(m, 2H), 1.92-2.01(m, 2H), 2.04-2.12(m, 1H), 2.16-2.27(m, 1H), 2.47-2.53(m, 2H), 3.59-3.68(m, 1H), 3.89(s, 3H), 5.40(t, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.26(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.96(d, $J=8.4$ Hz, 2H).

٥ تخليق (6R*,9aS*)-6-(4-carbomethoxyphenyl)-3-iodooctahydroquinolizin-4-one

يضاف Iodotrimethylsilane (٠.١ مليلتر) إلى محلول من (6R*,9aS*)-6-(4-carbomethoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one (١٢٥ مجم) و N,N,N',N' -tetra methylethylenediamine (٠.٢٣ مليلتر) في methylene chloride (١٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (١٦٦ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف Ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١٨٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 414 $[M^+ + H]$. ١٥

تخليق

diethyl [(6S*,9aR*)-6-(4-carbomethoxyphenyl)-4-oxooctahydroquinolizin-3-yl]phosphonate

٢٠ يقلب عند ١٢٠° مئوية لمدة ساعتين خليط من (6R*,9aS*)-6-(4-carbomethoxyphenyl)-3-iodooctahydroquinolizin-4-one (١٨٠ مجم) مع triethyl phosphite (٢ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١٨٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 424 $[M^+ + H]$.

تخليق

٢٥ methyl (E)-4-[(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl]benzoate

يضاف Lithium hydroxide monohydrate (٥٥ مجم) إلى محلول مخلوط من diethyl

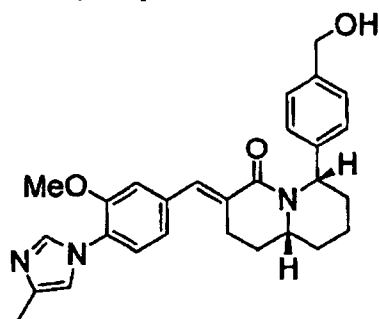
20 [(6S*,9aR*)-6-(4-carbomethoxyphenyl)-4-oxooctahydroquinolizin-3-yl] 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde و (١٨٥ مجم) phosphonate (٩٤ مجم) في tetrahydrofuran (٤ مليلتر) و ethanol (١ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف Ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلطة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane:ethyl acetate = ١:١ -> ethyl acetate) لإنتاج ١٩١ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

20 ESI-MS;m/z486[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.30-1.42(m,1H),1.48-1.80(m, 4H),2.02-2.09(m,1H),2.22-2.28(m,2H)2.30(s,3H),2.66-2.78(m,1H), 3.12(brd,J= 16.0Hz,1H),3.78-3.86(m,4H),3.90(s,3H),5.56(brt,J=3.6Hz,1H),6.93(brs,1H), 7.02 (dd,J=1.2Hz,1H),7.05(dd,J=9.2,1.2Hz,1H),7.25(d,J=9.2Hz,1H),7.33(d,J=8.0Hz,2H), 7.72(d,J=0.8Hz,1H),7.79(d,J=2.8Hz,1H),7.99(d,J=8.0Hz,2H).

مثال ٣٦

تخليق

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



يضاف Lithium aluminum hydride (٤ مجم) إلى محلول من (E)-4-methyl

{(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxoocta hydroquinolizin-4-yl}benzoate في THF (١ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب

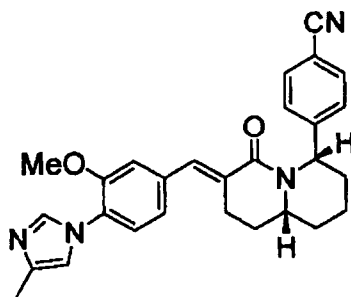
محلّول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعتين. يضاف محلّول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلّول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق ١٥ magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate - methanol:ethyl acetate = ١:٥) لإنتاج ٢٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 458 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.36-1.46(m, 1H), 1.53-1.78(m, 4H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.20-2.27(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.66-2.78(m, 1H), 3.11(brd, $J=$ 15.6Hz, 1H), 3.76-3.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.67(s, 2H), 5.55(bris, 1H), 6.94(bris, 1H), 7.04(d, $J=$ 1.2Hz, 1H), 7.05(dd, $J=$ 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.26(d, $J=$ 8.0Hz, 3H), 7.33(d, $J=$ 8.0Hz, 2H), 7.74(d, $J=$ 1.2Hz, 1H), 7.81(d, $J=$ 2.4Hz, 1H). ٢٠

مثال ٣٧

١٥ تخليق

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



يضاف Dess-Martin periodinane (٣٧ مجم) إلى محلّول من (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-

hydroxymethylphenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one (٢٠ مجم) في methylene chloride (٢ مليلتر)، ويقلب محلّول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى محلّول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق ٣٥ magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج مركب aldehyde الخام. يضاف Hydroxylamine hydrochloride (٩ مجم) و sodium acetate (١١ مجم) إلى

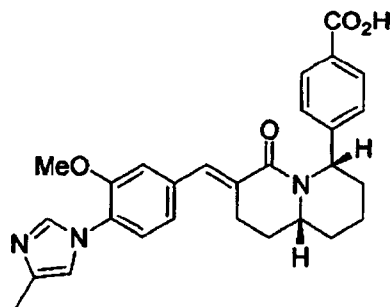
محلول من مركب aldehyde الناتج في ethanol (٣ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل لمدة ١٢ ساعة. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج مركب oxime خام. إلى محلول من مركب oxime الخام الناتج في THF (٥ مليلتر)، يضاف 1,1'-carbonyldiimidazole (٧٠ مجم)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة خمس ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane:ethyl acetate = ١:١ -) لإنتاج ٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 453 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.40(m, 1H), 1.43-1.56(m, 1H), 1.62-1.85(m, 3H), 2.03-2.11(m, 1H), 2.13-2.32(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.67-2.77(m, 1H), 3.11(brd, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.76-3.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.50(bris, 1H), 6.94(bris, 1H), 7.02(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.04(dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.26(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.77(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.81(s, 1H).

مثال ٣٨

تخليق ٢٠

(E)-4-{{(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl}}benzoic acid



١٥ يضاف محلول sodium hydroxide ٢ عياري (١ مليلتر) إلى محلول من methyl (E)-4-

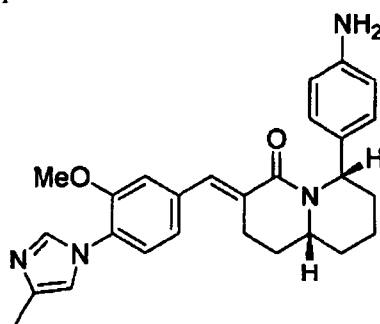
{(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxoocta
hydroquinolizin-4-yl}benzoate (٨٠ مجم) في Methanol (٢ مليلتر)، ويقلب المحلول
التفاعل لمدة ١٨ ساعة. يضاف hydrochloric acid ٢ عياري (١ مليلتر) إلى محلول
التفاعل، ويركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلطة الناتجة بواسطة
٢٠ تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: methanol:chloroform = ١:٥)
لإنتاج ٧٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 472 [$M^+ + H$]. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.33-1.44(m, 1H), 1.52-1.84(m,
4H), 2.02-2.11(m, 1H), 2.22-2.32(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.67-2.78(m, 1H), 3.11(brd, J=
16.0Hz, 1H), 3.79-3.86(m, 1H), 3.87(s, 3H), 5.58(brs, 1H), 6.97(brs, 1H), 7.06(brs, 1H),
٢٠ 7.07(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(d, J=8.4Hz, 1H), 7.33(d, J=8.4Hz, 2H), 7.81(brs, 1H), 8.02(d,
J=8.4Hz, 2H), 8.10(brs, 1H).

١٥ مثال ٣٩

تخليق

(E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-
yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one ٢٠



يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة محلول من (E)-4-{{(4S*,9aR*)-7-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-
triethylamine و diphenylphosphoryl azide (٥٨ مجم)، و triethylamine (٥١ مجم)،
٢٠ (٠.٠٢٦ مليلتر) في toluene (٣ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة
ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف hydrochloric acid ٥ عياري (٣ مليلتر) إلى المادة

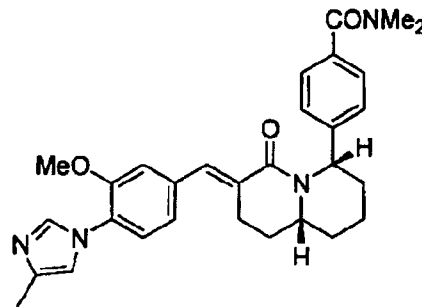
١٥ المتخلفة، ويبرد محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويضبط الأس الهيدروجيني إلى ١١ أو أقل بواسطة محلول sodium hydroxide ٥ عياري، ثم بالاستخلاص مع chloroform. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate) لإنتاج ٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 443 [$M^+ + H$]. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.22-1.32(m, 1H), 1.47-1.78(m, 4H), 1.82-2.01(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.35-2.44(m, 1H), 2.64-2.72(m, 1H), 2.84-2.91(m, 1H), 3.42-3.50(m, 1H), 3.87(s, 3H), 6.13(brd, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.67(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.94(bris, 1H), 7.01(bris, 1H), 7.02(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.05(brd, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.81(bris, 2H).

١٥ مثال ٤٠

تخليق

(E)-4-{(4S*, 9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl}-N,N-dimethylbenzamide



١٤ يضاف على نحو متعاقب IPEA (٠.٠٣ مليلتر)، HOBT (١٠ مجم)، و EDC (١٤ مجم) إلى محلول من (E)-4-{(4S*, 9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl}benzoic acid (٢٢ مجم) و dimethylamine (محلول ٢ جزيئي جرامي في THF، ٠.١٢ مليلتر) في DMF (٢ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. ثم، يقلب محلول التفاعل

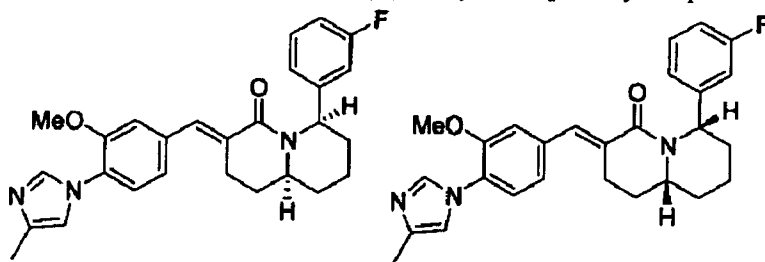
إضافيا عند ١٠٠°مئوية لمدة ست ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف Ethyl acetate و sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: methanol:ethyl acetate = ١:٩) لإنتاج ١٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 499 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32-1.43(m, 1H), 1.47-1.77(m, 4H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.20-2.30(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.66-2.78(m, 1H), 2.99(brs, 3H), 3.05-3.16(m, 4H), 3.76-3.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.58(brs, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.04(brs, 1H), 7.06(brd, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.26(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.29(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.38(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.75(brs, 1H), 7.81(d, $J=2.4$ Hz, 1H).

المثالان ٤١ و ٤٢

تخليق ١٥

(E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one



تخليق ٢٠ 1-(3-fluorophenyl)hepta-5,6-dienyl-1-amine

نحصل على ٧٦٥ مجم من مركب العنوان من (3-fluorobenzyl)-(3-fluoro benzylidene)amine (٩١٣ مجم) و 6-iodohexa-1,2-diene (٩٠٤ مجم) طبقا للطريقة الموصوفة في (Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956).

٣٠ تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.27-1.52(m,2H), 1.65-1.80(m,2H), 1.95-2.05(m,2H), 3.92(t, J=6.8Hz, 1H), 4.65(dt, J=6.8, 3.2Hz, 2H), 5.05(quintet, J=6.8Hz, 1H), 6.91-6.97(m, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 7.09(d, J=8.0Hz, 1H), 7.26-7.30(m, 1H).

تخليق (2R*,6S*)-2-(3-fluorophenyl)-6-vinylpiperidine

- ٥ يضاف Acetic acid (٠.٢٢ مليلتر) إلى محلول من allylpalladium chloride dimer (١٣٦ مجم) و 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (٤٢٦ مجم) في THF (٧٠ مليلتر) في جو nitrogen، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. يضاف 1-(3-fluorophenyl)hepta-5,6-dienyl-1-amine (٧٦٥ مجم) في THF (٤٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٠° مئوية لمدة ١٤ ساعة.
- ١٠ يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف diethyl ether و hydrochloric acid ٢ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة المائية. تغسل الطبقة المائية الناتجة مع diethyl ether، ثم يضاف محلول sodium hydroxide ٥ عياري إلى الطبقة المائية المبردة بالتلج حتى يضبط الأس الهيدروجيني إلى ١١ أو أقل. يضاف Chloroform إلى الطبقة المائية، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٧٤٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 206 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.30-1.60(m,3H), 1.68-1.80(m, 2H), 1.88-1.96(m, 1H), 3.30-3.43(m, 1H), 3.66-3.77(m, 1H), 5.04(brd, J=10.0Hz, 1H), 5.20(brd, J=17.2Hz, 1H), 5.91(ddd, J=17.2, 10.4, 6.8Hz, 1H), 6.89-6.97(m, 1H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.23-7.31(m, 1H).

- ٢٠ تخليق 1-[(2R*,6S*)-2-(3-fluorophenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-3-buten-1-one يضاف Diethyl cyanophosphonate (١.٧٨ مليلتر) إلى محلول من (2R*,6S*)-2-(3-fluorophenyl)-6-vinylpiperidine (٧٤٨ مجم)، vinylacetic acid (٠.٩٦ مليلتر)، و triethylamine (٣.١ مليلتر) في DMF (١٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٧ ساعة. يضاف Ethyl acetate و hydrochloric acid ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل على نحو متعاقب الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي،
- ٢٥

تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٥٨٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z274[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.58-1.66(m, 1H), 1.76-1.92(m, 4H), 2.37-2.46(m, 1H), 3.25(d, J=6.4Hz, 2H), 4.85(d, J=10.4Hz, 2H), 5.03(d, J=17.2Hz, 1H), 5.12-5.24(m, 2H), 5.50(ddd, J=17.2, 10.0, 7.2Hz, 1H), 5.58-5.82(m, 1H), 5.98-6.10(m, 1H), 6.89-6.96(m, 1H), 7.01(d, J=10.4Hz, 1H), 7.04-7.12(m, 1H), 7.22-7.30(m, 1H).

تخليق (6R*, 9aS*)-6-(3-fluorophenyl)-3,6,7,8,9a-hexahydroquinolizin-4-one

يسخن مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة ساعتين محلول من (2R*, 6S*)-1-[(2R*, 6S*)-2-(3-fluorophenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-3-buten-1-one و tricyclohexyl ١٠

phosphine[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]

methylene chloride (٢٥٠) في (٩٢ مجم) [benzylidene]ruthenium (IV) dichloride مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف إليه triethylamine (٠.٥ مليلتر)، ويركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٤٦٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ١٥

ESI-MS;m/z246[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.39-1.54(m, 1H), 1.60-1.78(m, 2H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.98-2.07(m, 1H), 2.21-2.32(m, 1H), 2.94-3.12(m, 2H), 4.27-4.37(m, 1H), 5.34(t, J=4.0Hz, 1H), 5.68(brd, J=10.0Hz, 1H), 5.84-5.90(m, 1H), 6.85-6.93(m, 2H), 6.98-7.02(m, 1H), 7.22-7.29(m, 1H). ٢٠

تخليق (6R*, 9aS*)-6-(3-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

يضاف Platinum oxide (٢٠ مجم) إلى محلول من (6R*, 9aS*)-6-(3-fluorophenyl)-3,6,7,8,9a-hexahydroquinolizin-4-one (٤٦٠ مجم) في methanol (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في تيار hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٣٨٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ٢٥

ESI-MS; m/z 248 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29-1.42(m, 1H), 1.47-1.65(m, 3H), 1.69-1.87(m, 2H), 1.92-2.01(m, 2H), 2.02-2.10(m, 1H), 2.14-2.26(m, 1H), 2.45-2.58(m, 2H), 3.57-3.67(m, 1H), 5.40(brt, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.84-6.93(m, 2H), 6.97-7.02(m, 1H), 7.23-7.29(m, 1H).

٥ تخليق (6R*,9aS*)-6-(3-fluorophenyl)-3-iodooctahydroquinolizin-4-one

يضاف Iodotrimethylsilane (٠.٣٤ مليلتر) إلى محلول من (6R*,9aS*)-6-(3-fluoro phenyl)octahydroquinolizin-4-one (٣٨٣ مجم) و N,N,N',N'-tetramethylethylenedi amine (٠.٨٢ مليلتر) في methylene chloride (١٥ مليلتر) مع التبريد بالتلج في جو nitrogen، ويقلب محلول التفاعل مع التبريد بالتلج لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Iodine (٥٩٠ مجم) إلى محلول التفاعل مع التبريد بالتلج، ويقلب محلول التفاعل مع التبريد بالتلج لمدة ساعة واحدة. يضاف Ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول التفاعل، تتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٥٩٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 374 $[M^+ + H]$. ١٥

تخليق

diethyl [(6S*,9aR*)-6-(3-fluorophenyl)-4-oxooctahydroquinolizin-3-yl]phosphonate يقلب عند ١٢٠° مئوية لمدة خمس ساعات خليط من (6R*,9aS*)-6-(3-fluorophenyl)-3-iodooctahydroquinolizin-4-one (٥٩٧ مجم) مع triethyl phosphite (٦ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٦٧٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 384 $[M^+ + H]$.

تخليق

(E)-(6S*,9aR*)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one يضاف Lithium hydroxide monohydrate (٢٢٠ مجم) إلى محلول مخلوط من diethyl [(6S*,9aR*)-6-(3-fluorophenyl)-4-oxooctahydroquinolizin-3-yl]phosphonate (٦٧٠ مجم)

مجم) و 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٣٧٨ مجم) في tetrahydrofuran (١٥ مليلتر) و ethanol (٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف Ethyl acetate إلى محلول التفاعل، الذي يغسل على نحو متعاقب مع ماء sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٥٨٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 446 [M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.34-1.47(m, 1H), 1.52-1.80(m, 4H), 2.01-2.08(m, 1H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.67-2.78(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 3.77-3.87(m, 1H), 3.87(s, 3H), 5.54(brs, 1H), 6.88-6.99(m, 3H), 7.03-7.11(m, 3H), 7.23-7.34(m, 2H), 7.82(brd, J=2.4Hz, 1H), 7.91(brs, 1H).

تخليق

(E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one racemate (E)-(6S*,9aR*)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one الناتج أعلاه (٢٠ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٦ دقيقة (٧.٣ مجم؛ ee % > ٩٩) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٤ دقيقة (٦.٧ مجم؛ ee % > ٩٩).

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٦ دقيقة (مثال ٤١) كما يلي.

ESI-MS; m/z 446 [M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.34-1.47(m, 1H), 1.52-1.80(m, 4H), 2.01-2.08(m, 1H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.67-2.78(m, 1H), 3.06-3.14(m,

1H), 3.77-3.87(m,1H),3.87(s,3H),5.54(brs,1H),6.88-6.99(m,3H),7.03-7.11(m,3H), 7.23-7.34(m,2H),7.82(brd,J=2.4Hz,1H),7.91(brs,1H).

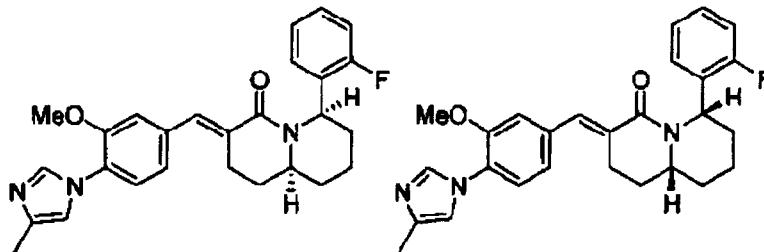
تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٤ دقيقة (مثال ٤٢) كما يلي.

ESI-MS;m/z446[M⁺+H].¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.34-1.47(m,1H),1.52-1.80(m, 4H), 2.01-2.08(m,1H),2.17-2.28(m,2H),2.37(s,3H),2.67-2.78(m,1H),3.06-3.14(m, 1H), 3.77-3.87(m,1H),3.87(s,3H),5.54(brs,1H),6.88-6.99(m,3H), 7.03-7.11(m,3H), 7.23-7.34(m,2H),7.82(brd,J=2.4Hz,1H), 7.91(brs,1H).

المثالان ٤٣ و ٤٤

تخليق

(E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one



تخليق 1-(2-fluorophenyl)hepta-5,6-dienyl-1-amine

نحصل على ٦١٧ مجم من مركب العنوان من (2-fluorobenzyl)-(2-amine fluorobenzylidene) (٨٩٠ مجم) و 6-iodohexa-1,2-diene (٨٨١ مجم) طبقا للطريقة الموصوفة في (Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956). تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.31-1.43(m,1H),1.44-1.57(m,1H),1.68-1.84(m,2H),1.97-2.06(m,2H),4.21(t,J=6.8Hz,1H),4.64(dt,J=6.8,3.2Hz,2H), 5.06(quintet,J=6.8Hz,1H), 6.98-7.06(m,1H),7.10-7.15(m,1H), 7.18-7.26(m,1H),7.35-7.42(m,1H).

تخليق (2R*,6S*)-2-(2-fluorophenyl)-6-vinylpiperidine ٢٥

يضاف Acetic acid (٠.١٧ مليلتر) من allylpalladium chloride dimer (١١٠ مجم) و 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (٣٤٤ مجم) في THF (٦٠ مليلتر) في جو nitrogen، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. يضاف محلول من 1-(2-fluorophenyl)hepta-5,6-dienyl-1-amine (٦١٧ مجم) في THF (٣٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٠° مئوية لمدة ١٤ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف diethyl ether و hydrochloric acid ٢ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة المائية. تغسل الطبقة المائية الناتجة مع diethyl ether، ثم يضاف sodium hydroxide ٥ عياري إلى الطبقة المائية مع تبريد بالتلج حتى يضبط الأس الهيدروجيني إلى ١١ أو أقل. يضاف Chloroform إلى الطبقة المائية، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate، وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٥١٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 206 [$M^+ + H$]. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.28-1.68(m, 3H), 1.70-1.79(m, 1H), 1.79-1.88(m, 1H), 1.88-1.98(m, 1H), 3.26-3.38(m, 1H), 4.09(d, $J=11.2$ Hz, 1H), 5.04(d, $J=10.8$ Hz, 1H), 5.20(d, $J=17.2$ Hz, 1H), 5.85-5.97(m, 1H), 6.97-7.05(m, 1H), 7.08-7.15(m, 1H), 7.16-7.26(m, 1H), 7.54-7.63(m, 1H).

تخليق 1-[(2R*,6S*)-2-(2-fluorophenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-3-buten-1-one يضاف Diethyl cyanophosphonate (١.٢٣ مليلتر) إلى محلول من (2R*,6S*)-2-(2-fluorophenyl)-6-vinylpiperidine (٥١٨ مجم)، vinylacetic acid (٠.٦٦ مليلتر)، و triethylamine (٢.١ مليلتر) في DMF (١٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢١ ساعة. يضاف Ethyl acetate و hydrochloric acid ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل على نحو متعاقب الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٤٤٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 274 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.64(m, 1H), 1.74-2.05(m, 4H), 2.10-2.21(m, 1H), 3.03(brdd, $J=16.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.16(dd, $J=16.0, 6.8$ Hz, 1H), 5.01-5.16(m, 4H), 5.20(d, $J=17.2$ Hz, 1H), 5.46-5.57(m, 1H), 5.82-6.02(m, 2H), 6.97-7.10(m, 2H), 7.19-7.24(m, 1H), 7.29-7.36(m, 1H).

٥ تخليق (6R*,9aS*)-6-(2-fluorophenyl)-3,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one

يسخن مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة ساعتين محلول من (2R*,6S*)-1-[(2R*,6S*)-2-(2-fluorophenyl)-6-vinylpiperidin-1-yl]-3-buten-1-one و (٤٤٢ مجم)

phosphine[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-methylene chloride (١٨٠ مجم). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف إليه triethylamine (٠.٥ مليلتر)، ويركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٣٦٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 246 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.40-1.55(m, 1H), 1.60-1.83(m, 2H), 1.89-2.00(m, 1H), 2.07-2.25(m, 2H), 2.91-3.10(m, 2H), 4.31-4.41(m, 1H), 5.47 (brt, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.68(dd, $J=10.0, 0.8$ Hz, 1H), 5.80-5.88(m, 1H), 6.97-7.08(m, 2H), 7.12-7.22(m, 2H).

تخليق (6R*,9aS*)-6-(2-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

٢٠ يضاف Platinum oxide (١٦ مجم) إلى محلول من (6R*,9aS*)-6-(2-fluorophenyl)-3,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one (٣٦٨ مجم) في methanol (٨ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في تيار hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٣٠٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

٢٥ ESI-MS; m/z 248 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.25-1.40(m, 1H), 1.52-1.70(m, 2H), 1.72-1.87(m, 2H), 1.90-2.05(m, 2H), 2.07-2.18(m, 2H), 2.37-2.56(m, 2H), 3.63-3.73(m, 1H), 5.53(t, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.96-7.08(m, 2H), 7.10-7.22(m, 2H).

تخليق (6R*,9aS*)-6-(2-fluorophenyl)-3-iodooctahydroquinolizin-4-one

يضاف محلول من Iodotrimethylsilane (٠.٢٨ مليلتر) إلى محلول من (6R*,9aS*)-
N,N,N',N'-tetramethyl-6-(2-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٣٠٩ مجم) و
ethylenediamine (٠.٦٦ مليلتر) في methylene chloride (١٢ مليلتر) مع التبريد بالتليج
في جو nitrogen، ويقلب محلول التفاعل مع التبريد بالتليج لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف
iodine (٤٧٦ مجم) إلى محلول التفاعل مع التبريد بالتليج، ويقلب محلول التفاعل مع التبريد بالتليج
لمدة ساعة واحدة. يضاف Ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول
التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف
فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٥٠٠ مجم من مركب
العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 374 [M⁺+H].

تخليق

diethyl [(6S*,9aR*)-6-(2-fluorophenyl)-4-oxooctahydroquinolizin-3-yl]phosphonate
يقلب عند ١٢٠° مئوية لمدة خمسة ساعات خليط من (6R*,9aS*)-6-(2-fluorophenyl)-
3-iodooctahydroquinolizin-4-one (٥٠٠ مجم) مع triethyl phosphite (٦ مليلتر). يترك
محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٥٠١ مجم
من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 384 [M⁺+H].

تخليق

(E)-(6S*,9aR*)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
يضاف Lithium hydroxide monohydrate (١٦٩ مجم) إلى محلول مخلوط من diethyl
[(6S*,9aR*)-6-(2-fluorophenyl)-4-oxooctahydroquinolizin-3-yl]phosphonate (٥٠١
مجم) و 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٢٩٠ مجم) في
tetrahydrofuran (١٢ مليلتر) و ethanol (٤ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول
التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف Ethyl acetate إلى محلول التفاعل،
الذي يغسل على نحو متعاقب مع ماء sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي. تجفف

الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٤٨٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z446[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.29-1.43(m, 1H), 1.61-1.90(m, 4H), 2.04-2.32(m, 3H), 2.35(s, 3H), 2.65-2.75(m, 1H), 3.05-3.14(m, 1H), 3.82-3.92(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.68(brs, 1H), 6.94-6.96(m, 1H), 7.01-7.10(m, 4H), 7.16-7.23(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.76(brd, J=2.8Hz, 1H), 7.85(brs, 1H).

تخليق

(E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one racemate (E)-(6S*,9aR*)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4- racemate
ينفصل
(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one الناتج أعلاه (٢٠)
مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢)
سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة (٧.٦ مجم؛ ee % ٩٩<) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٣ دقيقة (٧.٨ مجم؛ ee % ٩٩<).

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة (مثال ٤٣)
٢٠ كما يلي.

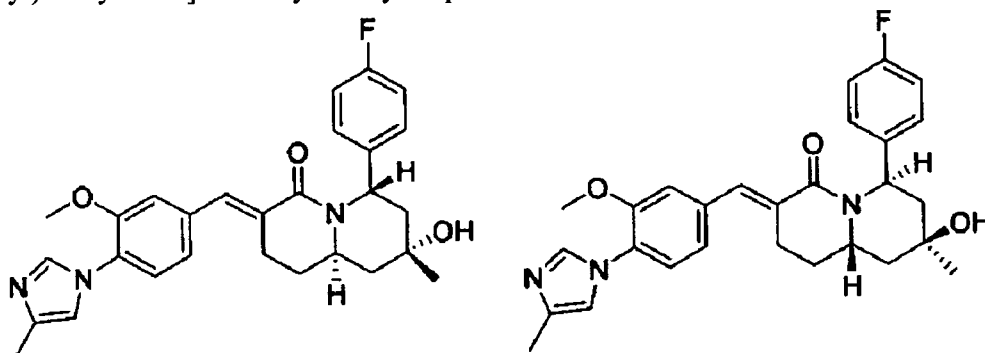
ESI-MS; m/z446[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.29-1.43(m, 1H), 1.61-1.90(m, 4H), 2.04-2.32(m, 3H), 2.35(s, 3H), 2.65-2.75(m, 1H), 3.05-3.14(m, 1H), 3.82-3.92(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.68(brs, 1H), 6.94-6.96(m, 1H), 7.01-7.10(m, 4H), 7.16-7.23(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.76(brd, J=2.8Hz, 1H), 7.85(brs, 1H).
تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٣ دقيقة (مثال ٤٤)
٢٥ كما يلي.

ESI-MS; m/z 446 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.29-1.43(m, 1H), 1.61-1.90(m, 4H), 2.04-2.32(m, 3H), 2.35(s, 3H), 2.65-2.75(m, 1H), 3.05-3.14(m, 1H), 3.82-3.92(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.68(brs, 1H), 6.94-6.96(m, 1H), 7.01-7.10(m, 4H), 7.16-7.23(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.76(brd, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.85(brs, 1H).

المثالان ٤٥ و ٤٦

تخليق

(E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one



تخليق 1-(4-bromobutyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one

نحصل على ٦.٦٦ جم من مركب العنوان من 4-methoxypyridine (٢ مليلتر)، 4-fluorophenylmagnesium bromide (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ٢٠.٧ مليلتر)، و 4-bromobutyl chloride (٢.٤ مليلتر) طبقاً للطريقة الموصوفة في Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 2.20-2.32(m, 2H), 2.79-2.86(m, 3H), 3.10-3.16(m, 1H), 3.47-3.55(m, 2H), 5.47(brd, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.00(brs, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.18-7.21(m, 2H), 7.75(brs, 1H).

تخليق (4S*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione

نحصل على ١.٠٥ جم من مركب العنوان من 1-(4-bromobutyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one (٢ جم)، tributyltin hydride (١.٨٧ جم).

مليلتر)، و AIBN (٣٨٦ مجم) طبقا لطريقة الموصوفة في (The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199). تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.58-1.82(m,2H),1.85-2.01(m,2H),2.34-2.39(m,1H),2.45-2.56(m,3H),2.80(dd,J=15.6,7.2Hz,1H),2.97-3.01(m,1H), 3.49-3.56(m,1H), 6.54 (brd,J=7.2Hz,1H),6.99-7.03(m,2H), 7.21-7.24(m,2H).

تخليق

(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-8-methyloctahydroquinolizin-4-one
يضاف Methylmagnesium bromide (محلول ٠.٩٦ جزيئي جرامي في THF، ٥.٩٨ مليلتر)
إلى محلول من (4S*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione (١ جم) في THF (١٥ مليلتر) مع التبريد بالتلج، ويقلب محلول التفاعل لمدة ٥٠ دقيقة. بسبب عدم اختفاء المادة البادئة، يضاف methylmagnesium bromide (محلول ٠.٩٦ جزيئي جرامي في THF، ٥.٩٨ مليلتر) إضافيا إلى محلول التفاعل، الذي يقلب لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج خليط من المادة البادئة مع مركب العنوان. يضاف Methylmagnesium bromide (محلول ٠.٩٦ جزيئي جرامي في THF، ٥.٩٨ مليلتر) إلى محلول من الخليط الناتج في THF (١٥ مليلتر) مرة أخرى مع التبريد بالتلج، يقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج خليط من المادة البادئة مع مركب العنوان. يضاف Methylmagnesium bromide (محلول ٠.٩٦ جزيئي جرامي في THF، ٥.٩٨ مليلتر) إلى محلول من الخليط الناتج مرة أخرى في THF (١٥ مليلتر) مع التبريد بالتلج مرة أخرى ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة ونصف. يضاف محلول ammonium

chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٧٦٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.26(s,3H), 1.56-1.68(m,3H), 1.80-2.01(m,3H), 2.01-2.12(m,1H), 2.42-2.64(m,3H), 3.79-3.85(m,1H), 6.06(brd, J=6.8Hz, 1H), 6.99-7.05(m,2H), 7.18-7.26(m,2H).

تخليق

(6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(4-fluorophenyl)-8-methylocta hydroquinolizin-4-one

يضاف Triethylamine (٢٠١ ميكرو لتر) و TBSOTf (٢٨٦ مجم) إلى محلول من

(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-8-methyloctahydroquinolizin-4-one (١٠٠ مجم) في THF (١ مليلتر) مع التبريد بالتلج، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة و ٥٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ١١٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s,3H), 0.12(s,3H), 0.72(s,9H), 1.48(s,3H), 1.68-1.89(m,3H), 1.98-2.12(m,3H), 2.20-2.28(m,1H), 2.58-2.68(m,2H), 2.70-2.78(m,1H), 4.00-4.06(m,1H), 6.11(brd, J=6.8Hz, 1H), 7.10-7.19(m,2H), 7.27-7.30(m,2H).

تخليق

(E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one

يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ٤٣٤ ميكرو لتر) إلى محلول من

(6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)-8-methylocta
hydroquinolizin-4-one (١١٦ مجم) في THF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول
التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-
1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٨٣.٢ مجم) في THF (٢ مليلتر) إلى محلول التفاعل. ٥
يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر° مئوية لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى
محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium
sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١٠٥.٣ مجم من مركب aldol مركب. يبرد إلى
صفر° مئوية محلول من مركب aldol خام (١٠٥.٣ مجم) في methylene chloride (١
مليلتر). يضاف Triethylamine (١٤٥ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (٤٠
ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة و ١٠
دقائق. يضاف Sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ٣٣٤ مجم) و methanol
(١ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة لمدة ساعة واحدة و ٢٠ دقيقة.
يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة
العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت
ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة
حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام ethyl
acetate-methanol) لإنتاج ١٠٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما
يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s,3H),0.10(s,3H),0.71(s,9H),1.48(s,3H),1.78-1.92(m,
3H),2.08(dd,J=7.2,14.4,1H),2.20-2.30(m,1H), 2.45(s,3H),2.60-2.65(m,1H),2.94-
3.10(m,2H), 4.00(s,3H),4.10-4.16(m,1H),6.15(brd,J=6.4Hz,1H),7.08-7.18(m,5H),
7.30-7.33(m,2H),7.38-7.43(m,1H),7.89(s,1H), 7.94(s,1H). ٢٠

تخليق

(E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-
imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one ٢٥

يضاف TBAF (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ٤٠٤ ميكرو لتر) إلى محلول من (E)-
 (6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-
 4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one
 (١٠٢ مجم) في THF (٢ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل.
 ٥ يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، تنفصل
 الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium
 sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل
 كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام
 heptane-ethyl acetate <- نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٦٦.٤ مجم من مركب
 ١٠ العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.64-1.78(m,3H), 2.05(s,3H), 2.07-2.16(m,2H), 2.32(s,3H),
 2.45-2.52(m,1H), 2.76-2.85(m,1H), 2.90-2.99(m,1H), 3.87(s,3H), 3.94-4.02(m,1H),
 6.16(brd, J=6.4Hz, 1H), 6.95(t, J=1.2Hz, 1H), 7.02-7.07(m, 4H), 7.24-7.30(m, 3H), 7.75
 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.82(s, 1H).

١٥ تخليق

(E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-
 imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one and (E)-
 (6R,8S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-
 1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one
 ٢٠ ينفصل racemate (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3- racemate

[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydro
 quinolizin-4-one الناتج أعلاه (٦٦.٤ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة
 Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب
 العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٧ دقيقة (٢٧.٢ مجم؛ < ٩٩% ee) ومركب العنوان
 النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦.٩ دقيقة (٢٨.٥ مجم؛ < ٩٩% ee).
 ٢٥ تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٧ دقيقة (مثال ٤٥)
 كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.64-1.78(m,3H),2.05(s,3H),2.07-2.16(m,2H),2.32(s,3H),
2.45-2.52(m,1H),2.76-2.85(m,1H),2.90-2.99(m,1H), 3.87(s,3H),3.94-4.02(m,1H),
6.16(brd,J=6.4Hz,1H), 6.95(t,J=1.2Hz,1H),7.02-7.07(m,4H),7.24-7.30(m,3H), 7.75
(d,J=1.2Hz,1H),7.82(s,1H).

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦.٩ دقيقة (مثال ٤٦)

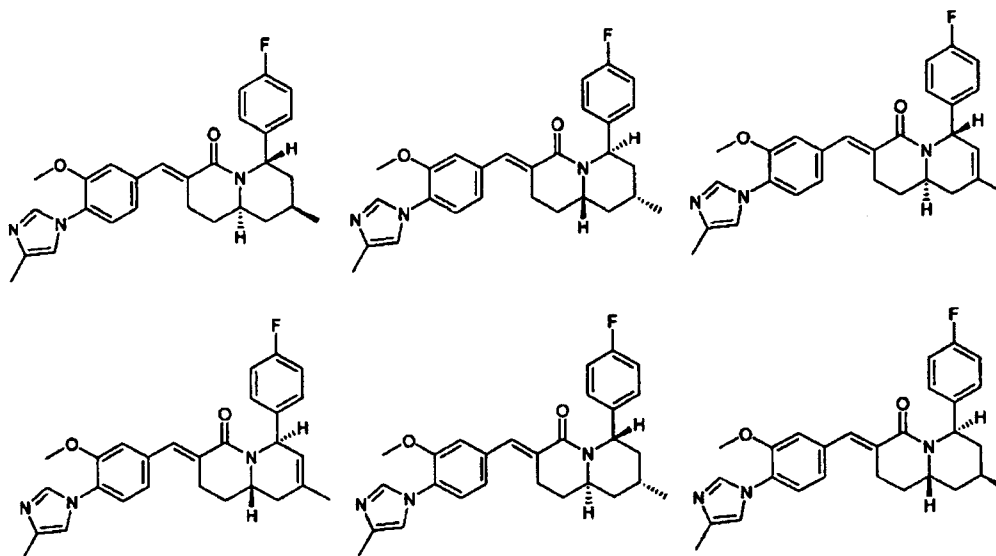
كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.64-1.78(m,3H),2.05(s,3H),2.07-2.16(m,2H), 2.32(s,3H),
2.45-2.52(m,1H),2.76-2.85(m,1H),2.90-2.99(m,1H),3.87(s,3H),3.94-4.02(m,1H),
6.16(brd,J=6.4Hz,1H),6.95(t,J=1.2Hz,1H),7.02-7.07(m,4H),7.24-7.30(m,3H), 7.75
(d,J=1.2Hz,1H),7.82(s,1H).

الأمثلة ٤٧، ٤٨، ٤٩، ٥٠، ٥١، و٥٢

تخليق

(E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one, (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one, (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one, (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one, (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one, and (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one



تخليق 1-(4-bromobutyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one
 نحصل على ٦.٦٦ جم من مركب العنوان من 4-methoxypyridine (٢ مليلتر)،
 4-fluorophenylmagnesium bromide (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ٢٠.٧ مليلتر)،
 و 4-bromobutyl chloride (٢.٤ مليلتر) طبقاً للطريقة الموصوفة في Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 2.20-2.32(m,2H), 2.79-2.86(m,3H), 3.10-3.16(m,1H), 3.47-3.55(m,2H), 5.47(brd, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.00(bris, 1H), 6.99-7.03(m,2H), 7.18-7.21(m,2H), 7.75(bris, 1H).

١٥

تخليق (4S*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione

نحصل على ١.٠٥ جم من مركب العنوان من 1-(4-bromobutyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one (٢ جم)،
 tributyltin hydride (١.٨٧ مليلتر)، و AIBN (٣٨٦ مجم) طبقاً للطريقة الموصوفة في The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

٢٠

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.58-1.82(m,2H), 1.85-2.01(m,2H), 2.34-2.39(m,1H), 2.45-2.56(m,3H), 2.80(dd, $J=15.6, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.97-3.01(m,1H), 3.49-3.56(m,1H), 6.54(brd, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.99-7.03(m,2H), 7.21-7.24(m,2H).

تخليق ٢٠

- (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-8-methyloctahydroquinolizin-4-one
 يضاف Methylmagnesium bromide (٠.٩٦ جزيئي جرامي في THF، ٥.٩٨ مليلتر)
 إلى محلول من (4S*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione (١)
 (جم) في THF (١٥ مليلتر) مع التبريد بالتلج، ويقلب محلول التفاعل لمدة ٥٠ دقيقة. بسبب
 ٥ عدم اختفاء المادة البادئة، يضاف methylmagnesium bromide (محلول ٠.٩٦ جزيئي
 جرامي في THF، ٥.٩٨ مليلتر) إضافيا إلى محلول التفاعل، الذي يقلب لمدة ٣٠ دقيقة.
 يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل
 الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium
 sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل
 ١٠ كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام
 ethyl acetate-methanol) لإنتاج خليط من المادة البادئة مع مركب العنوان. يضاف
 Methylmagnesium bromide (محلول ٠.٩٦ جزيئي جرامي في THF، ٥.٩٨ مليلتر) إلى
 محلول من الخليط الناتج في THF (١٥ مليلتر) مع التبريد بالتلج مرة أخرى، ويقلب محلول
 التفاعل لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى
 ١٥ محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي،
 تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة
 بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl
 acetate -> نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج خليط من المادة البادئة مع مركب
 العنوان. يضاف Methylmagnesium bromide (محلول ٠.٩٦ جزيئي جرامي في THF،
 ٢٠ ٥.٩٨ مليلتر) إلى محلول من الخليط الناتج مرة أخرى في THF (١٥ مليلتر) مع التبريد
 بالتلج مرة أخرى، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة ونصف. يضاف محلول ammonium
 chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة
 العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت
 ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب
 ٢٥ التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٧٦٠ مجم
 من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.26(s,3H),1.56-1.68(m,3H),1.80-2.01(m,3H),2.01-2.12(m,1H),2.42-2.64(m,3H),3.79-3.85(m,1H),6.06(brd,J=6.8Hz,1H),6.99-7.05(m,2H),7.18-7.26(m,2H).

تخليق

(E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one, (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one, (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one, (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one, (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one, and (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one

١٥ يضاف Triethylamine (٣٠٢ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (٨٤ ميكرو لتر) إلى محلول من (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-8-methyloctahydro quinolizin-4-one (١٠٠ مجم) في ethyl acetate إلى محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٧٢ مجم من خليط مركب olefin خام. يضاف Platinum oxide (١٠ مجم) إلى محلول من خليط مركب olefin خام (٧٢ مجم) في methanol (٥ مليلتر)، ويقرب محلول التفاعل في جو hydrogen عند ضغط ٠.٤ ميجاباسكال عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣١ ساعة. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ٧٠.٦ مجم من خليط من مركب مختزل خام مع مركب المادة البادئة olefin. يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ٣٩٦ ميكرو لتر) إلى محلول من الخليط الناتج

٢٠
٢٥

- من المركب المختزل الخام مع مركب المادة البادئة olefin (٧٠.٦ مجم) في THF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٧٥.٩ مجم) في THF (٢ مليلتر) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة و ١٠ دقائق. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٣٩.٥ مجم من مركب aldol خام. يبرد إلى صفر° مئوية محلول من مركب aldol خام (٣٩.٥ مجم) في methylene chloride (١ مليلتر). يضاف Triethylamine (٦٩ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (١٩.٢ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف Sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ٣٢٠ مجم) و ethanol (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> acetate-methanol) لإنتاج ٢٣.١ مجم من خليط من ثلاث racemate من مركبات العنوان. ينفصل خليط racemate الناتج بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا من (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one مع زمن استبقاء ٥.٩ دقيقة (٢.١ مجم؛ ee > ٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا منه مع زمن استبقاء ٨.٨ دقيقة (١.٦ مجم؛ ee < ٩٩٪).
- تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٩ دقيقة (مثال ٤٧) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.98(d,J=6.8Hz,3H),1.50-1.65(m,4H),1.77-1.90(m,1H),1.96-2.04(m,1H),2.33(s,3H),2.36-2.43(m,1H),2.65-2.74(m,1H),2.84-2.94(m,

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 0.98(d, J=6.8Hz, 3H), 1.50-1.65(m, 4H), 1.77-1.90(m, 1H), 7.19-7.29(m, 3H), 7.80-7.84(m, 1H), 7.84(s, 1H).

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٨.٨ دقيقة (مثال ٤٨) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 0.98(d, J=6.8Hz, 3H), 1.50-1.65(m, 4H), 1.77-1.90(m, 1H), 1.96-2.04(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.36-2.43(m, 1H), 2.65-2.74(m, 1H), 2.84-2.94(m, 1H), 3.42-3.48(m, 1H), 3.87(s, 3H), 6.21-6.26(m, 1H), 6.95(s, 1H), 7.02-7.07(m, 4H), 7.19-7.29(m, 3H), 7.80-7.84(m, 1H), 7.84(s, 1H).

بالإضافة إلى ذلك، نحصل على المركب النشط بصريا من (4- (6S*, 9aR*)-(E)-

fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one مع زمن استبقاء ٩.٨ دقيقة (٣.٦ مجم؛ < ٩٩% ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧.١ دقيقة (٣.١ مجم؛ < ٩٩% ee).

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩.٨ دقيقة (مثال ٤٩) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.71-1.78(m, 1H), 1.85(s, 3H), 1.88-1.95(m, 1H), 1.95-2.03(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.38-2.48(m, 1H), 2.68-2.80(m, 2H), 3.60-3.72(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.60-5.64(m, 1H), 6.27-6.32(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.98-7.06(m, 4H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.80(s, 1H).

تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧.١ دقيقة (مثال ٥٠) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.71-1.78(m, 1H), 1.85(s, 3H), 1.88-1.95(m, 1H), 1.95-2.03(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.38-2.48(m, 1H), 2.68-2.80(m, 2H), 3.60-3.72(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.60-5.64(m, 1H), 6.27-6.32(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.98-7.06(m, 4H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.80(s, 1H).

ينفصل (4- (6S*, 8S*, 9aR*)-(E)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-fluorophenyl)-8-methyloctahydroquinolizin-4-one الذي يفشل لأن يكون مفصولا في العملية أعلاه بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة

Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب نشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٢ دقيقة (٣.١ مجم؛ ee > ٩٩%) ومركب نشط بصريا مع زمن استبقاء ١٦.٨ دقيقة (١.١ مجم؛ ee > ٩٩%). تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٢ دقيقة (مثال ٥١) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.01(d, J=6.4Hz, 3H), 1.23-1.36(m, 3H), 1.65-1.80(m, 2H), 1.82-2.18(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.76-2.92(m, 2H), 3.82-3.91(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.55 (dd, J=10, 7.6Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 6.99-7.04(m, 4H), 7.22-7.26(m, 3H), 7.74-7.77(m, 1H).

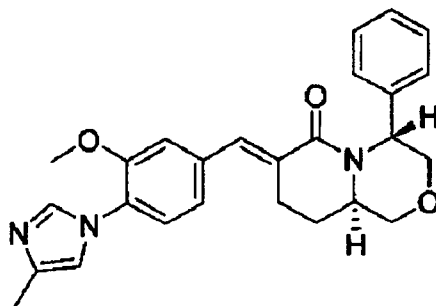
تكون القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٦.٨ دقيقة (مثال ٥٢) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.01(d, J=6.4Hz, 3H), 1.23-1.36(m, 3H), 1.65-1.80(m, 2H), 1.82-2.18(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.76-2.92(m, 2H), 3.82-3.91(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.55(dd, J=10, 7.6Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 6.99-7.04(m, 4H), 7.22-7.26(m, 3H), 7.74-7.77(m, 1H).

مثال ٥٣

تخليق

(E)-(4R,9aR)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-4-phenylhexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one



تخليق (4R,9aR)-4-phenylhexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one

- يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين محلول من (S)-1-[(R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-6-oxopiperidine-2-carbonitrile الذي يكون مركب معروف موصوف في ملف (انظر (European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823-4829) في hydrochloric acid-ethanol مشبع (٧ مليلتر). يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع و chloroform إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٤٥٢ مجم من مركب ester الخام. يضاف Sodium borohydride (٤٤٠ مجم) إلى محلول من مركب الـ ester الخام الناتج (٤٥٢ مجم) في methanol (١٠ مليلتر) مع التبريد بالتلج، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة و ٥٠ دقيقة ثم عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ١٦٦ مجم من مركب diol. يضاف Triethylamine (١٤٥ ميكرو لتر) و p-toluenesulfonyl chloride (٩٩.١ مجم) إلى محلول من مركب الـ diol الناتج (١٠٨ مجم) في methylene chloride (٤ مليلتر) مع التبريد بالتلج، يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف بالتقطيع محلول التفاعل من potassium tert-butoxide (٩٧.٢ مجم) في THF (٤ مليلتر) مع التبريد بالتلج. ثم، يضاف potassium tert-butoxide (١٩٤ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات و ٤٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٢٣.٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.
- ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.28-1.38(m, 1H), 1.57-1.68(m, 1H), 1.79-1.87(m, 2H), 2.36-2.46(m, 1H), 2.51-2.58(m, 1H), 3.27(dd, J=11.2, 11.2Hz, 1H), 3.57-3.64(m, 1H), 3.83-

3.87(m,2H),4.49(d,J=11.2Hz,1H),5.80(d,J=3.2Hz,1H),7.24-7.36(m,3H),7.51-7.53(m,2H).

تخليق

(E)-(4R,9aR)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-4-phenylhexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one

يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ١١٨ ميكرو لتر) إلى محلول من (4R,9aR)-4-phenylhexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one (٢٧.٣ مجم) في THF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، ثم يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٣٨.٣ مجم) في THF (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٥ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate <- نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٣٧.١ مجم من مركب alcohol. يبرد إلى صفر° مئوية محلول من مركب alcohol الناتج (٣٧.١ مجم) في methylene chloride (٢ مليلتر). يضاف Triethylamine (٦٩.٣ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (١٩.٢ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٥ دقيقة. يضاف Sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ١٦٠ مجم) و methanol (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate <- نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ١٤.٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

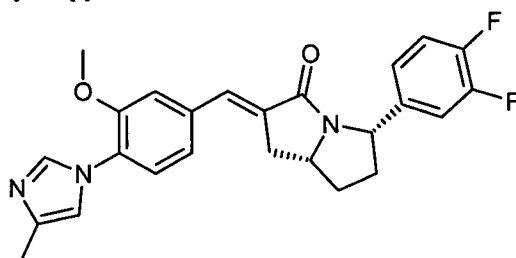
¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.39-1.49(m,1H),1.88-1.94(m,1H),2.31(s,3H),2.42-2.50(m,1H),2.97-3.03(m,1H),3.31(t,J=11.2Hz,1H),3.74-3.82(m,1H),3.85(s,3H),3.86-

3.95(m,2H), 4.54(d,J=11.2Hz,1H),5.92(brd,J=3.2Hz,1H),6.91-7.01(m,3H), 7.21-7.39(m,4H),7.58-7.61(m,2H),7.71-7.74(m,1H), 7.83(m,1H).

مثال ٥٤

تخليق

(E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrrolidin-3-one



تخليق

ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(3,4-difluorophenyl)-5-oxopentanoate

إلى محلول من 2- (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester ١٠

ethyl ester (٦ جم) في tetrahydrofuran (١٠٠ مليلتر)، يضاف بالتدريج عند -٤٠° مئوية خلال ١٠ دقائق 3,4-difluorophenylmagnesium bromide (محلول ٠.٥ جزيئي جرامي في tetrahydrofuran؛ ٥٠ مليلتر)، ويقرب محلول التفاعل عند -٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ساعتين. يضاف ماء إلى محلول التفاعل بكميات صغيرة، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate.

١٥ تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٨.٣ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS;m/z394[M⁺+Na].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.28(t,J=7.6Hz,3H),1.42(s,9H),2.00-2.13(m,1H),2.25-2.40(m,1H),2.95-3.15(m,2H),4.21(q,J=7.6Hz,2H),4.30-4.45(m,1H),5.10-5.20(m,1H), 7.20-7.30(m,1H),7.70-7.83(m,2H).

تخليق

(2R,5S)-5-(3,4-difluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

يضاف بالتقطيط محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٩٥.٨ ملليلتر) إلى محلول من ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(3,4-difluorophenyl)-5-oxopentanoate (٨.٣ جم) في ethyl acetate (٩٣.٤ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة أربع ساعات. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لإنتاج ٧.٥ جم من الزيت ذو اللون الأصفر. يذاب المنتج الخام في ethyl acetate (١٠٠ ملليلتر). يضاف بالتقطيط إليه ماء sodium bicarbonate (١٠٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يخضع محلول التفاعل للاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٥.١ جم من زيت بلون أحمر باهت. يضاف Palladium-carbon (يحتوي على ٥٠٪ ماء، ٩٠٠ مجم) إلى محلول من الزيت الناتج ذو اللون الأحمر الباهت في ethyl acetate (٧٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen لمدة أربع ساعات. يزال Palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ٥.١ جم من الزيت ذو اللون الأصفر. يضاف triethylamine (٧.٤٨ ملليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (٧.٨٤ جم) إلى محلول من الزيت ذو اللون الأصفر الناتج في DMF (٨٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٥.٩ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 378 [$M^+ + Na$].

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.19 and 1.41 (s, 9H), 1.30-1.49 (m, 3H), 1.80-1.95 (m, 1H),

1.95-2.10 (m, 1H), 2.15-2.40 (m, 2H), 4.27 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.34 and 4.71 (t, $J=7.6$ Hz, 1H),

4.40-4.50 and 4.85-4.97 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 1H).

تخليق

tert-butyl (E)-(2S,5R)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(2-methoxycarbonylvinyl)

pyrrolidine-1-carboxylate

يضاف Lithium borohydride (١.٤٥ جم) إلى محلول من (2R,5S)-5-(3,4-

difluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

٥ (٥.٩ جم) في tetrahydrofuran (٥٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند

درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثلج، ثم بالاستخلاص مع

ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate

لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٣.٩ جم من مركب alcohol. يضاف بالتقطيط

DMSO (١.٣٢ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (١.٦ مليلتر) في

١٠ dichloromethane (٥٠ مليلتر) عند -٧٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة

الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف بالتقطيط محلول من مركب alcohol المحدد أعلاه (٣.٩ جم)

في dichloromethane (٢٠ مليلتر) إلى المحلول عند -٦٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل

عند نفس درجة الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف بالتقطيط Triethylamine (١٣ مليلتر) إلى

المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند -٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب

١٥ محلول التفاعل في ماء، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع

محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج

٣.٩ جم من مركب aldehyde. يضاف Sodium hydride (٦٠٪ زيت، ٠.٧٥٤ جم) إلى

محلول من trimethyl phosphonoacetate (٣.٤٣ جم) في DMF (٢٠ مليلتر) عند درجة

حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول من

٢٠ aldehyde أعلاه (٣.٩ جم) في DMF (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة

الغرفة لمدة ساعتين. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate.

تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز

تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica

(نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٤.٥ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من

٢٥ المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 390 [M⁺+Na].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.10-1.50(m,9H), 1.77-1.93(m,2H), 2.08-2.20(m,1H), 2.22-2.36(m,1H), 3.78(s,3H), 4.40-4.66(m,1H), 4.66-4.94(m,1H), 6.03(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 6.90-7.16(m,4H).

تخليق

tert-butyl (2S,5R)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(2-methoxycarbonylethyl)pyrrolidine-1-carboxylate ٥

يضاف Palladium-carbon (يحتوي على ٥٠% ماء، ٩٠٠ مجم) إلى محلول من tert-

butyl (E)-(2S,5R)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(2-methoxycarbonylvinyl)pyrrolidine-1-carboxylate (٤.٥ جم) في ethyl acetate (١٠٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ونصف. يزال Palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ٤.١ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي. ١٠

ESI-MS; m/z 392 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.10-1.50(m,9H), 1.60-1.70(m,1H), 1.70-1.90(m,2H), 1.94-2.06(m,1H), 2.16-2.32(m,2H), 2.36-2.50(m,2H), 3.70(s,3H), 3.98(s,1H), 4.60-4.90(m, 1H), 6.90-7.14(m,3H). ١٥

تخليق (5S,7aR)-5-(3,4-difluorophenyl)hexahydropyrrolidin-3-one

يضاف محلول من hydrochloric acid في ethyl acetate (١٠ مليلتر) إلى محلول من

tert-butyl (2S,5R)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(2-methoxycarbonylethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (١.٥ جم) في ethyl acetate (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٢٠

٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لإنتاج ١.٥ جم من زيت

بلون أصفر. يذاب المنتج الخام في ethanol (١٠ مليلتر). يضاف إليه محلول sodium

hydroxide ٥ عياري (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ساعة واحدة.

يبرد محلول التفاعل إلى صفر° مئوية ويتعادل مع hydrochloric acid ٥ عياري. يركز

المحلول تحت ضغط مخفض، وتعلق المادة المتخلفة في dichloromethane (٢٠ مليلتر). ٢٥

يضاف إليه Thionyl chloride (٢.٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة

ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتعلق المادة المتخلفة في

dichloromethane (١٠ مليلتر)، ثم بإضافة محلول sodium hydroxide ٥ عياري (١٥ مليلتر). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ثم يصب في ماء مثلج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل الطبقة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٧٧٠ مجم من مركب العنوان.

تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 238 [$M^+ + H$].

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.55-1.70(m, 1H), 1.85-2.10(m, 3H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.50-2.70(m, 1H), 2.57(dd, $J=8.8, 16.8$ Hz, 1H), 2.70-2.85(m, 1H), 4.03-4.18(m, 1H), 4.61(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.89-7.02(m, 2H), 7.07-7.15(m, 1H).

تخليق

diethyl [(5S, 7aR)-5-(3,4-difluorophenyl)-3-oxohexahydropyrrolidin-2-yl]phosphonate

يضاف Iodotrimethylsilane (٠.١٦٢ مليلتر) إلى محلول من (5S, 7aR)-5-(3,4-difluorophenyl)hexahydropyrrolidin-3-one (٢٠٠ مجم) و N,N,N',N' -tetramethyl ethylenediamine (٠.٤٣٠ مليلتر) في dichloromethane (٥ مليلتر) عند صفر مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Iodine (٢٨٩ مجم) إلى محلول التفاعل عند صفر مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٣٢٠ مجم من مركب iodine. يقلب عند ١٣٠ مئوية لمدة ساعتين محلول من مركب الـ iodine الناتج (٣٢٠ مجم) في triethyl phosphite (٥ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٤٠٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة من المركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 374 [$M^+ + H$].

تخليق

(E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrrolidin-3-one
 يضاف Lithium hydroxide (٥٦.٨ مجم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (١٧٠ مجم) و (5S,7aR)-5-(3,4-difluorophenyl)-3-oxohexahydropyrrolidin-2-yl]phosphonate (٤٠٠ مجم) في tetrahydrofuran (١ مليلتر) و ethanol (٤ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء sodium bicarbonate مثلج، ثم بالاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٢٥٠ مجم من منتج خام من مركب العنوان. تعاد تنقية المنتج الخام الناتج (٢٠ مجم) بواسطة عمود انحلال بصري تمهيدي (CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم)، نظام ethanol-hexane) لإنتاج ٨.٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من المركب كما يلي.

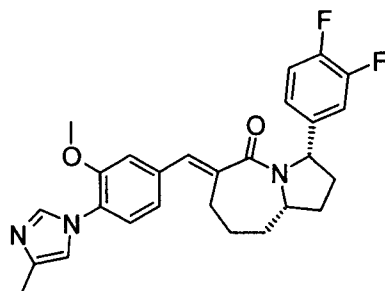
ESI-MS; m/z 436 $[M^+ + H]$.

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.70-1.84(m, 1H), 2.11(dd, $J=7.2, 12.8$ Hz, 1H), 2.18(quint, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.32(s, 3H), 2.60-2.76(m, 1H), 2.93(ddd, $J=3.6, 6.8, 16.4$ Hz, 1H), 3.40(ddd, $J=2.0, 5.6, 16.4$ Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 4.06-4.16(m, 1H), 4.79(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.92-7.04(m, 3H), 7.09(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.10-7.18(m, 2H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.28(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76(d, $J=1.2$ Hz, 1H).

مثال ٥٥

تخليق

(E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one



تخليق

tert-butyl (2S,5S)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-[(E)-4-methoxycarbonyl-3-butenyl]
pyrrolidine-1-carboxylate

- ٥ يضاف بالتقطيع محلول من tert-butyl (2S,5R)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(2-methoxy-carbonyl-ethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (٢.٢ جم) في tetrahydrofuran (٢٠ ملليلتر) إلى محلول من lithium aluminum hydride (٠.٢٩٥ جم) في tetrahydrofuran (٢٠ ملليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف على التعاقب ماء (٠.٣ ملليلتر)، محلول sodium hydroxide ١٥٪ (٠.٣ ملليلتر)، وماء (٠.٩ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ لمدة ٣٠ دقيقة. بعدئذ، يزال الملح غير العضوي بالترشيح، وتركز المادة المرشحة لنحصل على ٢ جم من مركب alcohol. يضاف بالتقطيع DMSO (٠.٧٥٣ ملليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (٠.٩١ ملليلتر) في dichloromethane (٣٠ ملليلتر) عند -٧٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف بالتقطيع محلول من مركب alcohol الناتج (٢ جم) في dichloromethane (١٠ ملليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٦٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف بالتقطيع triethylamine (٦.٩ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند -٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢ جم من مركب aldehyde. يضاف sodium hydride (زيت ٦٠٪، ٠.٣٠٦ جم) إلى محلول من trimethyl phosphonoacetate (١.٣٩ جم) في DMF (٢٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول من مركب

aldehyde الناتج (٢ جم) في DMF (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٧ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 418 [M⁺+Na].

تخليق

tert-butyl (2S,5S)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(4-methoxycarbonylbutyl)pyrrolidine-1-carboxylate ١٠

يضاف palladium-carbon (يحتوي على ماء ٥٠٪، ٠.٤٩٢ جم) إلى محلول من

tert-butyl (2S,5S)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-[(E)-4-methoxycarbonyl-3-butenyl]pyrrolidine-1-carboxylate (١.٧ جم) في ethyl acetate (٦٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يزال palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٧ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 420 [M⁺+Na]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.00-1.88(m, 16H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.36(t, J=7.2Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 3.80-4.00(m, 1H), 4.50-4.90 (m, 1H), 6.89-6.96(m, 1H), 6.97-7.13(m, 3H).

٢٠ تخليق

(3S,9aS)-3-(3,4-difluorophenyl)octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one

يذاب tert-butyl (2S,5S)-2-(3,4-difluorophenyl)-5-(4-methoxycarbonylbutyl)pyrrolidine-1-carboxylate (١.٧ جم) في ethyl acetate (١٠ مليلتر). يضاف إليه محلول

من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (١٧ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٥ جم من زيت بلون أصفر. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 298 [M⁺+H].

يذاب المنتج الخام (١.٥ جم) في ethanol (١٠ مليلتر). يضاف إليه محلول sodium hydroxide ٥ عياري (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يبرد محلول التفاعل إلى صفر° مئوية ويتعادل مع hydrochloric acid ٥ عياري. يركز المحلول تحت ضغط مخفض، وتعلق المادة المتخلفة في dichloromethane (٢٠ مليلتر). يضاف إليه thionyl chloride (٤ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتعلق المادة المتخلفة في dichloromethane (١٠ مليلتر)، ثم يضاف محلول sodium hydroxide ٥ عياري (١٥ مليلتر). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ثم يصب في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٧٥ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 266 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.46-1.74(m,4H), 1.86-2.22(m,6H), 2.43-2.53(m,1H), 2.66 (dd,J=7.2,14.4Hz,1H), 3.76-3.88(m,1H), 5.25(d,J=7.6Hz,1H), 6.93-6.99(m,1H), 7.00-7.13(m,2H).

تخليق

diethyl [(3S,9aS)-3-(3,4-difluorophenyl)-5-oxooctahydropyrrolo[1,2-a]azepin-6-yl] phosphonate

يضاف iodotrimethylsilane (٠.١٦٤ مليلتر) إلى محلول من (3S,9aS)-3-(3,4-difluorophenyl)octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one (٠.٢٢٥ جم) و N,N,N',N'-tetra-methylethylenediamine (٠.٤٣٥ مليلتر) في dichloromethane (٥.٣٦ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٠.٢٩١ جم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي، يجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم يركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٣٣ جم

جم من مركب iodine. يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعتين محلول من مركب iodine الناتج (٠.٣٣ جم) في triethyl phosphite (٧ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٥٢ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 402 [M⁺+H].

٥

تخليق

(E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)

benzylidene]octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one

يضاف lithium hydroxide (٠.٠٦٦٨ جم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-

diethyl methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٠.٢٠ جم) و (3S,9aS)-3-(3,4-

difluorophenyl)-5-oxooctahydropyrrolo[1,2-a]azepin-6-yl]phosphonate الناتج أعلاه

(٠.٥٢ جم) في tetrahydrofuran (١ مليلتر) و ethanol (٤ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل

عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء sodium bicarbonate

متلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف

فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل

كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٢٢٣ جم

من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.70-2.40(m,9H), 2.31(s,3H), 2.90-3.00(m,1H), 3.85(s,3H),

3.84-3.98(m,1H), 5.28-5.34(m,1H), 6.92-6.96(m,1H), 6.98-7.18(m,6H), 7.25(d, J=7.6

Hz, 1H), 7.71(d, J=1.6Hz, 1H).

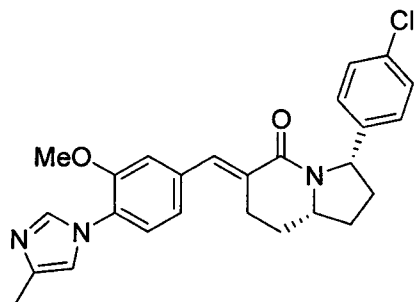
مثال ٥٦

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)

benzylidene]hexahydroindolizin-5-one

٢٥



تخليق (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(4-chlorophenyl)-5-oxopentanoate إلى محلول من 2-ethyl ester (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (CAS No. 128811-48-3؛ ٤ جم) في tetrahydrofuran (١٠٠ مليلتر)، يضاف بالتقطيط عند -٤٠° مئوية خلال ٢٠ دقيقة 4-chlorophenylmagnesium bromide (محلول ١ جزئي جرامي في diethyl ether؛ ١٧.١ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند -٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء إلى المحلول في دفعات صغيرة عند صفر° مئوية، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٥.٦ جم من مركب العنوان كزيت عديم اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 392 [$M^+ + Na$].

^1H -NMR($CDCl_3$) 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 ethyl (R)-5-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate ١٥ يضاف بالتقطيط محلول من ٤ hydrochloric acid عياري في ethyl acetate (٣٠ مليلتر) إلى محلول من ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(4-chlorophenyl)-5-oxopentanoate (٥.٦ جم) في ethyl acetate (٣٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٥ جم من زيت بلون أصفر. يضاف بالتقطيط ماء sodium bicarbonate مشبع (١٠٠ مليلتر) إلى محلول من المنتج الخام في ethyl acetate (١٠٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يخضع محلول التفاعل للاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium

sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٦ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z525[2M⁺+Na].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.32(t,J=7.2Hz,3H),2.18-2.43(m,2H),2.90-3.03(m,1H), 3.05-3.20(m,1H),4.25(q,J=7.2Hz,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

يضاف sodium borohydride (١.٠٥ جم) إلى محلول من (R)-5-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate (٣.٥ جم) في methanol (٨٠ مليلتر) و acetic acid (٢٠ مليلتر) عند -٤٥° مئوية خلال خمس دقائق. يقلب محلول التفاعل عند -٤٥° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ثلاث ساعات. يضاف محلول disodium hydrogen phosphate إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة، ويتبخر المذيب العضوي تحت ضغط مخفض. تخضع المادة المتخلفة للاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية مع ماء sodium bicarbonate، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٦ جم من زيت بلون أصفر. يضاف triethylamine (٧.٤٩ مليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (٣.٧٦ جم) إلى محلول من الزيت الناتج في dichloromethane (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٣.٣ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z376[M⁺+Na].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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

- tert-butyl (2S,5R)-2-(4-chlorophenyl)-5-((E)-2-methoxycarbonylvinyl) pyrrolidine-1-carboxylate ٥
- يضاف lithium borohydride (٨١٣ مجم) إلى محلول من (2R,5S)-5-(4-chlorophenyl) pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (٣.٣ جم) في tetrahydrofuran (٥٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقرب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣ جم من مركب alcohol كزيت بلون أصفر. يضاف بالتقطيع DMSO (١٠.٠٩ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (١.٢٤ مليلتر) في dichloromethane (٤٠ مليلتر) عند ٧٠° مئوية، ويقرب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف إليه بالتقطيع عند ٦٠° مئوية محلول من مركب alcohol المحدد أعلاه (٣ جم) في dichloromethane (٢٠ مليلتر)، ويقرب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف triethylamine (١٠.٧ مليلتر) إلى المحلول، ويقرب محلول التفاعل عند ٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣ جم من مركب aldehyde كزيت بلون أصفر باهت. يضاف sodium hydride (زيت ٦٠٪، ٠.٥٧٩ جم) إلى محلول من trimethyl phosphonoacetate (٢.٦٣ جم) في DMF (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقرب محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف هذا المحلول إلى محلول من aldehyde أعلاه (٣ جم) في DMF (١٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقرب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي

عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٢.٨ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 388 $[M^+ + Na]$.

^1H -NMR($CDCl_3$) 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).

تخليق

methoxy carbonyl vinyl pyrrolidine-1-carboxylate (٢.٨ جم) في ethyl acetate (٥) (١٩.٤ ملليلتر) إلى محلول من (E)-2-(4-chlorophenyl)-5-((2S,5R)-2-(4-chlorophenyl)-5-((E)-2-tert-butyl methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(4-chlorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate يضاف بالتدريج محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (١٩.٤ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢.٥ جم من مادة صلبة بلون أصفر. يضاف بالتدريج diethyl cyanophosphonate (١.٩٧ ملليلتر) إلى محلول من المادة الصلبة ذات اللون الأصفر الناتجة (٢.٥ جم)، vinylacetic acid (١.١ ملليلتر)، و triethylamine (٣.٦٣ ملليلتر) في DMF (٤٠ ملليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعتين. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة على التوالي مع محلول hydrochloric acid ١ عياري، ماء sodium bicarbonate مشبع، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٢.٢ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب 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 حفاز Grubbs من الجيل الثاني (٥٥٩ مجم) إلى محلول من methyl (E)-3- [(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(4-chlorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate (٢.٢ جم) في dichloromethane (١٠٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة خمس ساعات. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف triethylamine (٤ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ لمدة ٢٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٣ جم من مركب العنوان كزيت بلون بني. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 248 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)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=8.8Hz,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).

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

يضاف platinum oxide (١٥١ مجم) إلى محلول من (3S,8aR)-3-(4-chlorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one (١.٣ جم) في methanol (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يزال platinum oxide من محلول التفاعل بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١ جم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون بني باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 250 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)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=8.8Hz,1H), 7.06(d,J=8.4Hz,2H), 7.25(d,J=8.4Hz,2H).

تخليق

diethyl [(3S,8aR)-3-(4-chlorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate (٠.٧٦٣ مليلتر) إلى محلول من (3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)hexahydroindolizin-5-one (١ جم) و N,N,N',N'-tetramethylethylenedi-

amine (٢.٠٥ مليلتر) في dichloromethane (٤٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (١.٣٦ جم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على مركب iodine. يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعتين محلول من مركب iodine الناتج في triethyl phosphite (٢٠ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢.٥ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 386 [M⁺+H].

١٠

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)

benzylidene]hexahydroindolizin-5-one

يضاف lithium hydroxide (٣٥٥ مجم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-

diethyl [(3S,8aR)-3-(4-chloro- methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٨٧٥ مجم) و (3S,8aR)-3-(4-chloro-

phenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate (٢.٥ جم) في tetrahydrofuran (٨

مليلتر) و ethanol (٣٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في الظل عند درجة حرارة الغرفة لمدة

خمس ساعات. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل

المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت

ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام

heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٤٣ جم من مركب العنوان كمادة صلبة عديمة

اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 448 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)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=8.4Hz, 2H), 7.20-7.34(m, 1H), 7.28(d,

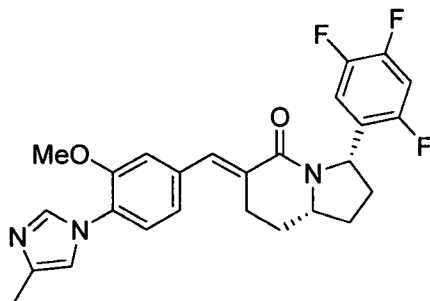
J=8.4Hz, 2H), 7.72(d, J=1.6Hz, 1H), 7.76(d, J=2.0Hz, 1H).

٢٥

مثال ٥٧

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one



تخليق

ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(2,4,5-trifluorophenyl)-5-oxopentanoate إلى معلق من magnesium (٠.٤٥٢ جم) في tetrahydrofuran (٢٠ مليلتر)، يضاف بالتقطيع عند ٥٥° مئوية خلال ١٥ دقيقة 1-bromo-2,4,5-trifluorobenzene (٢.٢ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف بالتقطيع هذا المحلول إلى محلول من ethyl 2-tert-butyl ester 1,2-dicarboxylic acid (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl (٤ جم) في tetrahydrofuran (٢٥ مليلتر) عند ٤٠° مئوية خلال ١٠ دقائق، ويقلب محلول التفاعل عند ٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء إلى المحلول في دفعات صغيرة عند صفر° مئوية، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلقة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤.٥ جم من مركب العنوان كزيت عديم اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.29(t, J=7.2Hz, 3H), 1.42(s, 9H), 1.90-2.10(m, 1H), 2.20-2.40(m, 1H), 2.90-3.20(m, 2H), 4.21(q, J=7.2Hz, 2H), 4.20-4.50(m, 1H), 5.00-5.20(m, 1H), 6.95-7.05(m, 1H), 7.70-7.80(m, 1H).

ethyl (R)-5-(2,4,5-trifluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate تخليق

يضاف بالتقطيط محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) إلى محلول من ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(2,4,5-trifluorophenyl)-5-oxopentanoate (٤.٥ جم) في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٤ جم من زيت بلون أصفر. يضاف بالتقطيط ماء sodium bicarbonate مشبع (٣٠ مليلتر) إلى محلول من المنتج الخام في ethyl acetate (٢٠ مليلتر). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢.٨ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ١٠

ESI-MS; m/z 272 [M⁺ + H].

تخليق

(2R,5S)-5-(2,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester
يضاف palladium-carbon ١٠٪ (يحتوي على ماء ٥٠٪، ٠.٩٥ جم) إلى محلول من ethyl (R)-5-(2,4,5-trifluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate (٢.٨ جم) في ethyl acetate (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات. يزال palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح، ثم تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢.٨ جم من مركب مختزل. يضاف triethylamine (٢.١٣ مليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (٢.٦٧ جم) إلى محلول من المركب المختزل الناتج في DMF (٣٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات. يصب محلول التفاعل في ماء مثليج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤.٢ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ٢٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.23 and 1.43(s, 9H), 1.20-1.50(m, 3H), 1.82-2.08(m, 2H), 2.18-2.44(m, 2H), 4.15-4.40(m, 2H), 4.15-5.30(m, 2H), 6.80-6.95(m, 1H), 7.85-8.05(m, 1H).

تخليق

tert-butyl (2S,5R)-2-(2,4,5-trifluorophenyl)-5-((E)-2-methoxycarbonylvinyl)

٥

pyrrolidine-1-carboxylate

يضاف lithium borohydride (٠.٨٦٣ جم) إلى محلول من (2R,5S)-5-(2,4,5-

trifluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

(٤.٢ جم) في tetrahydrofuran (٤٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقرب محلول التفاعل عند

درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثلج، ثم يستخلص مع

ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate

لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٣ جم من مركب alcohol كزيت بلون

أصفر. يضاف بالتقطيط DMSO (١.٣٥ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (١.٦٣

مليلتر) في dichloromethane (٤٠ مليلتر) عند -٧٠° مئوية، ويقرب محلول التفاعل عند

نفس درجة الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف إليه بالتقطيط عند -٦٠° مئوية محلول من مركب

alcohol المحدد أعلاه (٣.٣ جم) في dichloromethane (١٠ مليلتر)، ويقرب محلول التفاعل

عند نفس درجة الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف بالتقطيط triethylamine (١١.٢ مليلتر) إلى

المحلول، ويقرب محلول التفاعل عند -٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب

محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول

ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على

٣.٣ جم من مركب aldehyde كزيت بلون أصفر باهت. يضاف sodium hydride (زيت

٦٠٪، ٠.٤٦٠ جم) إلى محلول من trimethyl phosphonoacetate (٢.١٩ جم) في DMF

(٣٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقرب محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف هذا

المحلول إلى محلول من aldehyde أعلاه (٣.٣ جم) في DMF (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة

الغرفة، ويقرب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل

في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف

فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل

كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٣.٣ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1.00-1.50(\text{m}, 9\text{H}), 1.80-1.90(\text{m}, 2\text{H}), 2.10-2.20(\text{m}, 1\text{H}), 2.30-2.45(\text{m}, 1\text{H}), 3.78(\text{s}, 3\text{H}), 4.30-5.20(\text{m}, 2\text{H}), 5.95-6.15(\text{m}, 1\text{H}), 6.85-7.15(\text{m}, 3\text{H}).$

٥ تخليق

methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate

يضاف بالتقريب محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (١٧.٨ مليلتر) إلى محلول من tert-butyl (2S,5R)-2-(2,4,5-trifluorophenyl)-5-((E)-2-methoxy-carbonylvinyl)pyrrolidine-1-carboxylate (٣.٣ جم) في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) عند نفس درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢.٧ جم من مادة صلبة بلون أصفر. يضاف بالتقريب diethyl cyanophosphonate (٢.٢٢ مليلتر) إلى محلول من المادة الصلبة ذات اللون الأصفر الناتجة (٢.٧ جم)، و vinylacetic acid (١.٢٣ مليلتر)، و triethylamine (٤.٠٧ مليلتر) في DMF (٣٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعتين. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول hydrochloric acid ١ عياري، ماء sodium bicarbonate مشبع، ومحلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٢.٢ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 354 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

٢٥ تخليق (3S,8aR)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one يضاف حفاز Grubbs من الجيل الثاني (٠.٤٢٤ جم) إلى محلول من methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate (٢.٢ جم) في dichloromethane (٤٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة خمس ساعات. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف

triethylamine (٨ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ لمدة ٢٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١ جم من مركب العنوان كزيت بلون بني. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 268 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.68-1.82(m, 1H), 1.86(dd, J=6.0, 12.8Hz, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.30-2.43(m, 1H), 2.90-3.08(m, 2H), 4.20-4.35(m, 1H), 5.31(d, J=9.2Hz, 1H), 6.00-6.15(m, 2H), 6.65-6.75(m, 1H), 6.85-6.95(m, 1H)..

تخليق (3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one

يضاف platinum oxide (٨٤.٩ مجم) إلى محلول من (3S,8aR)-3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one (٣٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يزال platinum oxide من محلول التفاعل بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٧٥ جم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون بني باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 270 [M⁺+H].

تخليق

diethyl [(3S,8aR)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]

phosphonate

يضاف بالتقطيط iodotrimethylsilane (٠.٤٧٦ مليلتر) إلى محلول من (3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one (٠.٧٥ جم) و N,N,N',N'-tetramethyl-ethylenediamine (١.٣٩ مليلتر) في dichloromethane (٢٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٠.٨٥ جم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي،

تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.١ جم من مركب iodine.

يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعة واحدة محلول من مركب iodine (١.١ جم) في triethyl phosphite (٦ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 406 [M⁺ + H].

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one

يضاف lithium hydroxide (٠.٢٦٥ جم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-

diethyl [(3S,8aR)-3-(2,4,5-tri-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٠.٦٠ جم) و

fluorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate (٢ جم) في

tetrahydrofuran (٤ مليلتر) و ethanol (١٦ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في الظل عند

درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثليج، ثم يستخلص مع

ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate

لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بتحليل كروماتوجرافي عمودي

هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٩٧ جم من مركب العنوان كمادة

صلبة عديمة اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 468 [M⁺ + H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.60-1.83(m,2H), 1.83-1.94(m,1H), 2.00-2.18(m,1H), 2.25-

2.40(m,2H), 2.31(s,3H), 2.68-2.84(m,1H), 3.12-3.23(m,1H), 3.74-3.90(m,1H), 3.86(s,

3H), 5.39(d, J=8.8Hz, 1H), 6.74-6.88(m,1H), 6.88-7.00(m,2H), 7.06(s,1H), 7.09(d, J=

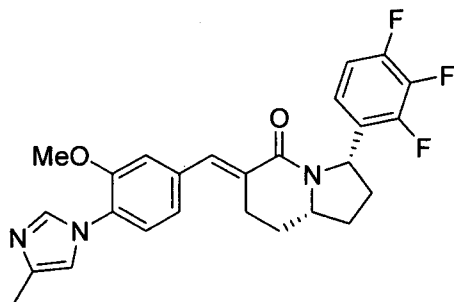
8.0Hz, 1H), 7.24-7.34(m,1H), 7.73(s,1H), 7.70(s,1H).

مثال ٥٨

تخليق ٢٥

(E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-

yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one



تخليق

ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(2,3,4-trifluorophenyl)-5-oxopentanoate إلى معلق من magnesium (٠.٤٥٢ جم) في tetrahydrofuran (٢٠ مليلتر)، يضاف بالتقطيط عند ٥٥° مئوية خلال ١٥ دقيقة 1-bromo-2,3,4-trifluorobenzene (٢.٢١ مليلتر)، ٥ ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف بالتقطيط هذا المحلول إلى محلول من (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (٤ جم) في tetrahydrofuran (٢٥ مليلتر) عند -٤٠° مئوية خلال ١٠ دقائق، ويقلب محلول التفاعل عند -٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء إلى المحلول في دفعات صغيرة عند صفر° مئوية، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤.٢ جم من مركب العنوان كزيت عديم اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.29(t, J=7.2Hz, 3H), 1.42(s, 9H), 1.95-2.20(m, 1H), 2.20-2.40(m, 1H), 2.95-3.20(m, 2H), 4.22(q, J=7.2Hz, 2H), 4.20-4.50(m, 1H), 5.05-5.25(m, 1H), 7.00-7.15(m, 1H), 7.60-7.75(m, 1H). ١٥

تخليق ethyl (R)-5-(2,3,4-trifluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate يضاف بالتقطيط محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) إلى محلول من ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(2,3,4-trifluorophenyl)-5-oxopentanoate (٤.٢ جم) في ethyl acetate (١٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٤.٥ جم من زيت بلون أصفر. يضاف بالتقطيط ماء sodium ٢٠

bicarbonate مشبع (٣٠ مليلتر) إلى محلول من المنتج الخام في ethyl acetate (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يخضع محلول التفاعل للاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢.٧ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 272 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 2.18-2.30(m, 1H), 2.32-2.44(m, 1H), 2.98-3.10(m, 1H), 3.12-3.24(m, 1H), 4.25(q, J=7.2Hz, 2H), 4.85-4.90(m, 1H), 6.95-7.05(m, 1H), 7.25-7.85(m, 1H).

١٠ تخليق

(2R,5S)-5-(2,3,4-trifluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

يضاف palladium-carbon (يحتوي على ماء ٥٠٪، ٠.٤٤ جم) إلى محلول من ethyl (R)-5-(2,3,4-trifluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate (٢.٢ جم) في ethyl acetate (١٣٢ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يزال palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح، ثم تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢.٢٠ جم من مركب مختزل. يضاف triethylamine (٥.٢٣ مليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (٢.٨٠ جم) إلى محلول من المركب المختزل الناتج في DMF (٣٠.٣ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤.٢ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.22 and 1.53(s, 9H), 1.18-1.48(m, 3H), 1.85-2.08(m, 2H), 2.20-2.44(m, 2H), 4.26(q, J=7.2Hz, 2H), 4.25-5.25(m, 2H), 6.90-7.05(m, 1H), 7.70-7.90(m, 1H).

تخليق

- (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,3,4-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate
يضاف lithium borohydride (٠.٨٦٣ جم) إلى محلول من (2R,5S)-5-(2,3,4-
trifluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester
٥ (٤.٢ جم) في tetrahydrofuran (٤٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند
درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثلج، ثم يستخلص مع
ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate
لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٣ جم من مركب alcohol كزيت بلون
أصفر. يضاف بالتقطيط DMSO (١.١٢ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (١.٢٦
١٠ مليلتر) في dichloromethane (٤٠ مليلتر) عند -٧٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند
نفس درجة الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف إليه بالتقطيط عند -٦٠° مئوية محلول من مركب
alcohol أعلاه (٣.٣ جم) في dichloromethane (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند
نفس درجة الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف بالتقطيط triethylamine (٨.٧٨ مليلتر) إلى
المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند -٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب
١٥ محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول
ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على
٣.٣ جم من مركب aldehyde كزيت بلون أصفر باهت. يضاف sodium hydride (زيت
٦٠٪، ٠.٤٦٠ جم) إلى محلول من trimethyl phosphonoacetate (٢.١٩ جم) في DMF
(٣٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف هذا
٢٠ المحلول إلى محلول من aldehyde أعلاه (٣.٣ جم) في DMF (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة
الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل
في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف
فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلصة بتحليل
كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٨ جم من
tert-butyl (2S,5R)-2-(2,3,4-trifluorophenyl)-5-[(E)-(2-
٢٥ methoxycarbonylvinyl)]pyrrolidine-1-carboxylate كزيت بلون أصفر.

يضاف بالتقطيع محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٩.٧٣) مليلتر) إلى محلول من tert-butyl (2S,5R)-2-(2,3,4-trifluorophenyl)-5-[(E)-(2-methoxy-carbonylvinyl)]pyrrolidine-1-carboxylate (١.٨ جم) في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٨ جم من مادة صلبة بلون أصفر. ٥

يضاف بالتقطيع diethyl cyanophosphonate (١.٢١ مليلتر) إلى محلول من المادة الصلبة ذات اللون الأصفر الناتجة (١.٨ جم)، vinylacetic acid (٠.٦٧١ مليلتر)، و triethylamine (٢.٢٢ مليلتر) في DMF (٣٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعتين. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة على التوالي مع محلول hydrochloric acid ١ عياري، ماء sodium bicarbonate مشبع، ومحلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٢ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z354[M⁺+H].

١٥

تخليق (3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one يضاف حفاز Grubbs من الجيل الثاني (٠.٢٣١ جم) إلى محلول من methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,3,4-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate (١.٢ جم) في dichloromethane (٢٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة خمس ساعات. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف triethylamine (٤ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ لمدة ٢٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٦١ جم من مركب العنوان كزيت بلون بني. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z268[M⁺+H].

٢٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.68-1.82(m, 1H), 1.87(dd, $J=6.0, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.10-2.18(m, 1H), 2.32-2.45(m, 1H), 2.90-3.10(m, 2H), 4.24-4.34(m, 1H), 5.33(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.96-6.06(m, 1H), 6.06-6.14(m, 1H), 6.56-6.65(m, 1H), 6.78-6.90(m, 1H).

تخليق (3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one

يضاف platinum oxide (٠.٠٥٩٦ جم) إلى محلول من (3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluoro phenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one (٠.٦١ جم) في methanol (٣٠.٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يزال platinum oxide من محلول التفاعل بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٤٦ جم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون بني باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.50-1.70(m, 2H), 1.74-1.90(m, 2H), 1.95-2.10(m, 2H), 2.16-2.50(m, 4H), 3.55-3.70(m, 1H), 5.28(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.60-6.70(m, 1H), 6.70-6.95 (m, 1H).

تخليق

diethyl [(3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl] phosphonate

يضاف بالتقطيع iodotrimethylsilane (٠.٣١٦ مليلتر) إلى محلول من (3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one (٠.٤٦ جم) و-N,N,N',N'-tetramethyl-ethylenediamine (٠.٨٧٧ مليلتر) في dichloromethane (١١.٥ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٠.٥٦٣ جم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٧١ جم من مركب iodine.

يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعتين محلول من مركب iodine الناتج (٠.٧١ جم) في triethyl phosphite (٤ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 406 [M⁺+H].

٥ تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one

يضاف lithium hydroxide (٠.١٧٧ جم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٠.٤٠ جم) و diethyl [(3S,8aR)-3-(2,3,4-trifluorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate (٢ جم) في tetrahydrofuran (٤ مليلتر) و ethanol (١٦ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في الظل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلصة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٥٠٦ جم من مركب العنوان كمادة صلبة عديمة اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 468 [M⁺+H].

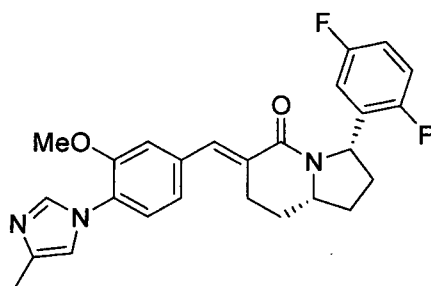
¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.64-1.82(m,2H), 1.86-1.94(m, 1H), 2.08-2.16(m, 1H), 2.26-2.44(m,2H), 2.30(s,3H), 2.70-2.83(m, 1H), 3.12-3.20(m, 1H), 3.76-3.88(m, 1H), 3.85(s,3H), 5.41(d, J=8.8Hz, 1H), 6.70-6.80(m, 1H), 6.84-6.96(m,2H), 7.02-7.12(m,2H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.76(d, J=2.4Hz, 1H).

مثال ٥٩

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one

٢٥



تخليق (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(2,5-difluorophenyl)-5-oxopentanoate إلى معلق من magnesium (٠.٥٦٩ جم) في tetrahydrofuran (٢٠ مليلتر)، يضاف بالتقطيط عند ٥٥° مئوية خلال ١٥ دقيقة 1-bromo-2,5-difluorobenzene (٢.٦٤ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف بالتقطيط هذا المحلول إلى محلول من (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (٥ جم) في tetrahydrofuran (٢٥ مليلتر) عند -٤٠° مئوية خلال ٢٠ دقيقة، ويقلب محلول التفاعل عند -٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء إلى المحلول في دفعات صغيرة عند صفر° مئوية، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. ١٠ تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٥.٧ جم من مركب العنوان كزيت عديم اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.20-1.46(m,12H),1.96-2.40(m,2H),2.95-3.20(m,2H), 4.10-5.40(m,4H),6.80-7.60(m,3H).

تخليق ethyl (R)-5-(2,5-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate يضاف بالتقطيط محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٢٥.٩ مليلتر) إلى محلول من ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(2,5-difluorophenyl)-5-oxopentanoate (٥.٧ جم) في ethyl acetate (٢٠.٧ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٦ جم من زيت بلون أصفر. يضاف بالتقطيط ماء sodium bicarbonate مشبع (٣٠ مليلتر) إلى محلول من المنتج الخام في ethyl acetate (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يخضع محلول التفاعل ٢٠

للاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٤.٢ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 254 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 2.16-2.30(m, 1H), 2.30-2.44(m, 1H), 2.98-3.12(m, 1H), 3.14-3.26(m, 1H), 4.25(q, J=7.2Hz, 2H), 4.85-4.95(m, 1H), 7.00-7.15(m, 2H), 7.70-7.80(m, 1H).

تخليق

methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]

acrylate

- ١٠ يضاف sodium borohydride (٠.٩٩ جم) إلى محلول من ethyl (R)-5-(2,5-difluoro-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate (٤٠ مليلتر) و acetic acid (١٠ مليلتر) عند ٦٠° مئوية خلال ١٥ دقيقة. يقلب محلول التفاعل عند ٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول sodium bicarbonate إلى محلول التفاعل. يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة، ويتبخر المذيب العضوي تحت ضغط مخفض. تخضع المادة المتخلفة للاستخلاص مع ethyl acetate، تغسل مع ماء sodium bicarbonate، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي. تتركز المادة المتخلفة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٣ جم من زيت بلون أصفر. يضاف triethylamine (٧.٠٦ مليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (٣.٥٥ جم) إلى محلول من الزيت الناتج في dichloromethane (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤.٢ جم من (2R,5S)-5-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester كزيت بلون أصفر.
- ٢٠ يضاف lithium borohydride (١.٠٣ جم) إلى محلول من (2R,5S)-5-(2,5-difluoro-phenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (٤.٢ جم) في

- tetrahydrofuran (٤٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٣ جم من مركب alcohol كزيت بلون أصفر. يضاف بالتقطيط DMSO (١.٢٤ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (١.٤ مليلتر) في dichloromethane (٥٠ مليلتر) عند -٧٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف إليه بالتقطيط عند -٦٠° مئوية محلول من مركب alcohol أعلاه (٣.٣ جم) في dichloromethane (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف بالتقطيط triethylamine (٩.١٢ مليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند -٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٤ جم من مركب aldehyde كزيت بلون أصفر باهت. يضاف sodium hydride (زيت ٦٠٪، ٠.٥٢٤ جم) إلى محلول من trimethyl phosphonoacetate (٢.٥٨ جم) في DMF (٣٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف هذا المحلول إلى محلول من aldehyde المحدد أعلاه (٣.٤ جم) في DMF (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٣.٧ جم من tert-butyl (2S,5R)-2-(2,5-difluoro-phenyl)-5-[(E)-(2-methoxy-carbonylvinyl)]pyrrolidine-1-carboxylate كزيت بلون أصفر.
- يضاف بالتقطيط محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) إلى محلول من ester الناتج (٣.٧ جم) في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٨ جم من مادة صلبة بلون أصفر. يضاف بالتقطيط diethyl cyanophosphonate (٢.٤٨ مليلتر) إلى محلول من المادة الصلبة ذات اللون الأصفر

الناتجة (٣.٨ جم)، vinylacetic acid (١.٣٨ مليلتر)، و triethylamine (٤.٥٦ مليلتر) في DMF (٣٧ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعتين. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة على التوالي مع محلول hydrochloric acid ١ عياري، ماء sodium bicarbonate مشبع، ومحلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤.٦ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z336[M⁺+H].

١٠ تخليق (3S,8aR)-3-(2,5-difluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one
يضاف حفاز Grubbs من الجيل الثاني (٠.٥٩٤ جم) إلى محلول من methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate (٤.٦ جم) في dichloromethane (٦٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة خمس ساعات. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف triethylamine (٨ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ لمدة ٢٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٣ جم من مركب العنوان كزيت بلون بني. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z250[M⁺+H].

٢٠ ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.68-1.83(m,1H),1.88(dd,J=6.0,12.8Hz,1H),2.06-2.20(m,1H),2.10-2.44(m,1H),2.90-3.10(m,2H),4.20-4.35(m,1H),5.36(d,J=8.8Hz,1H),6.00-6.20(m,2H),6.53-6.65(m,1H),7.80-6.90(m,1H),6.90-7.05(m,1H).

تخليق (3S,8aS)-3-(2,5-difluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one
يضاف platinum oxide (٠.١٢٧ جم) إلى محلول من (3S,8aR)-3-(2,5-difluoro-phenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one (١.٣ جم) في methanol (٦٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يزال platinum oxide في محلول التفاعل بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط

مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٢ جم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون بني باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 252 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.54-1.70(m, 2H), 1.74-1.90(m, 2H), 1.96-2.12(m, 2H), 2.12-2.50(m, 4H), 3.50-3.70(m, 1H), 5.31(d, J=9.6Hz, 1H), 6.55-6.70(m, 1H), 6.80-6.90(m, 1H), 6.90-7.05(m, 1H).

تخليق

diethyl [(3S,8aR)-3-(2,5-difluorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]

phosphonate

يضاف بالتقطيع iodotrimethylsilane (٠.٨٨٤ مليلتر) إلى محلول من (3S,8aS)-3-

N,N,N',N'-tetramethyl- و (2,5-difluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one (١.٢ جم)

ethylenediamine (٢.٤٦ مليلتر) في dichloromethane (٣٠ مليلتر) عند صفر° مئوية،

ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (١.٥٨ جم) إلى

محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠

دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم يستخلص مع ethyl

acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف

فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٨ جم من

مركب iodine.

يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعة واحدة محلول من مركب iodine الناتج (١.٨ جم) في

triethyl phosphite (٩ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت

ضغط مخفض لنحصل على ٤.١ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما

يلي.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+H].

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)

benzylidene]hexahydroindolizin-5-one

يضاف lithium hydroxide (٠.٤٤٣ جم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (١ جم) و (3S,8aR)-3-(2,5-difluoro-phenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate (٤ مليلتر) و ethanol (١٦ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في الظل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٨٥ جم من مركب العنوان كزيت عديم اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

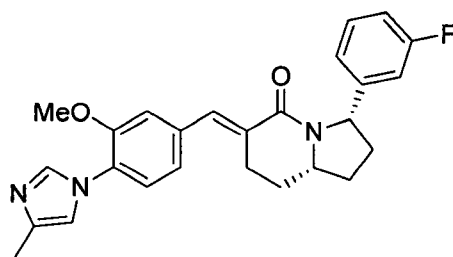
ESI-MS; m/z 450 $[M^+ + H]$.

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.64-1.94(m,3H),2.02-2.14(m,1H),2.28-2.42(m,2H),2.31(s,3H),2.70-2.84(m,1H),3.12-3.24(m,1H),3.76-3.90(m,1H),3.87(s,3H),5.44(d, J =8.8 Hz,1H),6.66-6.74(m,1H),6.84-6.94(m,1H),6.95(s,1H),6.97-7.08(m,1H),7.07(s,1H),7.08(d, J =8.0Hz,1H),7.27(d, J =8.0Hz,1H),7.73(s,1H),7.78(s,1H).

١٥ مثال ٦٠

تخليق

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



٢٠ تخليق (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(3-fluorophenyl)-5-oxopentanoate

إلى محلول من (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2- (٤ جم) في tetrahydrofuran (١٠٠ مليلتر)، يضاف بالتقطيط عند -٤٠° مئوية خلال ١٠ دقائق 3-fluorophenylmagnesium bromide (محلول ١ جزيئي جرامي في

٥ tetrahydrofuran (١٧.١ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند -٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء إلى المحلول في دفعات صغيرة عند صفر° مئوية، ثم يستخلص من محلول التفاعل مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٥.٥ جم من مركب العنوان كزيت عديم اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.24-1.36(m,3H), 1.38-1.46(s,9H), 2.00-2.50(m,2H), 2.95-3.20(m,2H), 4.15-5.20(m,4H), 6.90-7.80(m,4H).

تخليق ethyl (R)-5-(3-fluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate

١٠ يضاف بالتدقيق محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٢٥ مليلتر) إلى محلول من ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(3-fluorophenyl)-5-oxopentanoate (٥.٥ جم) في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٥ جم من زيت بلون أصفر. يضاف بالتدقيق ماء sodium bicarbonate مشبع (٣٠ مليلتر) إلى محلول من المنتج الخام في ethyl acetate (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يخضع محلول التفاعل للاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٥ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

٢٠ ESI-MS;m/z236[M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.32(t,J=7.2Hz,3H), 2.18-2.43(m,2H), 2.90-3.03(m,1H), 3.08-3.20(m,1H), 4.25(q,J=7.2Hz,2H), 4.85-4.95(m,1H), 7.10-7.20(m,1H), 7.38(dd, J=8.0,14.0Hz,1H), 7.55-7.70(m,2H).

تخليق

٢٥ (2R,5S)-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

يضاف palladium-carbon (يحتوي على ماء ٥٠٪، ٠.٥٠ جم) إلى محلول من ethyl (R)-5-(3-fluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate (٣.٥ جم) في ethyl acetate (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة أربع ساعات. يزال palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح، ثم تتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٥ جم من مركب مختزل. يضاف triethylamine (٧.٥١ مليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (٤.٤٧ جم) إلى محلول من المركب المختزل الناتج في DMF (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثليج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤.٢ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.17 and 1.42(s, 9H), 1.20-1.48(m, 3H), 1.86-2.21(m, 2H), 2.16-2.38(m, 2H), 4.10-4.40(m, 2H), 4.25-5.05(m, 2H), 6.80-7.00(m, 1H), 7.20-7.40(m, 3H).

تخليق

tert-butyl (2S,5R)-2-(3-fluorophenyl)-5-[(E)-(2-methoxycarbonylvinyl)]pyrrolidine-1-carboxylate

يضاف lithium borohydride (١.٠٣ جم) إلى محلول من (2R,5S)-5-(3-fluorophenyl) pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (٤.٢ جم) في tetrahydrofuran (٤٠ مليلتر) عند صفر مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثليج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، وتتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٧ جم من مركب alcohol كزيت بلون أصفر. يضاف بالتقطيط DMSO (١.٤٢ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (١.٦١ مليلتر) في dichloromethane (٨٠ مليلتر) عند ٧٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف إليه بالتقطيط عند ٦٠° مئوية محلول من مركب alcohol

المحدد أعلاه (٣.٧ جم) في dichloromethane (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف triethylamine (١٠.٥ مليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند -٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٨ جم من مركب aldehyde كزيت بلون أصفر باهت. يضاف sodium hydride (زيت ٦٠٪، ٠.٥٢٤ جم) إلى محلول من trimethyl phosphonoacetate (٢.٨٢ جم) في DMF (٢٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف هذا المحلول إلى محلول من aldehyde المحدد أعلاه (٣.٨ جم) في DMF (٢٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.00-1.50(m,9H),1.80-1.94(m,2H),2.08-2.20(m,1H),2.26-2.36(m,1H),3.78(s,3H),4.20-5.00(m,2H),5.95-6.15(m,1H),6.80-7.35(m,5H).

تخليق

methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate
يضاف بالتقطيع محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٣٢.١ مليلتر) إلى محلول من tert-butyl (2S,5R)-2-(3-fluorophenyl)-5-[(E)-(2-methoxycarbonylvinyl)] pyrrolidine-1-carboxylate (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٨ جم من مادة صلبة بلون أصفر. يضاف بالتقطيع diethyl cyanophosphonate (٢.٨١ مليلتر) إلى محلول من المادة الصلبة ذات اللون الأصفر الناتجة (٣.٨ جم)، vinylacetic acid (١.٥٦ مليلتر)، و triethylamine (٥.١٧ مليلتر) في DMF (٤٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعتين. يصب محلول التفاعل في ماء مثليج، ثم يستخلص مع ethyl

acetate. تغسل المادة المستخلصة على التوالي مع محلول hydrochloric acid ١ عياري، ماء sodium bicarbonate مشبع، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٢.٧ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي. ٥

ESI-MS; m/z 318 $[M^+ + H]$.

تخليق (3S,8aR)-3-(3-fluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one
يضاف حفاز Grubbs من الجيل الثاني (٠.٣٠٤ جم) إلى محلول من methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate في dichloromethane (٤٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة خمس ساعات. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف triethylamine (٤ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ لمدة ٢٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٦٠ جم من مركب العنوان كزيت بلون بني. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ١٥

ESI-MS; m/z 232 $[M^+ + H]$.

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.78-1.92(m,2H),2.04-2.14(m,1H),2.30-2.43(m,1H),2.94-3.02(m,2H),4.25-4.35(m,1H),5.12(d,J=8.8Hz,1H),5.95-6.08(m,1H),6.06-6.15(m,1H),6.75-6.85(m,1H),6.85-6.95(m,2H),7.20-7.30(m,1H).

٢٠ تخليق (3S,8aS)-3-(3-fluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one

يضاف platinum oxide (٠.٠٧٨٦ مجم) إلى محلول من (3S,8aR)-3-(3-fluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one (٠.٦٠ جم) في methanol (٣٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يزال platinum oxide في محلول التفاعل بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٥٦٠ جم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون بني باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ٢٥

ESI-MS; m/z 234 $[M^+ + H]$.

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.54-1.88(m,4H),1.94-2.10(m,2H),2.14-2.50(m,4H),3.54-3.66(m,1H),5.00(d, J =9.2Hz,1H),6.76-6.84(m,1H),6.84-6.96(m,2H),7.20-7.30(m,1H).

٥ تخليق

diethyl [(3S,8aR)-3-(3-fluorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate
يضاف بالتدريج iodotrimethylsilane (٠.٤٤٤ مليلتر) إلى محلول من (3S,8aS)-3-(3-fluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one (٠.٥٣٩ جم) و N,N,N',N'-tetramethyl- ethylenediamine (١.٢٠ مليلتر) في dichloromethane (٢٧ مليلتر) عند صفر° مئوية،
١٠ ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٠.٧٩٢ جم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٨٥ جم من مركب iodine. ١٥

يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعة واحدة محلول من مركب iodine الناتج (٠.٨٥ جم) في triethyl phosphite (١٠ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٩ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 370 $[M^+ + H]$.

٢٠

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one
يضاف lithium hydroxide (٠.٢١٧ جم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٠.٤٩ جم) و diethyl [(3S,8aR)-3-(3-fluorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate (١.٩ جم) في tetrahydrofuran (٤ مليلتر) و ethanol (١٦ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في الظل عند درجة حرارة الغرفة ٢٥

لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٧٦ جم من مركب العنوان كمادة صلبة عديمة اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ٥

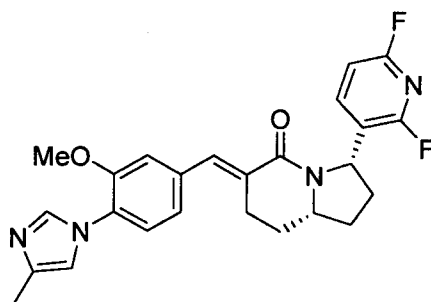
ESI-MS; m/z 432 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.70-1.90(m, 3H), 2.02-2.12(m, 1H), 2.26-2.40(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.70-2.82(m, 1H), 3.12-3.22(m, 1H), 3.76-3.90(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.22(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.84-7.00(m, 2H), 6.94(s, 1H), 6.99(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.08(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24-7.36(m, 2H), 7.72(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.77(d, J=2.4 Hz, 1H). ١٠

مثال ٦١

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one



١٥

تخليق

ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-5-oxopentanoate إلى محلول من diisopropylamine (٠.٦٥٣ مليلتر) في tetrahydrofuran (٣٠ مليلتر)، يضاف عند -٧٨° مئوية خلال خمس دقائق n-butyl lithium (محلول ١.٥٧ جزيئي جرامي في hexane، ٢.٩٧ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف بالتدريج 2,6-difluoropyridine (٠.٣٨٨ مليلتر) إلى المحلول عند -٧٨° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ثلاث ساعات. يضاف بالتدريج محلول من (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester ٢٠

١) (جم) في tetrahydrofuran (٥ مليلتر) إلى هذا المحلول عند -٧٨° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء إلى المحلول في دفعات صغيرة عند صفر° مئوية، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٢ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 1.41(s, 9H), 1.94-2.08(m, 1H), 2.28-2.40(m, 1H), 2.98-3.22(m, 2H), 4.22(q, J=7.2Hz, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 5.05-5.20(m, 1H), 6.95(dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H), 8.50(q, J=8.0Hz, 1H).

١٠ تخليق ethyl (R)-5-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate
يضاف بالتدقيق محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٦ مليلتر) إلى محلول من ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-5-oxopentanoate (١.٢ جم) في ethyl acetate (٥٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ١ جم من زيت بلون أصفر. يضاف بالتدقيق ماء sodium bicarbonate مشبع (٣٠ مليلتر) إلى محلول من المنتج الخام في ethyl acetate (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يخضع محلول التفاعل للاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 255 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 2.19-2.31(m, 1H), 2.33-2.45(m, 1H), 3.00-3.12(m, 1H), 3.14-3.28(m, 1H), 4.25(q, J=7.2Hz, 2H), 4.85(t, J=8.0Hz, 1H), 6.90(dd, J=2.8, 8.0Hz, 1H), 8.67(q, J=8.0Hz, 1H).

٢٥ تخليق

(2R,5S)-5-(2,6-difluoropyridin-3-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

يضاف palladium-carbon ١٠٪ (يحتوي على ماء ٥٠٪، ٠.١٠ جم) إلى محلول من ethyl (R)-5-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate (٠.٩٠ جم) في ethyl acetate (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات. يزال palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح، ثم تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٩ جم من مركب مختزل.

يضاف triethylamine (١.٩٣ مليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (١.١٥ جم) إلى محلول من المركب المختزل الناتج في DMF (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٦٨ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1.22\text{and}1.42(\text{s},9\text{H}), 1.28-1.40(\text{m},3\text{H}), 1.84-2.18(\text{m},2\text{H}), 2.22-2.48(\text{m},2\text{H}), 4.26(\text{q},J=7.2\text{Hz},2\text{H}), 4.20-5.40(\text{m},2\text{H}), 6.75-6.90(\text{m},1\text{H}), 8.50-8.75(\text{m},1\text{H}).$

تخليق

tert-butyl (2S,5R)-2-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-5-[(E)-(2-methoxycarbonylvinyl)]pyrrolidine-1-carboxylate

يضاف lithium aluminumhydride (٤٣.٦ مجم) إلى محلول من (2R,5S)-5-(2,6-

difluoro-pyridin-3-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (٠.٦٨ جم) في tetrahydrofuran (٣٠ مليلتر) عند -٤٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند -٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يبرد محلول التفاعل إلى -٤٠° مئوية مرة أخرى. يضاف lithium aluminum hydride (٦٦ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند -٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف على التوالي ماء

sodium hydroxide ١٥٪ (٠.١٥ مليلتر)، وماء (٠.٣٩ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة.

تزال المادة غير القابلة للذوبان في الخليط بالترشيح، ثم تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٦٣ جم من مركب alcohol كزيت بلون أصفر.

يضاف بالتقريب DMSO (٠.٣٩٩ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (٠.٤٥٥ مليلتر) في dichloromethane (٢٠ مليلتر) عند ٧٠° مئوية، ويقرب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف بالتقريب إليه محلول من مركب alcohol (٠.٧٥ جم) في dichloromethane (٥ مليلتر) عند ٦٠° مئوية، ويقرب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف بالتقريب triethylamine (٣.٩٣ مليلتر) إلى المحلول، ويقرب محلول التفاعل عند ٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٨٠ جم من مركب aldehyde كزيت بلون أصفر باهت. يضاف sodium hydride (زيت ٦٠٪، ٠.١١٣ جم) إلى محلول من trimethyl phosphonoacetate (٠.٦٠٩ جم) في DMF (٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقرب محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف هذا المحلول إلى محلول من aldehyde أعلاه (٠.٨٠ جم) في DMF (٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقرب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٨٥ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.00-1.50(m,9H),1.75-2.00(m,2H),2.10-2.25(m,1H),2.30-2.50(m,1H),3.78(s,3H),4.40-4.75(m,1H),4.85-5.20(m,1H),6.04(d,J=15.2Hz,1H),6.84(d,J=7.2Hz,1H),6.85-7.10(m,1H),7.65-7.90(m,1H).

تخليق

methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,6-difluoropyridin-3-yl)pyrrolidin-2-yl]acrylate

يضاف بالتقريب محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٦.٠٧ مليلتر) إلى محلول من tert-butyl (2S,5R)-2-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-5-[(E)-(2-

٢٠) ethyl acetate في (٠.٨٥ جم) methoxy-carbonylvinyl]]pyrrolidine-1-carboxylate (مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٨٥ جم من مادة صلبة بلون أصفر. يضاف بالتقريب diethyl cyanophosphonate (٠.٥٩٨ مليلتر) إلى محلول من المادة الصلبة ذات اللون الأصفر الناتجة (٠.٨٥ جم)، vinylacetic acid (٠.٣٣٤ مليلتر)، و triethylamine (١.١ مليلتر) في DMF (٢٠ مليلتر) عند ٥٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعتين. يصب محلول التفاعل في ماء متلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٥٨ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 337 [M⁺+H].

تخليق (3S,8aR)-3-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one يضاف حفاز Grubbs من الجيل الثاني (٠.١٤٧ جم) إلى محلول من methyl (E)-3- [(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,6-difluoropyridin-3-yl)pyrrolidin-2-yl]acrylate (٠.٥٨ جم) في dichloromethane (٢٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة خمس ساعات. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف triethylamine (٤ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ لمدة ٢٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٣١٤ جم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون بني. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 251 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.62-1.78(m, 1H), 1.86-1.94(m, 1H), 2.13-2.22(m, 1H), 2.34-2.47(m, 1H), 2.96-3.04(m, 2H), 4.25-4.35(m, 1H), 5.27(d, J=8.8Hz, 1H), 6.00-6.15(m, 2H), 6.71(dd, J=2.8, 8.0Hz, 1H), 7.39(dd, J=8.0, 17.6Hz, 1H).

تخليق (3S,8aS)-3-(2,6-difluoropyridin-3-yl)hexahydroindolizin-5-one

يضاف platinum oxide (٣٥.١ مجم) إلى محلول من (3S,8aR)-3-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one (٠.٣١٤ جم) في methanol (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يزال platinum oxide من محلول التفاعل بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٣٠ جم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون بني باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 253 $[M^+ + H]$.

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.48-1.68(m,4H), 1.75-1.90(m,1H), 2.00-2.12(m,1H), 2.16-2.52(m,4H), 3.53-3.70(m,1H), 5.21(d, J =9.2Hz,1H), 6.74(dd, J =3.2,8.0Hz,1H), 7.47(dd, J =8.0,17.6Hz,1H).

تخليق

diethyl [(3S,8aR)-3-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl] phosphonate

يضاف بالتدقيط iodotrimethylsilane (٠.٢٣ مليلتر) إلى محلول من (3S,8aS)-3-(2,6-difluoropyridin-3-yl)hexahydroindolizin-5-one (٠.٣٠ جم) و N,N,N',N'-tetramethyl-ethylenediamine (٠.٦١٧ مليلتر) في dichloromethane (١٥ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٠.٤٠٩ جم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٤٥ جم من مركب iodine.

يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعة واحدة محلول من مركب iodine الناتج (٠.٤٥ جم) في triethyl phosphite (١٠ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 389 $[M^+ + H]$.

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one
 يضاف lithium hydroxide (٠.١٠٦ جم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٠.٢٤ جم) و (3S,8aR)-3-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate (١ جم) في tetrahydrofuran (٤ مليلتر) و ethanol (١٦ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في الظل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء متلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لاميائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٤٢ جم من مركب العنوان كمادة صلبة عديمة اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

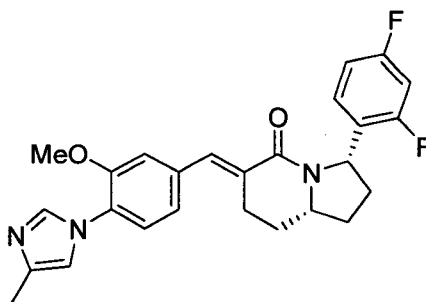
ESI-MS; m/z 451 [$M^+ + H$].

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.56-1.82(m, 2H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.24-2.48(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.70-2.84(m, 1H), 3.12-3.22(m, 1H), 3.76-3.90(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.34(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.77(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.10(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.35(m, 1H), 7.54(dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.75(s, 1H).

مثال ٦٢

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one



تخليق

ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(2,4-difluorophenyl)-5-oxopentanoate إلى معلق من magnesium (٧٣٦ مجم) في tetrahydrofuran (٢٠ مليلتر)، يضاف بالتقطيط عند ٤٥° مئوية خلال خمس دقائق 1-bromo-2,4-difluorobenzene (٣.٤٢ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف بالتقطيط هذا المحلول إلى محلول من (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (٦ جم) في tetrahydrofuran (٥٠ مليلتر) عند ٤٠° مئوية خلال ٢٠ دقيقة، ويقلب محلول التفاعل عند ٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء إلى المحلول في دفعات صغيرة عند صفر° مئوية، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٧.٥ جم من مركب العنوان كزيت عديم اللون.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.29(t,J=7.2Hz,3H),1.42(s,9H),1.95-2.10(m,1H),2.20-2.35(m,1H),2.95-3.20(m,2H),4.21(q,J=7.2Hz,2H),4.30-4.45(m,1H),5.05-5.20(m,1H),6.82-6.92(m,1H),6.92-7.02(m,1H),7.90-8.00(m,1H).

١٥ تخليق ethyl (R)-5-(2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate يضاف بالتقطيط محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٤٢.٩ مليلتر) إلى محلول من ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(2,4-difluorophenyl)-5-oxopentanoate (٨.١ جم) في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٧ جم من زيت بلون أصفر. يضاف بالتقطيط ماء sodium bicarbonate مشبع (١٠٠ مليلتر) إلى محلول من المنتج الخام في ethyl acetate (١٠٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يخضع محلول التفاعل للاستخلاص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٥.١ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z254[M⁺+H].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.32(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.15-2.29(m, 1H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.95-3.10(m, 1H), 3.10-3.25(m, 1H), 4.25(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.80-4.90(m, 1H), 6.80-6.89(m, 1H), 6.89-6.98(m, 1H), 8.04-8.12(m, 1H).

تخليق

(2R,5S)-5-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester ٥

يضاف palladium-carbon ١٠٪ (يحتوي على ماء ٥٠٪، ٨٠٠ مجم) إلى محلول من ethyl (R)-5-(2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate (٥.١ جم) في ethyl acetate (١٠٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثماني ساعات. يزال palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح، ثم تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٥ جم من مركب مختزل. ١٠

يضاف triethylamine (١٠.٧ مليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (٦.٤٢ جم) إلى محلول من المركب المختزل الناتج في DMF (٥٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٧.٤ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ١٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.20 and 1.42(s, 9H), 1.20-1.40(m, 3H), 1.84-2.10(m, 2H), 2.16-2.42(m, 2H), 4.26(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.20-5.30(m, 2H), 6.70-6.80(m, 1H), 6.80-6.95(m, 1H), 7.90-8.10(m, 1H). ٢٠

تخليق

tert-butyl (2S,5R)-2-(2,4-difluorophenyl)-5-[(E)-(2-methoxycarbonylvinyl)]

pyrrolidine-1-carboxylate

يضاف lithium borohydride (١٠.٨٢ مجم) إلى محلول من (2R,5S)-5-(2,4-difluoro-phenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (٧.٤ جم) في tetrahydrofuran (١٠٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة ٢٥

للغرفة لمدة خمس ساعات يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٦.٥ جم من مركب alcohol كزيت بلون أصفر. يضاف بالتقطيط DMSO (٢.٣٦ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (٢.٦٩ مليلتر) في dichloromethane (١٠٠ مليلتر) عند ٧٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف بالتقطيط إليه محلول من مركب alcohol المحدد أعلاه (٦.٥ جم) في dichloromethane (٢٠ مليلتر) عند ٦٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف بالتقطيط triethylamine (٢٣.٢ مليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند ٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٦.٥ جم من مركب aldehyde كزيت بلون أصفر باهت. يضاف sodium hydride (زيت ٦٠٪، ٠.٩٢ جم) إلى محلول من trimethyl phosphonoacetate (٤.٩٥ جم) في DMF (٥٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف هذا المحلول إلى محلول من aldehyde أعلاه (٦.٥ جم) في DMF (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤.٧٤ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.10-1.50(m,9H),1.78-1.92(m,2H),2.06-2.22(m,1H),2.28-2.40(m,1H),3.78(s,3H),4.40-4.70(m,1H),4.90-5.30(m,1H),5.95-6.15(m,1H),6.78(t, J=9.6Hz,1H),6.87(t,J=8.4Hz,1H),6.95-7.10(m,1H),7.15-7.30(m,1H).

تخليق

methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-2-yl] acrylate ٢٥

يضاف بالتقطيع محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) إلى محلول من tert-butyl (2S,5R)-2-(2,4-difluorophenyl)-5-[(E)-(2-methoxy-carbonylvinyl)]pyrrolidine-1-carboxylate (٢٠ مليلتر) في ethyl acetate (٢٠٨ جم) في (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢.٥ جم من مادة صلبة بلون أصفر. يضاف بالتقطيع diethyl cyanophosphonate (١.٩٧ مليلتر) إلى محلول من المادة الصلبة ذات اللون الأصفر الناتجة (٢.٥ جم)، vinylacetic acid (١.١ مليلتر)، و triethylamine (٣.٦٣ مليلتر) في DMF (٤٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعتين. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة على التوالي مع محلول hydrochloric acid ١ عياري، ماء sodium bicarbonate مشبع، ومحلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامتصاصي وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٩ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z336[M⁺+H]. ١٥

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.66-3.20(m,6H),3.76and 3.80(s,3H),4.20-5.40(m,4H), 5.80-6.00(m,1H),6.09(d,J=15.6Hz,1H),6.70-7.30(m,4H).

تخليق (3S,8aR)-3-(2,4-difluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one
يضاف حفاز Grubbs من الجيل الثاني (٤٨١ مجم) إلى محلول من methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate (١.٩ جم) في dichloromethane (٥٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة خمس ساعات. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف triethylamine (٤ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقرب بعدئذ لمدة ٢٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٨٥ جم من مركب العنوان كزيت بلون بني. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z250[M⁺+H]. ٢٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.68-1.84(m, 1H), 1.86(dd, $J=6.4, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.06-2.18(m, 1H), 2.30-2.42(m, 1H), 2.90-3.08(m, 2H), 4.20-4.34(m, 1H), 5.34(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.98-6.14(m, 2H), 6.70-6.90(m, 3H).

تخليق (3S,8aS)-3-(2,4-difluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one

٥ يضاف platinum oxide (٩٥ مجم) إلى محلول من (3S,8aR)-3-(2,4-difluorophenyl)- 2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one (٠.٨٥ جم) في methanol (٤٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يزال platinum oxide في محلول التفاعل بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٧٢ جم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون بني باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 252 [$M^+ + H$].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.52-1.68(m, 2H), 1.74-1.90(m, 2H), 1.96-2.10(m, 2H), 2.14-2.52(m, 4H), 3.50-3.65(m, 1H), 5.30(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.70-6.90(m, 2H), 6.91(dd, $J=8.8, 14.4\text{Hz}$, 1H).

تخليق

diethyl [(3S,8aR)-3-(2,4-difluorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]

phosphonate

٢٠ يضاف بالتقريب iodotrimethylsilane (٠.٥٥١ مليلتر) إلى محلول من (3S,8aS)-3-(2,4-difluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one (٠.٧٢ جم) و N,N,N',N' -tetramethyl- ethylenediamine (١.٤٨ مليلتر) في dichloromethane (٣٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٠.٩٨٢ جم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع hydrochloric acid ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٣ جم من مركب iodine.

يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعة واحدة محلول من مركب iodine الناتج (١.٣ جم) في triethyl phosphite (٢٣.٢ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٨ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+H].

٥

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one

يضاف lithium hydroxide (٤٠٦ مجم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٥٥٠ مجم) و (3S,8aR)-3-diethyl [(3S,8aR)-3-(2,4-difluorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate (١.٨ جم) في tetrahydrofuran (٥ مليلتر) و ethanol (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في الظل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٧٦ جم من مركب العنوان كمادة صلبة عديمة اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

١٥

ESI-MS; m/z 450 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.60-1.83(m,2H), 1.84-1.93(m,1H), 2.04-2.13(m,1H), 2.28-2.40(m,2H), 2.30(s,3H), 2.70-2.83(m,1H), 3.12-3.20(m,1H), 3.76-3.88(m,1H), 3.86(s,3H), 5.42(d,J=8.8Hz,1H), 6.74-6.88(m,2H), 6.94(s,1H), 6.90-7.04(m,1H), 7.06(s,1H), 7.09(d,J=8.0Hz,1H), 7.26(d,J=8.0Hz,1H), 7.72(s,1H), 7.77(d,J=2.4Hz,1H).

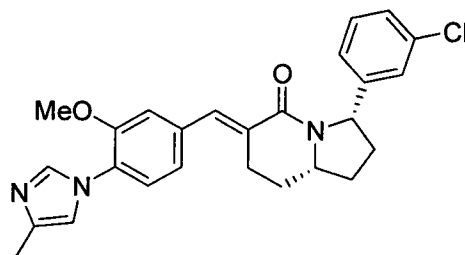
٢٠

مثال ٦٣

تخليق

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

٢٥



تخليق ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(3-chlorophenyl)-5-oxopentanoate إلى محلول من 2-ethyl ester من (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (٢ جم) في tetrahydrofuran (١٠٠ مليلتر)، يضاف بالتدريج عند -٤٠° مئوية خلال ٢٠ دقيقة 3-chlorophenylmagnesium bromide (محلول ٠.٥ جزئي جرمي في tetrahydrofuran؛ ١٧.١ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند -٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء إلى المحلول في دفعات صغيرة عند صفر° مئوية، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلصة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٢.٥ جم من مركب العنوان كزيت عديم اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.28(t, J=7.2Hz, 3H), 1.42(s, 9H), 2.00-2.20(m, 1H), 2.20-2.40(m, 1H), 2.95-3.20(m, 2H), 4.21(d, J=7.2Hz, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 5.20-5.30(m, 1H), 7.41(t, J=8.0Hz, 1H), 7.54(d, J=8.0Hz, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 7.92(t, J=2.0 Hz, 1H).

تخليق ethyl (R)-5-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate يضاف بالتدريج محلول من ٤ hydrochloric acid عياري في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) إلى محلول من ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(3-chlorophenyl)-5-oxopentanoate (٢.٥ جم) في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يتركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢ جم من زيت بلون أصفر. يضاف بالتدريج ماء sodium bicarbonate مشبع (١٠٠ مليلتر) إلى محلول من المنتج الخام في ethyl acetate (١٠٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يخضع محلول التفاعل للاستخلاص

مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٥ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 252 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 2.15-2.45(m, 2H), 2.90-3.05(m, 1H), 3.05-3.20(m, 1H), 4.25(q, J=7.2Hz, 2H), 4.85-4.95(m, 1H), 7.35(t, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.74(td, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 7.90(t, J=1.6Hz, 1H).

تخليق

(2R,5S)-5-(3-chlorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

يضاف sodium borohydride (٠.٤٥١ جم) إلى محلول من (R)-5-(3-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate (١.٥ جم) في methanol (٤٠ ملليلتر) و acetic acid (١٠ ملليلتر) عند -٤٥° مئوية خلال خمس دقائق. يقلب محلول التفاعل عند -٤٥° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ثلاث ساعات. يضاف محلول disodium hydrogen phosphate إلى محلول التفاعل. يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة، ويتبخّر المذيب العضوي تحت ضغط مخفض. تخضع المادة المتخلفة للاستخلاص مع dichloromethane، وتجفف المادة المتخلفة فوق magnesium sulfate لامائي. تركز المادة المستخلصة لنحصل على ١.٤ جم من مركب مختزل. يضاف triethylamine (٣.٢١ ملليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (١.٦١ جم) إلى محلول من المركب المختزل (١.٤ جم) في dichloromethane (٢٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٧ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.17 and 1.42(s, 9H), 1.20-1.44(m, 3H), 1.80-2.14(m, 2H), 2.14-2.38(m, 2H), 4.10-5.20(m, 4H), 7.12-7.28(m, 2H), 7.38-7.50(m, 1H), 7.54-7.61(m, 1H).

تخليق

tert-butyl (2S,5R)-2-(3-chlorophenyl)-5-[(E)-(2-methoxycarbonylvinyl)]

pyrrolidine-1-carboxylate

يضاف lithium borohydride (٣٩٤ مجم) إلى محلول من (2R,5S)-5-(3-

chlorophenyl) pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

(جم) في tetrahydrofuran (٣٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة

١٠ حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl

acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate

لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٦ جم من مركب alcohol كزيت بلون

أصفر. يضاف بالتقطيط DMSO (٠.٦١٩ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (٠.٦٦

مليلتر) في dichloromethane (٤٠ مليلتر) عند -٧٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند

١٥ نفس درجة الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف إليه بالتقطيط عند -٦٠° مئوية محلول من مركب

alcohol المحدد أعلاه (١.٦ جم) في dichloromethane (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل

عند نفس درجة الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف triethylamine (٥.٧٢ مليلتر) إلى المحلول،

ويقلب محلول التفاعل عند -٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب محلول التفاعل

في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف

٢٠ فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٦ جم من

مركب aldehyde كزيت بلون أصفر باهت. يضاف sodium hydride (زيت ٦٠٪، ٠.٣٠٩

جم) إلى محلول من trimethyl phosphonoacetate (١.٤ جم) في DMF (٢٠ مليلتر) عند

درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف هذا المحلول إلى محلول من

aldehyde أعلاه (١.٦ جم) في DMF (١٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول

٢٥ التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص

مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium

sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي

عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٣٤ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+Na].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.00-1.50(m, 9H), 1.60-1.95(m, 2H), 2.05-2.45(m, 2H), 3.73 and 3.78(s, 3H), 4.30-5.10(m, 2H), 5.95-6.15(m, 1H), 6.90-7.10(m, 1H), 7.13(d, J=7.6Hz, 1H), 7.15-7.30(m, 3H).

تخليق

methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(3-chlorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate
يضاف بالتقسيط محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (١٠ مليلتر)
إلى محلول من tert-butyl (2S,5R)-2-(3-chlorophenyl)-5-[(E)-(2-methoxy-carbonyl-
vinyl)]pyrrolidine-1-carboxylate (١.٣٤ جم) في ethyl acetate (٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ١ جم من مادة صلبة بلون أصفر. يضاف بالتقسيط diethyl cyanophosphonate (٢.٢٩ مليلتر) إلى محلول من المادة الصلبة ذات اللون الأصفر الناتجة (١ جم)، vinylacetic acid (١.٢٧ مليلتر)، و triethylamine (٤.٢٢ مليلتر) في DMF (٣٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعتين. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة على التوالي مع محلول hydrochloric acid ١ عياري، ماء sodium bicarbonate مشبع، ومحلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٧٢ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 334 [M⁺+H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.20-3.20(m, 6H), 3.76 and 3.80(s, 3H), 4.22-4.36(m, 1H), 4.54-5.22(m, 3H), 5.78-6.00(m, 1H), 6.00-6.16(m, 1H), 6.90-7.40(m, 5H).

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

يضاف حفاز Grubbs من الجيل الثاني (٠.٤٥ جم) إلى محلول من methyl (E)-3- [(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(3-chlorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate (٠.٧٢ جم) في dichloromethane (٤٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة ثلاث ساعات. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف triethylamine (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ لمدة ٢٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٣٦ جم من مركب العنوان كزيت بلون بني. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 248 [$M^+ + H$].

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.76-1.92(m, 2H), 2.02-2.14(m, 1H), 2.29-2.42(m, 1H), 2.94-3.02(m, 2H), 4.24-4.34(m, 1H), 5.09(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.96-6.06(m, 1H), 6.06-6.14(m, 1H), 6.98(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.17(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.21(d, $J=7.2$ Hz, 1H).

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

يضاف platinum oxide (٤٢.٤ مجم) إلى محلول من (3S,8aR)-3-(3-chlorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one (٠.٣٦ جم) في methanol (٣٠ مليلتر)، ويقرب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يزال platinum oxide في محلول التفاعل بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٣٢ جم من مركب العنوان كمادة صلبة بلون أصفر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 250 [$M^+ + H$].

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.55-1.90(m, 4H), 1.95-2.10(m, 2H), 2.15-2.50(m, 4H), 3.55-3.68(m, 1H), 5.08(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.99-7.04(m, 1H), 7.08-7.11(m, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.22(t, $J=8.0$ Hz, 1H).

٢٥ تخليق

diethyl [(3S,8aR)-3-(3-chlorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate

يضاف بالتتقيط iodotrimethylsilane (٠.٢٤٤ مليلتر) إلى محلول من (3S,8aS)-3-(3-chlorophenyl)hexahydroindolizin-5-one (٠.٣٢ جم) و-N,N,N',N'-tetramethylethylene-diamine (٠.٦٥٧ مليلتر) في dichloromethane (٢٠ مليلتر) عند ٥ صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٠.٤٣٥ جم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع ١ hydrochloric acid عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٥٠ جم من مركب iodine.

١٠ يقرب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعتين محلول من مركب iodine الناتج (٠.٥٠ جم) في triethyl phosphite (٦ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٥٢ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z386[M⁺+H].

١٥ تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(3-chlorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one
يضاف lithium hydroxide (٠.١٤٢ جم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٠.٢٨ جم) و-diethyl [(3S,8aR)-3-(3-chloro-phenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate (٠.٥٢ جم) في tetrahydrofuran (١ مليلتر) و ethanol (٤ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في الظل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٤٣٨ جم من مركب العنوان كمادة صلبة عديمة اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

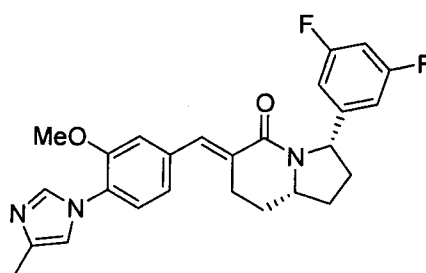
ESI-MS;m/z448[M⁺+H].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.70-1.90(m,3H),2.02-2.14(m,1H),2.25-2.40(m,2H),2.30(s,3H),2.70-2.83(m,1H),3.10-3.20(m,1H),3.75-3.90(m,1H),3.85(s,3H),5.19(d,J=8.8 Hz,1H),6.92-6.96(m,1H),7.02-7.12(m,3H),7.13-7.29(m,4H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.76(d,J=2.0Hz,1H).

٥ مثال ٦٤

تخليق

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



١٠ تخليق

ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(3,5-difluorophenyl)-5-oxopentanoate إلى محلول من 2- (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (٣ جم) في tetrahydrofuran (٧٠ مليلتر)، يضاف بالتدريج عند -٤٠° مئوية خلال ١٠ دقائق 3,5-difluorophenylmagnesium bromide (محلول ٠.٥ جزيئي جرامي في tetrahydrofuran؛ ٢٥.٧ مليلتر)، ويقرب محلول التفاعل عند -٤٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء إلى المحلول في دفعات صغيرة عند صفر° مئوية، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلصة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٣ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.20-1.42(m,3H),1.42(s,9H),1.95-2.50(m,2H),2.90-3.20(m,2H),4.22(q,J=7.2Hz,2H),4.10-5.30(m,2H),6.90-7.06(m,1H),7.40-7.50(m,2H).

تخليق ethyl (R)-5-(3,5-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate

يضاف بالتقطيط محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) إلى محلول من ethyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-5-(3,5-difluorophenyl)-5-oxopentanoate (٣ جم) في ethyl acetate (٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢ جم من زيت بلون أصفر. يضاف بالتقطيط ماء sodium bicarbonate مشبع (٥٠ مليلتر) إلى محلول من المنتج الخام في ethyl acetate (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢ جم من مركب العنوان كزيت بلون أحمر باهت. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ١٠

ESI-MS; m/z 254 [$M^+ + H$].

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.32(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.22-2.44(m, 2H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.05-3.16(m, 1H), 4.25(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.86-4.98(m, 1H), 6.85-6.95(m, 1H), 7.35-7.45(m, 2H).

١٥ تخليق

(2R,5S)-5-(3,5-difluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

يضاف palladium-carbon ١٠٪ (يحتوي على ماء ٥٠٪، ٠.٤٤١ جم) إلى محلول من ethyl (R)-5-(3,5-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate (٢ جم) في ethyl acetate (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة أربع ساعات. يزال palladium-carbon في محلول التفاعل بالترشيح، ثم تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢ جم من مركب مختزل كزيت بلون أصفر. ٢٠

يضاف triethylamine (٢.٩٣ مليلتر) و di-tert-butyl dicarbonate (٣.٠٧ جم) إلى محلول من المركب المختزل الناتج في DMF (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي ٢٥

هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٢.٧ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1.20\text{ and }1.42(\text{s}, 9\text{H}), 1.16-1.50(\text{m}, 3\text{H}), 1.84-2.12(\text{m}, 2\text{H}), 2.16-2.40(\text{m}, 2\text{H}), 4.28(\text{q}, J=7.2\text{Hz}, 2\text{H}), 4.20-5.00(\text{m}, 2\text{H}), 6.60-6.72(\text{m}, 1\text{H}), 7.06-7.24(\text{m}, 2\text{H}).$

٥

تخليق

tert-butyl (2S,5R)-2-(3,5-difluorophenyl)-5-((E)-2-methoxycarbonylvinyl)pyrrolidine-1-carboxylate

يضاف lithium borohydride (٠.٦٨٧ جم) إلى محلول من (2R,5S)-5-(3,5-

difluorophenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester ١٠

(٢.٧ جم) في tetrahydrofuran (٣٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند

درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع

ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate

لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢.٧ جم من مركب alcohol كزيت بلون

أصفر. يضاف بالتقطيط DMSO (١.١٤ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (١.٣٩ ١٥

مليلتر) في dichloromethane (٤٠ مليلتر) عند -٧٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند

نفس درجة الحرارة لمدة ثلاث دقائق. يضاف إليه بالتقطيط عند -٦٠° مئوية محلول من مركب

alcohol أعلاه (٢.٧ جم) في dichloromethane (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند

نفس درجة الحرارة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف بالتقطيط triethylamine (١١.٣ مليلتر) إلى

المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند -٦٠° مئوية إلى صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يصب ٢٠

محلول التفاعل في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول

ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على

٢.٧ جم من مركب aldehyde كزيت بلون أصفر باهت. يضاف sodium hydride (زيت

٦٠٪، ٠.٥٢١ جم) إلى محلول من trimethyl phosphonoacetate (٢.٣٧ جم) في DMF

(٢٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف هذا ٢٥

المحلول إلى محلول من aldehyde أعلاه (٢.٧ جم) في DMF (١٠ مليلتر) عند درجة حرارة

الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل

في ماء، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٢.٤ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.10-1.60(m,9H), 1.75-1.95(m,2H), 2.05-2.20(m, 1H), 2.25-2.40(m,1H), 3.78(s,3H), 4.40-5.10(m,2H), 5.96-6.14(m, 1H), 6.62-6.72(m, 1H), 6.72-6.82(m,2H), 6.90-7.06(m, 1H).

تخليق

methyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(3,5-difluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]

acrylate

يضاف بالتقطيط محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٣٠ مليلتر)

إلى محلول من (2S,5R)-2-(3,5-difluorophenyl)-5-((E)-2-tert-butyl

methoxycarbonylvinyl) pyrrolidine-1-carboxylate (١.٢ جم) في ethyl acetate (٥

مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يركز

محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ١ جم من مادة صلبة بلون أصفر. يضاف

بالتقطيط diethyl cyanophosphonate (٢.٠٥ مليلتر) إلى محلول من المادة الصلبة ذات

اللون الأصفر الناتجة (١ جم)، vinylacetic acid (١.١٤ مليلتر)، و triethylamine (٣.٧٨

مليلتر) في DMF (٣٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة

الحرارة لمدة ساعة واحدة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع ethyl

acetate. تغسل المادة المستخلصة على التوالي مع محلول hydrochloric acid ١ عياري، ماء

sodium bicarbonate مشبع، ومحلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي

وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica

(نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٧٨ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر.

تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 336 [$M^+ + H$].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.20-3.16(m,6H), 3.76 and 3.80(s,3H), 4.56-5.24(m,4H),

5.78-6.00(m, 1H), 6.00-6.14(m, 1H), 6.60-6.86(m,3H), 6.90-7.10(m, 1H).

تخليق (3S,8aR)-3-(3,5-difluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one
 يضاف حفاز Grubbs من الجيل الثاني (٠.٤٨٧ جم) إلى محلول من methyl (E)-3-
 [(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(3,5-difluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate (٠.٧٨ جم)
 في dichloromethane (٧٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في
 جو nitrogen لمدة ثلاث ساعات. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف
 triethylamine (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ لمدة ٢٠ دقيقة. يركز
 محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي
 هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٤٤ جم من مركب العنوان كزيت
 بلون بني. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 250 [$M^+ + H$]. ١٠

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.76-1.90(m, 2H), 2.03-2.16(m, 1H), 2.28-2.44(m, 1H), 2.90-
 3.06(m, 2H), 4.24-4.34(m, 1H), 5.08(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.98-6.06(m, 1H), 6.06-6.14(m,
 1H), 6.58-6.68(m, 3H).

تخليق (3S,8aS)-3-(3,5-difluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one
 يضاف platinum oxide (٢٠ مجم) إلى محلول من (3S,8aR)-3-(3,5-difluorophenyl)-
 2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-3-one (٠.١٧ جم) في methanol (٢٥ مليلتر)، ويقلب
 محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ونصف. يزال
 platinum oxide في محلول التفاعل بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض.
 تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl
 acetate) لنحصل على ٠.١٦٧ جم من مركب العنوان كزيت بلون أصفر. تكون القيم المميزة
 للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 252 [$M^+ + H$].

^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.52-1.90(m, 4H), 1.96-2.12(m, 2H), 2.14-2.50(m, 4H), 3.53-
 3.65(m, 1H), 5.05(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.55-6.70(m, 3H).

تخليق ٢٥

diethyl [(3S,8aR)-3-(3,5-difluorophenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]
 phosphonate

يضاف بالتتقيط iodotrimethylsilane (٠.١٢٨ مليلتر) إلى محلول من (3S,8aS)-3-
 N,N,N',N'-tetramethyl- (٠.١٦٧ جم) و (3,5-difluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one
 ethylenediamine (٠.٣٤١ مليلتر) في dichloromethane (٢٠ مليلتر) عند صفر° مئوية،
 ٥ ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٠.٢٢٨ جم) إلى
 محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٤٠
 دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium thiosulfate مثلج، ثم يستخلص مع ethyl
 acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate
 لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٢٥ جم من مركب iodine.
 ١٠ يقلب عند ١٣٠° مئوية لمدة ساعتين محلول من مركب iodine الناتج (٠.٢٥ جم) في
 triethyl phosphite (٦.٢٥ مليلتر). يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت
 ضغط مخفض لنحصل على ٠.٤٠ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما
 يلي.

ESI-MS;m/z388[M⁺+H].

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)
 ١٥ benzyldene]hexahydroindolizin-5-one
 يضاف lithium hydroxide (٥٦.٨ مجم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-
 diethyl [(3S,8aR)-3-(3,5- methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٠.١٢ جم) و
 difluoro-phenyl)-5-oxooctahydroindolizin-6-yl]phosphonate (٠.٢٥ جم) في
 ٢٠ tetrahydrofuran (١ مليلتر) و ethanol (٤ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في الظل عند
 درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يصب محلول التفاعل في ماء مثلج، ثم يستخلص مع
 ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate
 لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي
 هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٠.٢٢ جم من مركب العنوان كزيت
 ٢٥ عديم اللون. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

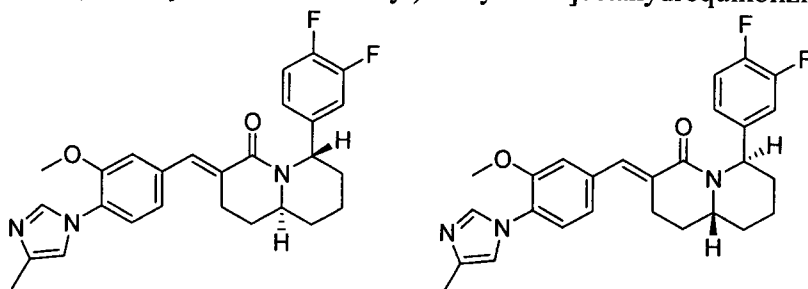
ESI-MS;m/z450[M⁺+H].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.70-1.90(m,3H),2.04-2.14(m,1H),2.26-2.40(m,2H),2.30(s,3H),2.68-2.82(m,1H),3.12-3.22(m,1H),3.76-3.90(m,1H),3.86(s,3H),5.17(d,J=9.2 Hz,1H),6.62-6.76(m,3H),6.94(s,1H),7.06(s,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),7.26(d,J=8.0 Hz,1H),7.72(d,J=1.2Hz,1H),7.76(d,J=2.0Hz,1H).

المثالان ٦٥ و ٦٦

تخليق

(E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one



١٠

تخليق 1-(4-bromobutyryl)-2-(3,4-difluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one

إلى معلق من magnesium (١.٣٨ جم) وكمية صغيرة من جزء iodine في diethyl ether لامائي (٧٠ مليلتر)، يضاف بالتقطيط 1-bromo-3,4-difluorobenzene (١٠ جم) في جو nitrogen أثناء التسخين مع إعادة تكثيف البخار. عندما يبدأ التفاعل، يزال وعاء التفاعل من حمام الزيت. يضاف بالتقطيط 1-bromo-3,4-difluorobenzene المتبقي بحيث يخضع خليط التفاعل لتكثيف بخار معتدل، ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف محلول من 4-methoxypyridine (٦.٨ مليلتر) في THF (٥٠ مليلتر) إلى خليط التفاعل. يضاف بالتقطيط إلى خليط التفاعل، عند ٢٥° مئوية خلال ١٥ دقيقة 4-bromobutyryl chloride (٦ مليلتر)، ويقلب إضافيا خليط التفاعل لمدة ساعة واحدة. يضاف hydrochloric acid مائي ٥ عياري (٣٠ مليلتر) إلى خليط التفاعل، ويقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة

١٥

٢٠

المتخلقة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب تصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١١.١ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 2.22-2.32(m,2H), 2.68-2.88(m,3H), 3.08-3.18(m,1H), 3.51-3.55(m,2H), 5.48(d, J=8.4Hz, 1H), 6.00(brs, 1H), 6.90-7.15(m,2H), 7.70(brs, 1H).

٥ تخليق (6S*,9aS*)-4-(3,4-difluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione

نحصل على ٥.٤٦ جم من مركب العنوان من (4-bromobutryl)-2-(3,4-difluoro-phenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one (١١.١ جم) بطريقة مشابهة كما في المثالين ١٣ و ١٤. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.58-1.67(m,1H), 1.70-1.80(m,1H), 1.86-1.94(m,1H), 1.94-2.04(m,1H), 2.35-2.41(m,1H), 2.45-2.57(m,3H), 2.80(dd, J=15.2Hz, 7.2Hz, 1H), 2.93-2.99(m,1H), 3.50-3.57(m,1H), 6.50(d, J=7.2Hz, 1H), 6.96-7.00(m,1H), 7.07-7.13(m,1H).

تخليق (6S*,9aS*)-6-(3,4-difluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

١٥ نحصل على ٢.١١ جم من مركب العنوان من (6S*,9aS*)-4-(3,4-difluoro-phenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione (٣ جم) بطريقة مشابهة كما في المثالين ١٣ و ١٤. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.38-2.00(m,8H), 2.28-2.35(m,1H), 2.42-2.60(m,2H), 3.24-3.32(m,1H), 6.06(brd, J=4.4Hz, 1H), 6.89-6.94(m,1H), 6.97-7.03(m,1H), 7.08-7.16(m,1H).

٢٠ تخليق

(E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one

٢٥ نحصل على ٢.٥٩ جم من خليط racemate من مركب العنوان من (6S*,9aS*)-6-(3,4-difluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٢.١١ جم) بطريقة مشابهة كما في المثالين

٢١ و ٢٢. تتفصل racemate بواسطة AD-H CHIRALPAKTM مصنع بواسطة

Ltd. Daicel Chemical Industries (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane =

٤٥:٥٥؛ معدل التدفق: ١٠ ملليتر / الدقيقة) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٤ دقيقة (٨٣٥ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٩ دقيقة (٨٢٣ مجم).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٤ دقيقة (مثال ٦٥) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.54-1.79(m,4H), 1.90-2.05(m,3H), 2.31(s,3H), 2.33-2.40(m,1H), 2.68-2.76(m,1H), 2.87-2.95(m,1H), 3.41-3.48(m,1H), 3.88(s,3H), 6.17(brd, J=4.4Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.98-7.28(m, 6H), 7.30(d, J=1.2Hz, 1H), 7.84(s, 1H).
تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٩ دقيقة (مثال ٦٦) كما

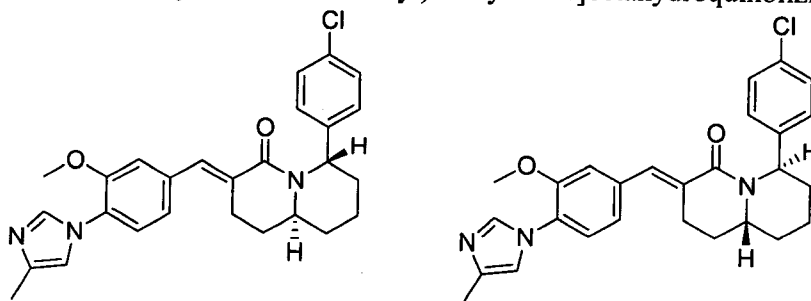
يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.54-1.79(m,4H), 1.90-2.05(m,3H), 2.31(s,3H), 2.33-2.40(m,1H), 2.68-2.76(m,1H), 2.87-2.95(m,1H), 3.41-3.48(m,1H), 3.88(s,3H), 6.17(brd, J=4.4Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.98-7.28(m, 6H), 7.30(d, J=1.2Hz, 1H), 7.84(s, 1H).

المثالان ٦٧ و ٦٨

١٥ تخليق

(E)-(6S,9aS)-6-(4-chlorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one



٢٠ تخليق (6S*,9aS*)-6-(4-chlorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

نحصل على (6S*,9aS*)-4-(4-chlorophenyl)hexahydroquinolizin-2,6-dione (١٥.٨ جم) من 4-methoxypyridine (١٤.٢ ملليتر) بطريقة مشابهة كما في المثالين ١٣ و ١٤.

نحصل على ٢.٢٦ جم من مركب العنوان من ٣ جم من المركب الناتج بطريقة مشابهة كما في المثالين ١٣ و ١٤. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1.22-1.98(\text{m}, 9\text{H}), 2.32-2.60(\text{m}, 3\text{H}), 3.34-3.31(\text{m}, 1\text{H}), 6.09(\text{brd}, J=4.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.12-7.16(\text{m}, 2\text{H}), 7.29-7.32(\text{m}, 2\text{H}).$

٥ تخليق

(E)-(6S,9aS)-6-(4-chlorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one (6S*,9aS*)-6-(4-chlorophenyl)octahydroquinolizin-4-one racemate من مركب العنوان من ٣.١ جم من خليط من (٢.٢٦ جم) بطريقة مشابهة كما في المثالين ٢١ و ٢٢. تنفصل racemate بواسطة AD-H $\text{CHIRALPAK}^{\text{TM}}$ مصنع بواسطة Ltd. Daicel Chemical Industries (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane = ٥٠:٥٠؛ معدل التدفق: ١٠ ملليلتر / الدقيقة) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٥ دقيقة (١.٠٢ جم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٢ دقيقة (١.١٣ جم).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٥ دقيقة (مثال ٦٧) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1.54-1.79(\text{m}, 4\text{H}), 1.84-2.04(\text{m}, 3\text{H}), 2.31(\text{s}, 3\text{H}), 2.37-2.44(\text{m}, 1\text{H}), 2.67-2.76(\text{m}, 1\text{H}), 2.86-2.94(\text{m}, 1\text{H}), 3.40-3.46(\text{m}, 1\text{H}), 3.87(\text{s}, 3\text{H}), 6.19(\text{brd}, J=4\text{Hz}, 1\text{H}), 6.94(\text{s}, 1\text{H}), 7.01-7.04(\text{m}, 2\text{H}), 7.19-7.34(\text{m}, 4\text{H}), 7.72(\text{d}, J=1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.83(\text{s}, 1\text{H}).$

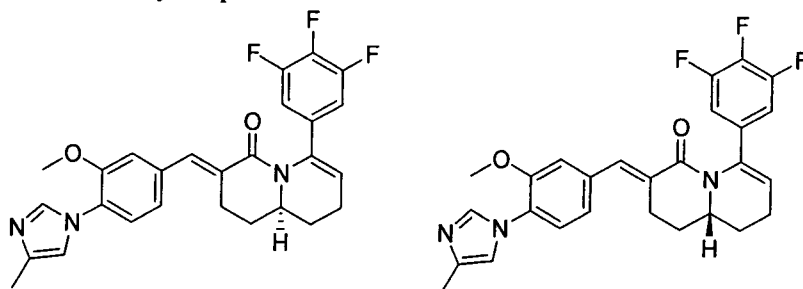
تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٢ دقيقة (مثال ٦٨) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1.54-1.79(\text{m}, 4\text{H}), 1.84-2.04(\text{m}, 3\text{H}), 2.31(\text{s}, 3\text{H}), 2.37-2.44(\text{m}, 1\text{H}), 2.67-2.76(\text{m}, 1\text{H}), 2.86-2.94(\text{m}, 1\text{H}), 3.40-3.46(\text{m}, 1\text{H}), 3.87(\text{s}, 3\text{H}), 6.19(\text{brd}, J=4\text{Hz}, 1\text{H}), 6.94(\text{s}, 1\text{H}), 7.01-7.04(\text{m}, 2\text{H}), 7.19-7.34(\text{m}, 4\text{H}), 7.72(\text{d}, J=1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.83(\text{s}, 1\text{H}).$

المثالان ٦٩ و ٧٠

تخليق

(E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one and (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one



تخليق (S*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one

يبرد إلى صفر° مئوية محلول من (6S*,9aS*)-8-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٣.٥٧ جم) في THF (٣٠ مليلتر). يضاف triethylamine (٣.٢ مليلتر) و methanesulfonyl chloride (١.٣ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف potassium tert-butoxide (٣.٩ جم) و THF (٦٠ مليلتر) إلى خليط التفاعل، ويسخن خليط التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٨٠ دقيقة ويترك ليبرد. بعدئذ، يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب تصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٦٥ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.60-1.68(m,1H),1.76-2.00(m,4H),2.22-2.38(m,4H),2.47-2.55(m,1H),3.62-3.69(m,1H),5.15(t,J=4Hz,1H),6.80-6.84(m,2H).

تخليق

(E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one and (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one

٥ نحصل على ١.١ جم من خليط racemate من مركب العنوان من (S*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one بطريقة مشابهة كما في المثالين ٢١ و ٢٢. تنفصل racemate بواسطة AD-H CHIRALPAKTM مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane: ethanol = ٥٠:٥٠؛ معدل التدفق: ١.٠ ملليتر / الدقيقة) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨ دقيقة (٢٠٢ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٥ دقيقة (٢١٦ مجم).

١٠ تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨ دقيقة (مثال ٦٩) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.55-1.65(m, 1H), 1.71-1.82(m, 2H), 2.06-2.13(m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42(m, 2H), 2.63-2.73(m, 1H), 3.03-3.10(m, 1H), 3.74-3.82(m, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.54(t, J=3.6Hz, 1H), 6.84-7.03(m, 5H), 7.26(d, J=8Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.72 (s, J=1.2Hz, 1H).

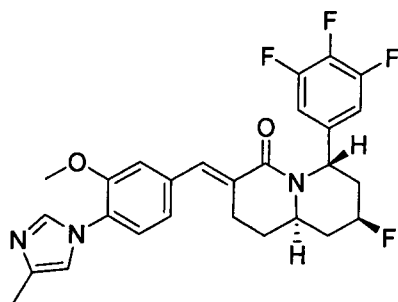
تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٥ دقيقة (مثال ٧٠) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.55-1.65(m, 1H), 1.71-1.82(m, 2H), 2.06-2.13(m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42(m, 2H), 2.63-2.73(m, 1H), 3.03-3.10(m, 1H), 3.74-3.82(m, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.54(t, J=3.6Hz, 1H), 6.84-7.03(m, 5H), 7.26(d, J=8Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.72(s, J=1.2Hz, 1H).

مثال ٧١

٢٥ تخليق

(E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one



تخليق 1-(4-bromobutyryl)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one
 نحصل على ١.٠٢ جم من مركب العنوان من 4-methoxypyridine (١.٥٢ مليلتر)،
 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide (محلول ٠.٣ جزئي جرامي في THF، ٥٠
 مليلتر)، و 4-bromobutyryl chloride (١.٧٤ مليلتر) طبقاً للطريقة الموصوفة في:
 Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p. 4549-4552.

تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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=8.0Hz,1H),5.98(bris,1H),6.82-6.90(m,2H),7.72(bris,1H).

تخليق (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione ١٠
 نحصل على ٣٣١ مجم من مركب العنوان من 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) طبقاً للطريقة الموصوفة في:
 The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199.

تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ١٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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=14.8,3.2,1.6Hz,1H),2.47-2.57(m,2H),2.81
 (ddd,J=15.2,7.2,0.8Hz,1H),2.92(ddd,J=15.2,2.4,1.6Hz,1H),3.52-3.59(m,1H),6.45
 (brd,J=7.2Hz,1H),6.88-6.92(m,2H).

تخليق (6S*,9aR*)-8-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one ٢٠
 يبرد إلى صفر° مئوية محلول من (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)
 hexahydroquinolizine-2,6-dione (٣٣١ مجم) في methanol (١٠ مليلتر). يضاف

sodium borohydride (٦٤.١ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣٤٠ مجم من مركب alcohol الناتج. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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=4.8Hz, 1/2H), 6.80-6.94(m, 2H).

تخليق

(6S*, 8S*, 9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl) octahydroquinolizin-4-one and (6S*, 8R*, 9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one ١٠

يبرد إلى صفر° مئوية محلول من (6S*, 9aR*)-8-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl) octahydroquinolizin-4-one (١٧١ مجم) في DMF (٥ مليلتر). يضاف على التوالي imidazole (٢٣٣ مجم)، TBSCl (٢٥٨ مجم)، و DMAP (٦.٩٨ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة أربع ساعات ونصف. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على (6S*, 8S*, 9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl) octahydroquinolizin-4-one (١٠٣ مجم) و (6S*, 8R*, 9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٦٠.٥ مجم). ١٥

تكون القيم المميزة لأجل (6S*, 8S*, 9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one كما يلي. ٢٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 0.00(s, 3H), 0.03(s, 3H), 0.75(s, 9H), 1.61-1.74(m, 2H), 1.74-1.80(m, 1H), 1.82-2.02(m, 2H), 2.07-2.14(m, 2H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.53(ddd, J=12.4,

8.8, 5.6 Hz, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 1H), 5.99 (brd, J=7.2 Hz, 1H), 6.84-6.93 (m, 2H).

تكون القيم المميزة لأجل -6-(3,4,5-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-8-(6S*,8R*,9aR*)- fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one كما يلي.

¹H-NMR(CDCI₃)δ(ppm): 0.00(s,3H), 0.03(s,3H), 0.84(s,9H), 1.38-1.47(m, 1H), 1.53-1.60(m,2H), 1.67-1.80(m,2H), 1.82-1.99(m,2H), 2.33-2.38(m, 1H), 2.40-2.48(m, 1H), 2.48-2.56(m, 1H), 3.22-3.29(m, 1H), 3.68-3.76(m, 1H), 6.06(brs, 1H), 6.72-6.76(m,2H).
تخليق

(E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ١٥٣ ميكرو لتر) إلى محلول من

(6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٤٧.٧ مجم) في THF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف بعدئذ محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٢٤.٩ مجم) في THF (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢٧.٢ مجم من مركب aldol الخام.

يبرد إلى صفر° مئوية محلول من مركب aldol الخام (٢٧.٢ مجم) في methylene chloride (١ مليلتر). يضاف triethylamine (٤٨.٢ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (١٣.٤ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يضاف sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ٥٠ مجم) و ethanol (١ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica

(مذيب تصفية: نظام heptane-ethyl acetate <- نظام ethyl acetate-methanol) لنحصل على ٢١ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.06(s,3H),0.09(s,3H),0.89(s,9H),1.54-1.64(m,1H),1.64-1.74(m,1H),1.80-1.92(m,2H),2.00-2.10(m,1H),2.33(s,3H),2.42-2.50(m,1H),2.72-2.80(m,1H),2.88-2.98(m,1H),3.41-3.48(m,1H),3.81-3.90(m,1H),3.88(s,3H),6.20-6.23(m,1H),6.82-6.90(m,2H),6.95(brs,1H),7.02-7.06(m,2H),7.26-7.30(m,1H),7.81(brs,1H),7.84(s,1H).

تخليق

(E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
يضاف TBAF (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ٦٨.٦ ميكرو لتر) إلى محلول من

(E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
(٢١ مجم) في THF (١ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل.
يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلطة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate <- acetate) لنحصل على ١١.٥ مجم من مركب العنوان.
تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50-1.61(m,1H),1.68-1.90(m,3H),1.98-2.12(m,1H),2.34(s,3H),2.56-2.64(m,1H),2.72-2.80(m,1H),2.88-3.00(m,1H),3.45-3.51(m,1H),3.81-3.96(m,1H),3.89(s,3H),6.26-6.30(m,1H),6.88-6.92(m,2H),6.96(dd,J=1.2,1.2Hz,1H),7.03-7.06(m,2H),7.28-7.30(m,1H),7.83-7.85(m,2H).

٢٥ تخليق

(E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8S,9aS)-6-

(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one

racemate (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
 ٥ الناتج أعلاه (١١.٥ مجم) بواسطة AD-H CHIRALPAKTM مصنع بواسطة
 Ltd. Daicel Chemical Industries (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لنحصل
 على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤.٨ دقائق (٤.٩ مجم؛ < ٩٩٪ ee)
 ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦ دقائق (٤.٤ مجم؛ < ٩٩٪ ee).
 تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤.٨ دقائق كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50-1.61(m, 1H), 1.68-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34 ١٠
 (s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-
 3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2, 1.2Hz,
 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦ دقائق كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50-1.61(m, 1H), 1.68-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34 ١٥
 (s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-
 3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2, 1.2Hz, 1H),
 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H).

تخليق

(E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) ٢٠
 benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

يضاف trifluoride diethylaminosulfur (١٣.٢ ميكرو لتر) إلى محلول من (E)-

(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-
 ٢٥ أعلاه مع زمن استبقاء ٤.٨ دقائق (١٠ مجم) في dichloromethane (٢ مليلتر) مع التبريد
 بالتلج، ويقرب محلول التفاعل لمدة ساعتين. يضاف ثلج مجروش، ماء، و ethyl acetate إلى
 محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي،

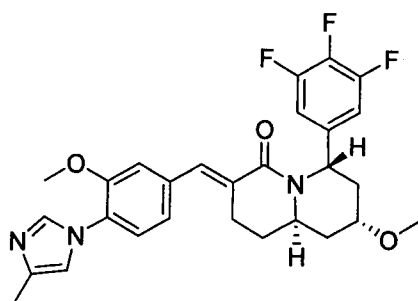
تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب تصفية: نظام heptane-ethyl acetate <- نظام ethyl acetate-methanol) لنحصل على ٥.٩ مجم من مركب العنوان النشط بصريا. تكون القيم المميزة للمركب النشط بصريا كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.70-2.20(m,5H),2.34(s,3H),2.70-2.80(m,1H),2.80-2.90 (m,2H),3.80-3.90(m,1H),3.89(s,3H),5.04-5.19(m,1H),6.18(d,J=7.6Hz,1H),6.94-7.06(m,5H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),7.85(s,1H),7.90(s,1H).

مثال ٧٢

تخليق

(E)-(6S,8R,9aR)-8-methoxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one



يضاف sodium hydride (٤ مجم) و iodomethane (٦.٣ ميكرو لتر) إلى محلول من

(E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one وهو المركب النشط بصريا الناتج في مثال ٧١ مع زمن استبقاء ٤.٨ دقائق (١٠ مجم) في THF (٢ مليلتر) مع التبريد بالتلج، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب تصفية: نظام heptane-ethyl acetate <- نظام ethyl acetate-methanol) لنحصل على

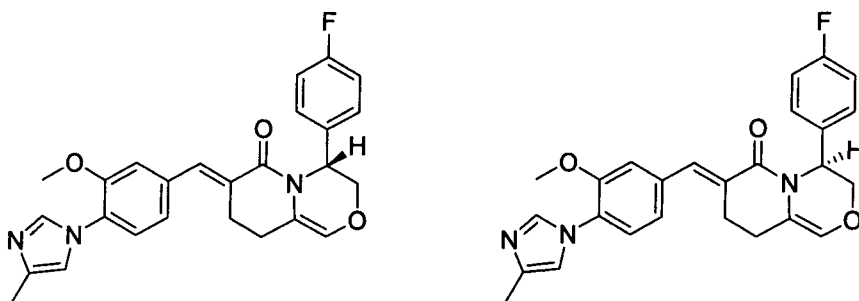
٣.٠٥ مجم من مركب العنوان النشط بصريا. تكون القيم المميزة للمركب النشط بصريا كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.43-1.51(m, 1H), 1.70-1.86(m, 2H), 2.04-2.14(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.58-2.66(m, 1H), 2.72-2.82(m, 1H), 2.88-2.98(m, 1H), 3.38(s, 3H), 3.38-3.50(m, 2H), 3.88(s, 3H), 6.25-6.30(br, 1H), 6.85-6.96(m, 3H), 7.00-7.06(m, 2H), 7.24-7.30(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.84(s, 1H). ٥

المثالان ٧٣ و ٧٤

تخليق

(E)-(R)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one and (E)-(S)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one ١٠



تخليق 2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol

١٥ نحصل على ٦.٩٠ جم من مركب العنوان من 4-fluoro-DL-phenylglycine (١٠ جم) طبقا للطريقة الموصوفة في:

The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58(13), p.3568-3571.

تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.91(brs, 2H), 3.53(dd, J=4.4, 10.8Hz, 1H), 3.71(dd, J=4.4, 10.8Hz, 1H), 4.05(dd, J=4.4, 8.4Hz, 1H), 7.01-7.07(m, 2H), 7.27-7.33(m, 2H). ٢٠

تخليق

(3R*, 5S*, 8aR*)-3-(4-fluorophenyl)hexahydrooxazolo[3,2-a]pyridine-5-carbonitrile

نحصل على ٤.٠٩ جم من مركب العنوان من 2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethanol الناتج أعلاه (٦.٩ جم) طبقاً للطريقة الموصوفة في:

Organic Synthesis, 1992, vol.70, p.54.

تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.49-1.58(m, 1H), 1.64-1.84(m, 2H), 1.88-1.97(m, 2H), 2.10-2.16(m, 1H), 3.70(t, J=8.0Hz, 1H), 3.80-3.81(m, 1H), 3.88(t, J=8.0Hz, 1H), 4.11(dd, J=2.8, 9.6Hz, 1H), 4.24(t, J=8.0Hz, 1H), 7.03-7.08(m, 2H), 7.33-7.37(m, 2H).

تخليق

(S*)-1-[(R*)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]-6-oxopiperidine-2-carbonitrile
(3R*, 5S*, 8aR*)-3-(4-fluorophenyl) hexahydrooxazolo[3,2-a]pyridine-5-carbonitrile
نحصل على ١.١٧ جم من مركب العنوان من الناتج أعلاه (٤.٠٩ جم) طبقاً للطريقة الموصوفة في:

European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823-4829.

تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.96-2.06(m, 2H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.50-2.65(m, 2H), 2.69-2.76(m, 1H), 4.10-4.20(m, 2H), 4.41-4.43(m, 1H), 5.41-5.44(m, 1H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.36-7.39(m, 2H).

تخليق

ethyl (R*)-1-[(R*)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]-6-oxopiperidine-2-carboxylate
يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين محلول من (S*)-1-[(R*)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]-6-oxopiperidine-2-carbonitrile في hydrochloric acid (١.١٧ جم) مشبع sodium bicarbonate و ethanol (٢٠ مليلتر). يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع و chloroform إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate <-

نظام ethyl acetate-methanol) لنحصل على ٢٩٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 1.56-1.84(m, 3H), 2.06-2.14(m, 1H), 2.48-2.57(m, 1H), 2.61-2.68(m, 1H), 3.08-3.12(m, 1H), 3.82-3.88(m, 2H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.24(q, J=7.2Hz, 2H), 6.08(dd, J=3.6, 9.2Hz, 1H), 7.02-7.08(m, 2H), 7.20-7.23 (m, 2H). ٥

تخليق (R*)-4-(4-fluorophenyl)-1-hydroxyhexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one
يضاف sodium borohydride (٧٠.٩ مجم) إلى محلول من (R*)-1-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl]-6-oxopiperidine-2-carboxylate (٢٩٠ مجم) في methanol (٥ مليلتر) مع التبريد بالتج، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة و ٤٠ دقيقة. ١٠
يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وبعدئذ تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol < -heptane-ethyl acetate) للحصول على ١٨٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ١٥

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.46-1.68(m, 2H), 1.76-1.90(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1/3H), 2.08-2.18(m, 2/3H), 2.36-2.56(m, 2H), 2.89(brs, 1/3H), 3.25-3.33(m, 4/3H), 3.54 (t, 7.6 Hz, 1/3H), 3.99(dd, J=4.4, 12.4Hz, 2/3H), 4.12(d, J=12Hz, 1/3H), 4.39(dd, J=2.4, 12.4Hz, 2/3H), 4.48(dd, J=3.6, J=12Hz, 1/3H), 4.61(dd, J=5.2, 8.0Hz, 2/3H), 4.94-4.97(m, 1/3H), 5.71-5.74(m, 2/3H), 5.82(brs, J=3.6Hz, 1/3H), 6.99-7.05(m, 2H), 7.47-7.53(m, 2H). ٢٠

تخليق

(R*)-4-(4-fluorophenyl)-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one and (4R*, 9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one
يضاف Triethylsilane (٥.٥ مليلتر) و trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (٤٤٢ ميكرو لتر) إلى محلول من (R*)-4-(4-fluorophenyl)-1-hydroxyhexahydropyrido [2,1-c][1,4]oxazin-6-one (٣٢٤ مجم) في dichloromethane (١٠ مليلتر)، ويتفاعل محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف. بعدئذ يسخن محلول التفاعل إلى ٢٥

٦٠° مئوية ويقلب لمدة ساعتين. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وبعدئذ تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate < نظام للحصول على ٦٩.٢ مجم من (R*)-4-(4-fluorophenyl)-ethyl acetate-methanol ٥
3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one و ٥٢.٨ مجم من (4R*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexa hydro-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one تكون الخواص الفيزيائية من (R*)-4-(4-fluorophenyl)-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.86-1.93(m,2H),2.38-2.42(m,2H),2.54-2.59(m,2H),4.05 (dd,J=2.8,11.2Hz,1H),4.33(dd,J=1.2, 11.2Hz,1H),5.65(brs,1H),5.85(s,1H),6.98-7.04 (m,2H),7.26-7.32(m,2H). ١٠

تكون الخواص الفيزيائية من (4R*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydro-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.28-1.37(m,1H),1.54-1.63(m,1H),1.75-1.86(m,2H),2.33-2.42(m,1H),2.47-2.54(m,1H),3.26(t,J=10.8Hz,1H),3.48-3.58(m,1H),3.81-3.87(m,2H),4.42(d,J=12.4Hz,1H), 5.74(d,J=3.2Hz,1H),6.98-7.04(m,2H),7.51-7.55(m,2H). ١٥

تخليق

(E)-(R*)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one ٢٠
يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ٢١٢ ميكرو لتر) إلى محلول من

(R*)-4-(4-fluorophenyl)-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one (٣٩.٢ مجم) في THF (٢ مليلتر) مع التبريد بالتلج. يقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٥٠ دقيقة، وبعدئذ يضاف إلى محلول التفاعل محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٦٨.٨ مجم) في THF (١ مليلتر). يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر° مئوية لمدة ٥٠ دقيقة. يضاف إلى محلول التفاعل ماء و ethyl acetate، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate ٢٥

وبعدئذ تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate < نظام ethyl acetate-methanol) للحصول على ٥٦.٥ مجم من alcohol المركب. يبرد إلى صفر° مئوية محلول من alcohol المركب الناتج (٥٦.٥ مجم) في methylene chloride (٢ مليلتر). يضاف إلى محلول التفاعل triethylamine (١٠٢ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (٢٨.٣ ميكرو لتر)، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يزال المذيب في محلول التفاعل بواسطة التبخير. بعدئذ يضاف إلى المادة المتخلفة methanol (٢ مليلتر) و sodium methoxide (٢٨٪ محلول من methanol، ١١٨ مجم)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف إلى محلول التفاعل ماء و ethyl acetate، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وبعدئذ تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate < نظام ethyl acetate-methanol) للحصول على ٣٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 2.30(s,3H), 2.39-2.48(m,2H), 2.73-2.81(m,1H), 3.02-3.07(m,1H), 3.86(s,3H), 4.18(dd,J=2.4,11.2Hz,1H), 4.45(d,J=11.2Hz,1H), 5.73(bris,1H), 5.94(s,1H), 6.90-7.05(m,6H), 7.36-7.39(m,2H), 7.72(d,J=0.8Hz,1H), 7.83(s,1H).

تخليق

(E)-(R)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one and (E)-(S)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one
 racemate (E)-(R*)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4- racemate
 (4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one الناتج أعلاه (٣٩ مجم) بواسطة CHIRALCEL™ OJ-H المصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) للحصول على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧.١ دقيقة (١٢.٩ مجم؛ < ٩٩٪ ee)

مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٣.٧ دقيقة (١٢.٢ مجم؛ < ٩٩ % ee). تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن الاستبقاء ٧.١ دقيقة (مثال ٧٣) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 2.30(s,3H),2.39-2.48(m,2H),2.73-2.81(m,1H),3.02-3.07(m,1H),3.86(s,3H),4.18(dd,J=2.4,11.2Hz,1H), 4.45(d,J=11.2Hz,1H),5.73(1H),5.94(s,1H),6.90-7.05(m,6H),7.36-7.39(m,2H),7.72(d,J=0.8Hz,1H), 7.83(s,1H).

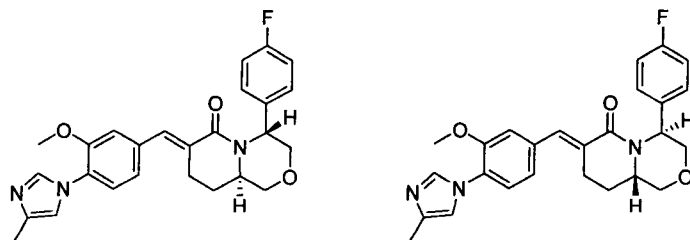
تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن الاستبقاء ١٣.٧ دقيقة (مثال ٧٤) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 2.30(s,3H),2.39-2.48(m,2H),2.73-2.81(m,1H),3.02-3.07(m,1H),3.86(s,3H),4.18(dd,J=2.4,11.2Hz,1H), 4.45(d,J=11.2Hz,1H),5.73(1H),5.94(s,1H),6.90-7.05(m,6H),7.36-7.39(m,2H),7.72(d,J=0.8Hz,1H),7.83(s,1H).

المثالان ٧٥ و ٧٦

تخليق

(E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one and (E)-(4S,9aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene] hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one



تخليق

(4R*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one

يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ١٣٧ ميكروتر) إلى محلول

من (4R*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydropyrido [2,1-c][1,4]oxazin-6-one (٢٥.٦

مجم) في THF (٢ مليلتر) مع التبريد بالتلج. يقلب محلول التفاعل عند صفر مئوي لمدة ٤٠ دقيقة، وبعدئذ يضاف إلى محلول التفاعل محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٤٤.٥ مجم) في THF (١ مليلتر). يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر مئوي لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) للحصول على ٣٨.٥ مجم من alcohol المركب. يبرد إلى صفر مئوي محلول من alcohol المركب الناتج (٣٨.٥ مجم) في methylene chloride (٢ مليلتر). يضاف إلى خليط التفاعل triethylamine (٦٩.٢ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (١٩.٢ ميكرو لتر)، الذي يقلب بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين و ٢٠ دقيقة. يضاف إلى خليط التفاعل methanol (١ مليلتر) و sodium methoxide (٢٨٪ محلول في methanol، ١٦٠ مجم)، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) للحصول على ١٩.٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.39-1.49(m, 1H), 1.87-1.94(m, 1H), 2.03(s, 3H), 2.39-2.48(m, 1H), 2.96-3.01(m, 1H), 3.30(t, J=11.2Hz, 1H), 3.70-3.78(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.84-3.96(m, 2H), 4.57(d, J=11.2Hz, 1H), 5.88(d, J=3.2Hz, 1H), 6.93-7.08(m, 5H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.59-7.63(m, 2H), 7.72(brs, 1H), 7.81(d, J=1.6Hz, 1H).

تخليق

(4R,9aR)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one and (4S,9aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one

racemate (4R*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4- racemate
 (4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzylidene] hexahydropyrido [2,1-c] [1,4] oxazin-6-
 Daicel one الناتج أعلاه (١٩ مجم) بواسطة CHIRALCEL™ AD-H المصنع بواسطة
 Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) للحصول على مركب
 ٥ العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧.٣ دقيقة (٧.٣ مجم؛ < ٩٩ % ee). ومركب العنوان
 النشط بصريا مع زمن الاستبقاء ٨.٩ دقيقة (٧.١ مجم؛ < ٩٧ % ee).
 تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن الاستبقاء ٧.٣ دقيقة (مثال ٧٥)
 كما يلي.

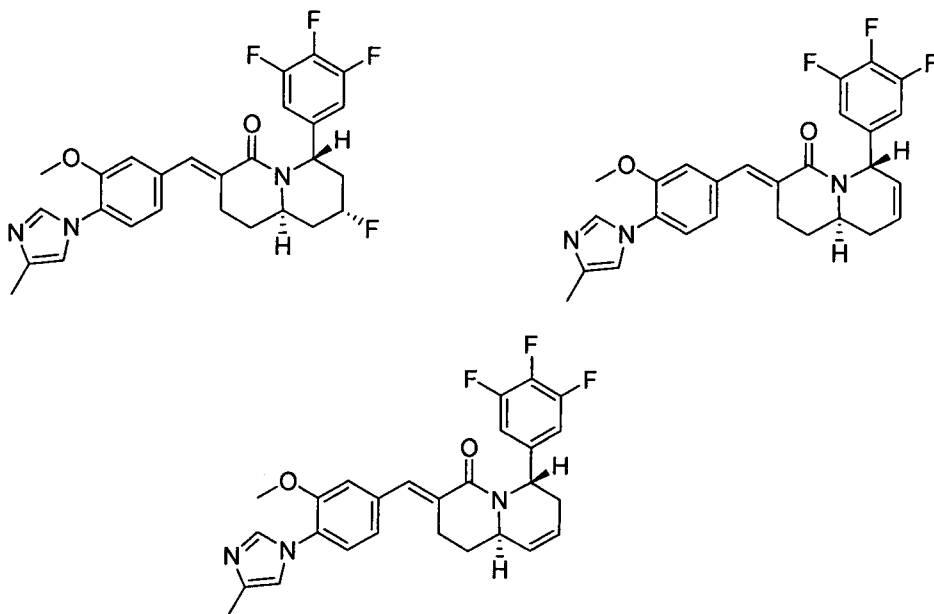
¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.39-1.49(m,1H),1.87-1.94(m,1H),2.03(s,3H),2.39-2.48
 (m,1H),2.96-3.01(m,1H),3.30(t,J=11.2Hz,1H),3.70-3.78(m,1H),3.84(s,3H),3.84-
 3.96(m,2H),4.57(d, J=11.2Hz,1H),5.88(d,J=3.2Hz,1H),6.93-7.08(m,5H),7.24-
 7.28(m,1H),7.59-7.63(m,2H),7.72(brs,1H), 7.81(d,J=1.6Hz,1H).
 تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٨.٩ دقيقة (مثال ٧٦).
 كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.39-1.49(m,1H),1.87-1.94(m,1H),2.03(s,3H),2.39-2.48
 (m,1H),2.96-3.01(m,1H),3.30(t,J=11.2Hz,1H),3.70-3.78(m,1H),3.84(s,3H),3.84-
 3.96(m,2H),4.57(d,J=11.2Hz, 1H),5.88(d,J=3.2Hz,1H),6.93-7.08(m,5H),7.24-
 7.28(m,1H), 7.59-7.63(m,2H),7.72(brs,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H).

الأمثلة ٧٧، ٧٨، و ٧٩

٢٠ تخليق

(E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)
 benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one, (E)-(6S,9aR)-3-
 [3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-
 1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one, and (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-
 methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,7,9a-
 hexahydroquinolizin-4-one



تخليق

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyl dimethyl silanyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
 ٥ يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ٣٣٢ ميكرو لتر) إلى محلول من (6S*, 8S*, 9aR*)-8-(tert-butyl dimethyl silanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl) octahydroquinolizin-4-one الناتج في مثال ٧١ (٥٩.٢ مجم) في THF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف إلى محلول التفاعل محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٥٩.٢ مجم) في THF (١ مليلتر). يقلب إضافيا محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة.
 ١٠ يضاف إلى محلول التفاعل ماء و ethyl acetate، تتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض للحصول على ١٣٩ مجم من مادة aldol مركبة خام.

يبرد عند صفر° مئوية محلول من مادة aldol مركبة خام (١٣٩ مجم) في methylene chloride (٣ مليلتر). يضاف إلى محلول التفاعل triethylamine (١٨٥ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (٥١.٣ ميكرو لتر)، الذي يقلب بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة

لمدة ساعتين و ١٠ دقائق. يضاف إلى محلول التفاعل sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ١٢٨ مجم) و ethanol (١ مليلتر)، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف إلى محلول التفاعل ماء و ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ويركز بعدئذ تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate <- نظام ethyl acetate-methanol) للحصول على ٦١ مجم من خليط من المادة المساعدة aldol مع مركب العنوان. تعاد إذابة ٦١ مجم من الخليط الناتج في methylene chloride (٣ مليلتر)، ويبرد محلول التفاعل إلى صفر° مئوية. يضاف إلى محلول التفاعل triethylamine (١٤٧ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (٥١.٣ ميكرو لتر)، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات و ١٥ دقيقة. يضاف إلى محلول التفاعل sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ١٢٨ مجم) و ethanol (١ مليلتر)، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين و ١٥ دقيقة. يضاف إلى محلول التفاعل ماء و ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate <- نظام ethyl acetate-methanol) للحصول على ٤٤.١ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s,3H),0.03(s,3H),0.75(s,9H),1.68-1.78(m,2H), 1.78-1.87(m,1H),2.08-2.20(m,2H),2.38(s,3H),2.38-2.41(m,1H),2.82-2.88(m,1H),2.93-3.00(m,1H),3.92(s,3H), 4.02-4.07(m,1H),4.25-4.29(m,1H),6.05 (brd,J=7.2Hz,1H), 6.95-7.00(m,3H),7.04-7.09(m,2H),7.30-7.36(m,1H),7.80-7.88(m,2H).

تخليق

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
يضاف TBAF (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ١٤٤ ميكرو لتر) إلى محلول من (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-

3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzylidene] octahydro quinolizin-4-one (٤٤.١ مجم) في THF (١ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف إلى محلول التفاعل محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وبعدئذ تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate <- نظام ethyl acetate-methanol) للحصول على ٢٥.٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.67-1.84(m,2H), 1.84-1.94(m,1H), 2.07-2.20(m,2H), 2.41(s,3H), 2.41-2.48(m,1H), 2.76-2.86(m,1H), 2.86-2.96(m,1H), 3.88(s,3H), 3.97-4.05(m,1H), 4.29-4.34(m,1H), 5.98-6.04(m,1H), 6.94-7.06(m,5H), 7.26-7.30(m,1H), 7.78(s,1H), 7.81(s,1H).

تخليق

(E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one racemate (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8- racemate

hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzylidene] octahydro quinolizin-4-one (٢٥.٤ مجم) بواسطة CHIRALPAKTM AD-H المصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) للحصول على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤.٤ دقيقة (١٣.٣ مجم؛ < ٩٩% ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٢ دقيقة (١٢.١ مجم؛ < ٩٧% ee). تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤.٤ دقيقة كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.67-1.84(m,2H), 1.84-1.94(m,1H), 2.07-2.20(m,2H), 2.41(s,3H), 2.41-2.48(m,1H), 2.76-2.86(m,1H), 2.86-2.96(m,1H), 3.88(s,3H), 3.97-4.05(m,

1H), 4.29-4.34(m, 1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.94-7.06(m, 5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(s, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٢ دقيقة كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.67-1.84(m, 2H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.07-2.20(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.76-2.86(m, 1H), 2.86-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.29-4.34(m, 1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.94-7.06(m, 5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(s, 1H).

تخليق

(E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one, (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one, and (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,7,9a-hexahydroquinolizin-4-one

١٥ يضاف trifluoride Diethylaminosulfur (٣٠١ ميكرو لتر) إلى محلول من

(E)-(6S, 8S, 9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one بصريا أعلاه مع زمن استبقاء ٤.٤ دقيقة (٢٢٨ مجم) في dichloromethane (٢٠ مليلتر) مع التبريد بالتلج، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف إلى محلول التفاعل تلج مجروش، ماء و ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على manganese sulfate لامائي، وبعدئذ تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate < نظام ethyl acetate-methanol) (٢ سم ×

٢٥ سم؛ طور متحرك: نظام ethanol-hexane) للحصول على (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-

3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٦٩ مجم)، (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-

4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,9,9a-(E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl- و (١٢٥ مجم)، hexahydroquinolizin-4-one

1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,7,9a-(E)-(6S,8R,9aR)-8- تكون القيم المميزة من- (١.٨ مجم). hexahydroquinolizin-4-one

fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzylidene]-6-(3,4,5- ٥
trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.75-1.85(m,2H),2.02-2.20(m,3H),2.31(s,3H),2.66-
2.84(m,2H),2.88-2.98(m,1H),3.44-3.53(m,1H),3.88(s,3H), 4.70-4.92(m,1H),
6.30(bris,1H),6.87-6.96(m,3H),7.00-7.05(m,2H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),7.74(s,1H),
7.85(s,1H).

١٠

(E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1- تكون القيم المميزة من

yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one
كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.74-1.82(m,1H),1.90-2.00(m,1H),2.11-2.20(m,1H), 2.30
(s,3H),2.45-2.53(m,1H),2.69-2.86(m,2H),3.61-3.67(m,1H),3.86(s,3H),5.83-5.87(m,
1H),6.10-6.14(m,1H),6.20(bris,1H),6.93(s,1H),6.98-7.06(m,2H),7.16-7.21(m,2H),
7.24-7.28(m,1H),7.73(s,1H),7.80(s,1H).

١٥

(E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1- تكون القيم المميزة من

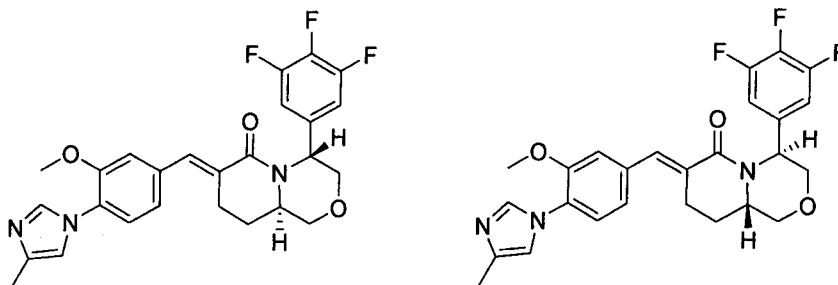
yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,7,9a-hexahydroquinolizin-4-one
كما يلي. ٢٠

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50-1.68(m,2H),2.06-2.12(m,1H),2.52-2.62(m,2H),2.70-
2.80(m,1H),3.02-3.08(m,1H),3.76-3.82(m,1H),3.87(s,3H), 5.53-5.58(m,1H),5.98-
6.05(m,1H),6.35(d,J=6.8Hz,1H), 6.94(s,1H),7.00-7.06(m,4H),7.25-7.30(m,1H),
7.73(s,1H), 7.89(s,1H).

٢٥ المثلان ٨٠ و ٨١

تخليق

(E)-(4R,9aR)-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 and (E)-(4S,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



تخليق 2-amino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethanol

نحصل على ٩.٣١ جم من مركب العنوان من 3,4,5-trifluoro-DL-phenylglycine (١٢.٤ جم) طبقاً للطريقة الموصوفة في Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58(13), p.3568-3571. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.83(bris,2H),3.50(dd,J=7.6,10.8Hz,1H),3.72(dd,J=4.0,10.8Hz,1H),4.04(dd,J=4.0,7.6Hz,1H),6.96-7.06(m,2H). ١٠

تخليق

(3R*,5S*,8aR*)-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydrooxazolo[3,2-a]pyridine-5-carbonitrile

نحصل على ٦.٦ جم من مركب العنوان من 2-amino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethanol الناتج أعلاه (٩.٣ جم) طبقاً للطريقة الموصوفة في Organic Synthesis, 1992, vol.70, p.54. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ١٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.48-1.59(m,1H),1.64-1.76(m,1H),1.78-1.87(m,1H),1.92-1.98(m,2H),2.11-2.16(m,1H),3.65(dd,J=7.2,8.0Hz,1H),3.83-3.87(m,2H),4.11(dd,J=2.8,10.0Hz,1H),4.24(t,J=8.0Hz,1H), 6.99-7.06(m,2H). ٢٠

تخليق

(S*)-1-[(R*)-1-(3,4,5-trifluorophenyl)-2-hydroxyethyl]-6-oxopiperidine-2-carbonitrile

نحصل على ٢ جم من مركب العنوان من (3R*,5S*,8aR*)-3-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydrooxazolo[3,2-a]pyridine-5-carbonitrile الناتج أعلاه (٦.٦)

٥ (جم) طبقا للطريقة الموصوفة في European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823-4829. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.98-2.33(m,4H),2.50-2.61(m,1H),2.62-2.78(m,1H), 4.16(bris,2H),4.50-4.52(m,1H),5.32-5.34(m,1H),7.05-7.98(m,2H).

تخليق

ethyl 1-[2-hydroxy-1-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]-6-oxopiperidine-2-carboxylate ١٠

يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٩ أيام محلول من (S*)-1-[(R*)-1-(3,4,5-

trifluorophenyl)-2-hydroxyethyl]-6-oxopiperidine-2-carbonitrile (٢ جم) في

hydrochloric acid-ethanol مشبع (٣٠ مليلتر). يضاف إلى محلول التفاعل محلول من

sodium bicarbonate مشبع وchloroform، تفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية

١٥ الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم يركز تحت ضغط

مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب

التصفية: نظام <-heptane-ethyl acetate نظام ethyl acetate-methanol للحصول على

١.٤٨ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة من مركب العنوان كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.30(t,J=7.2Hz,3H),1.68-1.88(m,3H),2.12-2.18(m,1H), 2.46-2.58(m,1H),3.03(bris,1H),3.83-3.91(m,2H),3.98-4.05(m,1H),4.24(q,J=7.2Hz, ٢٠ 2H),5.88-5.93(m,1H),6.89-6.98(m,2H).

تخليق

(4R*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one (166

mg) and (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-

one ٢٥

يضاف Sodium borohydride (٣٢٥ مجم) إلى محلول من ethyl 1-[2-hydroxy-1-

(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]-6-oxopiperidine-2-carboxylate (١.٤٨ جم) في

methanol (٢٠ مليلتر) مع التبريد بالتليج، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة و ٢٠ دقيقة. يضاف إلى محلول التفاعل ماء و ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض للحصول على ١.٢٢ جم من مركب lactol خام. يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف خليط من مركب lactol خام الناتج (١.٢٢ جم)، 10-(+)-(1S) camphorsulfonic acid (٩٤.١ مجم)، و trimethyl orthoformate (١٠ مليلتر). يضاف إلى محلول التفاعل ماء و ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. بسبب بقاء المادة البادئة، يضاف إلى المادة المتخلفة 10-(+)-(1S) camphorsulfonic acid (٩٤.١ مجم) و trimethyl orthoformate (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف إلى محلول التفاعل ماء و ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض للحصول على ١.٢٧ جم من مركب methoxy خام. يقلب عند ٧٠° مئوية لمدة ١٥.٥ ساعة خليط من مركب methoxy الخام الناتج (٩٥٠ مجم)، triethylsilane (٤.٨٤ مليلتر)، و TFA (١٠ مليلتر). يضاف إلى محلول التفاعل ماء و ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate <-acetate نظام ethyl acetate-methanol) للحصول على 4-(3,4,5-(4R*,9aR*)-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one (١٦٦ مجم) و 4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one (٦٤ مجم). تكون الخواص الفيزيائية من 4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydro pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.30-1.40(m, 1H), 1.56-1.68(m, 1H), 1.84-1.92(m, 2H), 2.35-2.44(m, 1H), 2.51-2.56(m, 1H), 3.26(t, J=11.2Hz, 1H), 3.48-3.55(m, 1H), 3.82(dd, J=3.6, 12.4Hz, 1H), 3.89(dd, J=2.8, 11.2Hz, 1H), 4.35(d, J=12.4Hz, 1H), 5.68(d, J=2.8Hz, 1H), 7.23-7.26(m, 2H).

تكون الخواص الفيزيائية من (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydro pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50-1.60(m,1H),1.80-1.94(m,2H),1.98-2.08(m,1H),2.42-2.46(m,2H),3.56(t,J=11.2Hz,1H),3.63(dd,J=6.4,12.0Hz,1H),3.80-3.84(m,1H),3.94(dd,J=4.0,11.2Hz,1H), 4.16(dd,J=4.0,12Hz,1H),4.71-4.74(m,1H),6.87-6.91(m,2H). ٥

تخليق

(E)-(4R*,9aR*)-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 TMSI (٣٢٧ ميكرو لتر) إلى محلول من (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one (٤٣٧ مجم) و TMED ١٠

(٦٩٣ ميكرو لتر) في methylene chloride (١٥ مليلتر) مع التبريد بالتج. يقلب محلول التفاعل عند صفر مئوي لمدة ساعة واحدة. بعدئذ يضاف إلى محلول التفاعل iodine (٥٨٢ مجم)، الذي يقلب عند صفر مئوي لمدة ساعة و ١٠ دقائق. يضاف إلى محلول التفاعل محلول sodium thiosulfate مشبع و ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض للحصول على مركب iodine. يقلب عند ١٢٠ مئوي لمدة ٥ ساعات خليط من مركب iodine الناتج مع triethyl phosphite (٢.٦ مليلتر). يتبخر المذيب بواسطة مبخر. بعدئذ يضاف 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٤٣٠ مجم) و lithium hydroxide (١٩٣ مجم) إلى محلول من المادة المتخلطة الناتجة في ethanol-TH-F (١:١٠)، ٢٠ (١٦.٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف إلى محلول التفاعل ماء و ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلطة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol-heptane) للحصول على مركب العنوان.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.41-1.51(m,1H),1.90-1.98(m,1H),2.30(s,3H),2.42-2.52 m,1H),2.98-3.06(m,1H),3.29(t,J=10.8Hz,1H),3.68-3.77(m,1H),3.86(s,3H),3.88- ٢٥

3.98(m,2H),4.41(d,J=12Hz,1H), 5.81(d,J=2.4Hz,1H),6.93(s,1H),6.97-6.99(m,2H),
7.24-7.34(m,3H),7.72(s,1H),7.82(s,1H).

تخليق

(E)-(4R,9aR)-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 and (E)-(4S,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 racemate (E)-(4R*,9aR*)-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 racemate

يُنْفَصَل CHIRALPAK™ IA-H المصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: نظام ethanol-hexane) oxazin-6-one الناتج أعلاه بواسطة ١٠

للحصول على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩ دقائق (٢٠٩ مجم؛ < ٩٩٪ ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢.٥ دقيقة (٢٠٣ مجم؛ < ٩٩٪ ee). تكون القيم المميزة لمركب العنوان نشط بصريا مع زمن استبقاء ٩ دقيقة (مثال ٨٠) كما يلي. ١٥

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.41-1.51(m,1H),1.90-1.98(m,1H),2.30(s,3H),2.42-2.52(m,1H),2.98-3.06(m,1H),3.29(t,J=10.8Hz,1H),3.68-3.77(m,1H),3.86(s,3H),3.88-3.98(m,2H),4.41(d,J=12Hz,1H), 5.81(d,J=2.4Hz,1H),6.93(s,1H),6.97-6.99(m,2H),7.24-7.34(m,3H),7.72(s,1H),7.82(s,1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢.٥ دقيقة (مثال ٨١) كما يلي. ٢٠

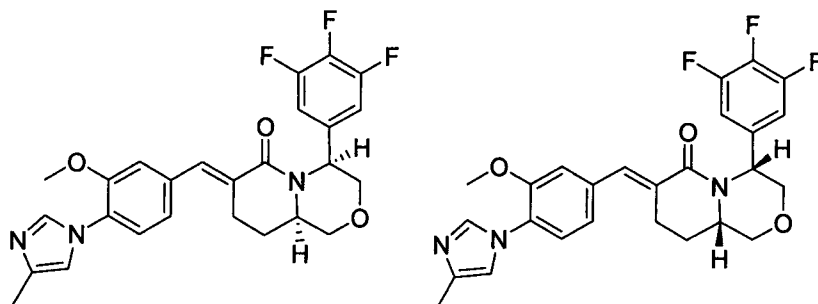
¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.41-1.51(m,1H),1.90-1.98(m,1H),2.30(s,3H),2.42-2.52(m,1H),2.98-3.06(m,1H),3.29(t,J=10.8Hz,1H),3.68-3.77(m,1H),3.86(s,3H),3.88-3.98(m,2H),4.41(d,J=12Hz,1H), 5.81(d,J=2.4Hz,1H),6.93(s,1H),6.97-6.99(m,2H),7.24-7.34(m,3H),7.72(s,1H),7.82(s,1H).

٢٥

المثالان ٨٢ و ٨٣

تخليق

(E)-(4S,9aR)-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 and (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



٥

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 TMSI (١٥٢ ميكرو لتر) إلى محلول من (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-

trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one المخلوق بواسطة طريقة من

المثالان ٨٠ و ٨١ (٢٠٤ مجم) و TMED (٣٧٧ ميكرو لتر) في methylene chloride (٧

ملليلتر) مع التبريد بالتلج. يقلب محلول التفاعل عند صفر مئوي لمدة ساعة واحدة. بعدئذ،

يضاف إلى محلول التفاعل iodine (٢٧٢ مجم)، الذي يقلب عند صفر مئوي لمدة ساعة

واحدة. يضاف إلى محلول التفاعل محلول sodium thiosulfate مشبع و ethyl acetate،

وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على

magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض للحصول على مركب iodine.

يقلب عند ١٢٠ مئوي لمدة ٧ ساعات خليط من مركب iodine الناتج مع triethyl phosphite

(٢ ملليلتر). يزال المذيب بواسطة مبخر. بعدئذ يضاف 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-

imidazol-1-yl)benzaldehyde (٣٠١ مجم) و lithium hydroxide monohydrate (٨٩.٩

مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في THF-ethanol (١:١٠، ٧.٧ ملليلتر)، ويقلب

محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين و ٢٠ دقيقة. يضاف إلى محلول التفاعل

ماء و ethyl acetate، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول

١٠

١٥

٢٠

ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate < نظام ethyl acetate-methanol) للحصول على ٣٠٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)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=11.6Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.86(dd, J=4.8, 12.4Hz, 1H), 3.96(dd, J=4.0, 11.6Hz, 1H), 4.10-4.17(m, 1H), 4.32(dd, J=3.6, 12.4Hz, 1H), 5.02 (dd, J=3.6, 4.8Hz, 1H), 6.93-6.94(m, 1H), 6.96-7.05(m, 4H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.73(d, J=1.6Hz, 1H), 7.76(d, J=2.4Hz, 1H).

١٠ تخليق

(E)-(4S,9aR)-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 and (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

ينفصل (E)-(4R*,9aS*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H- racemate ١٥

imidazol-1-yl) benzylidene]-4-(3,4,5-trifluorophenyl) hexahydro pyrido[2,1-c] [1,4] oxazin-6-one الناتج أعلاه بواسطة CHIRALPAK™ IA المصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: isopropyl alcohol) للحصول على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٢ دقيقة (٦٩.٦ مجم؛ < ٩٩ % ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٦.٢ دقيقة (٦١ مجم؛ < ٩٥ % ee).

٢٠ تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٢ دقيقة (مثال ٨٢) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)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=11.6Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.86(dd, J=4.8, 12.4Hz, 1H), 3.96(dd, J=4.0, 11.6Hz, 1H), 4.10-4.17(m, 1H), 4.32(dd, J=3.6, 12.4Hz, 1H), 5.02 (dd, J=3.6, 4.8Hz, 1H), 6.93-6.94(m, 1H), 6.96-7.05(m, 4H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.73(d, J=1.6Hz, 1H), 7.76(d, J=2.4Hz, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٦.٢ دقيقة (مثال ٨٣) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 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=11.6Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.86(dd, J=4.8, 12.4Hz, 1H), 3.96(dd, J=4.0, 11.6Hz, 1H), 4.10-4.17(m, 1H), 4.32(dd, J=3.6, 12.4Hz, 1H), 5.02 (dd, J=3.6, 4.8Hz, 1H), 6.93-6.94(m, 1H), 6.96-7.05(m, 4H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.73(d, J=1.6Hz, 1H), 7.76(d, J=2.4Hz, 1H).

وأیضا یخلق منفصلا (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 بواسطة الطريقة التالية. ١٠

تخليق (S)-5-benzyloxymethylmorpholin-3-one

يضاف Bromoacetyl chloride (٥.٠٦ مليلتر) إلى محلول مخلوط من (R)-(+)-2- amino-3-benzyloxy-1-propanol (١٠ جم) في toluene (١٠٠ مليلتر) ومحلول sodium hydroxide ٢ عياري (١٠٠ مليلتر) مع التبريد بالتج. يقلب محلول التفاعل عند صفر مئوي لمدة ٣٠ دقيقة ثم عند ٦٠ مئوي لمدة ساعة واحدة. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ يضاف إلى محلول التفاعل محلول مخلوط THF-toluene (١:١)، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) للحصول على ١.٣٦ جم من مركب العنوان. ٢٠ تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 3.42(t, J=9.2Hz, 1H), 3.54(dd, J=9.2, 5.2Hz, 1H), 3.62(dd, J=12.0, 6.0Hz, 1H), 3.75(m, 1H), 3.86(dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.12(d, J=16.8Hz, 1H), 4.18 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.53(s, 2H), 6.29(bs, 1H), 7.28-7.40(m, 5H).

تخليق tert-butyl (S)-3-benzyloxymethyl-5-oxomorpholine-4-carboxylate

يضاف TEA (١.٧٢ مليلتر)، 4-dimethylaminopyridine (١٨٩ مجم)، و-di-tert-butyl dicarbonate (٢.٠٢ جم) إلى محلول من (S)-5-benzyloxymethylmorpholin-3-one (١.٣٦ جم) في acetonitrile (٢٥ مليلتر). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٥

ساعتين. بعدئذ يضاف إلى محلول التفاعل محلول ملحي و ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) للحصول على ١.٦٥ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ٥

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50(s,9H),3.57(dd,J=8.8,4.8Hz,1H),3.68-3.75(m,2H), 4.08-4.28(m,4H),4.53(d,J=12.0Hz,1H),4.58(d,J=12.0Hz,1H),7.25-7.36(m,5H).

تخليق

tert-butyl {(S)-1-benzyloxymethyl-2-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethoxy]ethyl} carbamate ١٠

إلى معلق من magnesium (٢٤٩ مجم) في diethyl ether (٥ مليلتر)، يضاف بالتدريج عند ٤٠° مئوية خلال ١٠ دقائق 1-bromo-3,4,5-trifluorobenzene (٤٤٦ ميكرو لتر)، ويقرب محلول التفاعل عند ٤٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف هذا المحلول بالتدريج إلى محلول من tert-butyl (S)-3-benzyloxymethyl-5-oxomorpholine-4-carboxylate (١.١ جم) في tetrahydrofuran (٣٠ مليلتر) عند ٤٠° مئوية خلال ١٠ دقائق، ويقرب محلول التفاعل عند ٤٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول ammonium chloride مشبع إلى المحلول في دفعات صغيرة عند ٤٠° مئوية، ويعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف إلى محلول التفاعل ethyl acetate، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، وتجفف على magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) للحصول على ٩٥٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ٢٠

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.43(s,9H),3.54(dd,J=9.2,6.0Hz,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

يضاف محلول من hydrochloric acid في ethyl acetate ٤ عياري (٣٠ مليلتر) إلى محلول من tert-butyl {(S)-1-benzyloxymethyl-2-[2-oxo-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethoxy]ethyl} carbamate (٣.٥٥ جم) في ethyl acetate (٣٠ مليلتر) عند درجة حرارة ٢٥

الغرفة. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ١٠٪ palladium-carbon (يحتوي على ٥٠٪ ماء، ١٦٧ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في methanol (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. يزال بالترشيح Palladium-carbon في محلول التفاعل، ثم تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. يضاف إلى المادة المتخلفة الناتجة محلول sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) للحصول على ١.٥٢ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 3.13-3.22(m,2H),3.34(dd,J=10.8,10.4Hz,1H),3.53(dd,J=10.8,6.4Hz,1H),3.67(dd,J=10.8,4.0Hz,1H),3.77(dd,J=10.8,3.2Hz,1H),3.85(dd,J=10.8,3.2Hz,1H),3.96(dd,J=10.4,3.2Hz,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 ١٥
يضاف تعاقبياً Vinylacetic acid (٠.٧٨٤ مليلتر)، bis (2-oxo-3-oxazolidinyl) TEA (١.٧١ مليلتر) إلى محلول من (3S,5R)-5-phosphinic chloride (٢.٣٥ جم)، و (3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]methanol (١.٥٢ جم) في THF (٥٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعدئذ يضاف محلول hydrochloric acid ١ عياري و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium hydroxide ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) للحصول على ١.٦٦ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب 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

methyl (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]acrylate

٥

يضاف بالتقطيع oxalyl chloride (٠.٦٦٤ مليلتر) إلى محلول من DMSO (٠.٥٧٦ مليلتر) في dichloromethane (٤٠ مليلتر) عند -٧٨° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف بالتقطيع إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية

١٠ محلول من 1-[(3S,5R)-3-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trifluorophenyl) morpholin-4-yl]-

(3-buten)-1-one (١.٦ جم) في dichloromethane (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل

عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف بالتقطيع إلى محلول التفاعل Triethylamine

(٣.٥٤ مليلتر)، الذي يقلب بعدئذ عند -٧٨° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف إلى محلول

التفاعل محلول ammonium chloride مشبع، وبعدئذ يسخن محلول التفاعل إلى درجة حرارة

١٥ الغرفة. يضاف إلى محلول التفاعل ethyl acetate، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة

العضوية مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط

مخفض للحصول على مركب aldehyde. يضاف sodium hydride (٦٠٪ زيت، ٠.٣٠٤ جم) إلى محلول مخلوط من trimethyl phosphonoacetate (١.٤٦ مليلتر) في THF (٣٥

مليلتر) و DMF (٨ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة

لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف إلى محلول التفاعل محلول من مركب aldehyde الناتج أعلاه في

٢٠ THF (٥ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠

دقيقة. يضاف إلى محلول التفاعل محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate،

وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي

ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام

٢٥ silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) للحصول على ١.٢٤ جم من مركب

العنوان. تكون القيم المميزة للمركب 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 حفاز Grubbs من الجيل الثاني (٢٨٥ مجم) إلى محلول من (E)-3-methyl

[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]acrylate (١.٢٤) ٥

جم) في dichloromethane (١٠٠ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة ساعة ونصف. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف إلى محلول التفاعل triethylamine (٣ ملليلتر)، الذي يقلب بعدئذ لمدة ١٠ دقائق. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٢٥٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z284[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 2.91-3.11(m,2H),3.62-3.69(m,2H),4.06(dd,J=11.2,4.0Hz,1H), 4.22(dd,J=12.0,3.2Hz,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).

تخليق (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one ١٥

يضاف platinum oxide (٢٠٠١ مجم) إلى محلول من (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)-3,4,7,9a-tetrahydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one (٢٥٠ مجم) في methanol (٦ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض للحصول على ٢٥٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z286[M⁺+H].

تخليق

Diethyl[(4R,9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-7-yl] phosphonate

يضاف iodotrimethylsilane (٠.١٨٨ ملليلتر) إلى محلول من (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)-3,4,7,9a-tetrahydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one (٢٥٠ مجم) و N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (٠.٤٦٦ ملليلتر) في methylene chloride (٦ ملليلتر) في ٢٥

جو nitrogen عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل مع التبريد بالتلج لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Iodine (٣٣٦ مجم) إلى محلول التفاعل مع التبريد بالتلج، ويقلب محلول التفاعل مع التبريد بالتلج لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض للحصول على مركب iodide. يضاف triethyl phosphite (٣ مليلتر) إلى مركب iodide الناتج، ويقلب الخليط عند ١٢٠° مئوية لمدة ساعتين. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض للحصول على ٣٧٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z422[M⁺+H].

١٠

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 محلول مخلوط من diethyl [(4R, 9aS)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluoro phenyl) octahydropyrido [2,1-c] [1,4] 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) oxazin-7-yl] phosphonate (٣٧٢ مجم) و benzaldehyde (٢٢٩ مجم) في tetrahydrofuran (٦ مليلتر) و ethanol (٢ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) للحصول على ١٦٣.٢ مجم من مركب العنوان.

يخلق أيضا بصورة منفصلة (4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)-3,4,7,9a-tetrahydro-oxazin-6-one (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 بواسطة الطريقة التالية.

٢٥

تخليق

9H-fluoren-9-ylmethyl (3S,5R)-3-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trifluorophenyl)

morpholine-4-carboxylate

يضاف 9-Fluorenylmethyl chloroformate (٣٢٧ مجم) إلى محلول مخلوط من ٥ [(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]methanol (٢٥٠ مجم) في dichloromethane (٥ مليلتر) ومحلول sodium bicarbonate مشبع (٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة الحرارة لمدة ٦ ساعات. يضاف إلى محلول التفاعل dichloromethane ومحلول ammonium chloride مشبع، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane <- ١٠ heptane:ethyl acetate = ٢:١) للحصول على ٤٧٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 470[M⁺ + H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 2.79(brs, 1H), 3.15(brm, 1H), 3.43-3.47(dd, J=3.6, 11.6Hz, 1H), 3.50-3.63(m, 2H), 3.90(d, J=12.0Hz, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 4.65-4.73(m, 2H), 4.86-4.90(dd, J=4.8Hz, 6.4Hz, 1H), 6.99(brt, 2H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.55-7.57(brd, 2H), 7.71-7.73(d, J=7.2Hz, 2H). ١٥

تخليق methyl 3-[(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]acrylate

يضاف DMSO (٠.١٤ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (٠.١٦ مليلتر) في dichloromethane (١٠ مليلتر) في جو nitrogen عند -٧٨° مئوية خلال ٥ دقائق، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ٥ دقائق. يضاف إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية ٢٠ محلول من 9H-fluoren-9-ylmethyl (3S,5R)-3-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trifluorophenyl) morpholine-4-carboxylate (٤٧٠ مجم) في dichloromethane (٢ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Triethylamine (٠.٨٦ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف ammonium chloride مشبع إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية، ويسخن محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف dichloromethane إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على

trimethyl phosphonoacetate يضاف magnesium sulfate ثم تركيز تحت ضغط مخفض. يضاف sodium hydride (يحتوي على ٦٠٪ زيت معدني، ٠.٢٨ مليلتر) إلى محلول مخلوط من DMF (٢ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول ٥٨ مجم) في THF (١٠ مليلتر)، ٣٠ دقيقة. يضاف محلول من المادة المتخلفة الناتجة أعلاه في THF (٢ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate ثم تركيز تحت ضغط مخفض. يضاف diethylamine (١ مليلتر) إلى محلول من المادة المتخلفة في acetonitrile (٤ مليلتر)، يقلب محلول التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف toluene إلى محلول التفاعل، الذي يركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane: ethyl acetate = ١:١) للحصول على ٢٢٧ مجم من خليط E/Z isomer من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 302[M⁺ + H].¹ H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 3.10-3.30(brm, 2H), 3.73-4.02 (brm, 6H), 4.45-4.62(brm, 1H), 5.91-6.17(m, 1H), 6.82-6.88(m, 1H), 6.02-7.10(mbr, 2H).
تخليق

Methyl (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]acrylate and methyl (Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]acrylate
يضاف تعاقبياً triethylamine (٠.٢ مليلتر)، vinylacetic acid (٠.٠٩ مليلتر)، و BOPCl (٢٧٥ مجم) إلى محلول من methyl 3-[(3S,5R)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]acrylate (٢١٧ مجم) في THF (٥ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ethyl acetate و hydrochloric acid ٠.٥ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل تعاقبياً الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium hydroxide ٠.٥ عياري ومحلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate، ثم تركيز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane: ethyl acetate = ١:١)

methyl (E)-3-[(3S, 5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluoro phenyl) morpholin-3-yl] acrylate
 methyl (Z)-3-[(3S, 5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluoro phenyl) morpholin-3-yl] acrylate
 القيم المميزة لل isomers كما يلي.

Methyl (E)-3-[(3S, 5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]acrylate ٥

ESI-MS;m/z 370[M⁺ +H].¹ H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 3.11-3.23(m,2H),3.65(s,3H),
 3.77-3.84(ddd,J=4.0,12.0, 13.4Hz,2H)4.10-4.15(m,2H),4.51-4.48(brd,2H),5.13-5.26
 (m,2H),5.51-5.64(m,2H),6.50-6.55(dd,J=4.8,16.0Hz,1H), 7.23(brt,2H).

Methyl (Z)-3-[(3S, 5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]acrylate ١٠

ESI-MS;m/z 370[M⁺ +H].¹ H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 3.01-3.08(m,1H),3.20-3.26(m,
 1H),3.72(s,3H),3.78-4.02(m,2H),4.01-4.05(d,J=12.0Hz,1H),4.50-4.53(d,J=12.8Hz,
 1H),5.14-5.23(m,2H),5.63-5.70(m,3H),5.90-6.00(m,2H),7.34-7.37(m,2H).

١٥ تخليق

(4R,9aS)-4-(3,4,5-trifluorophenyl)-3,4,7,9a-tetrahydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]
 oxazin-6-one

يضاف حفاز Grubbs من الجيل الثاني (٢٧.٧ مجم) إلى محلول من methyl (E)-3-[(3S, 5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluoro phenyl) morpholin-3-yl] acrylate (١٠٩.٨ مجم)

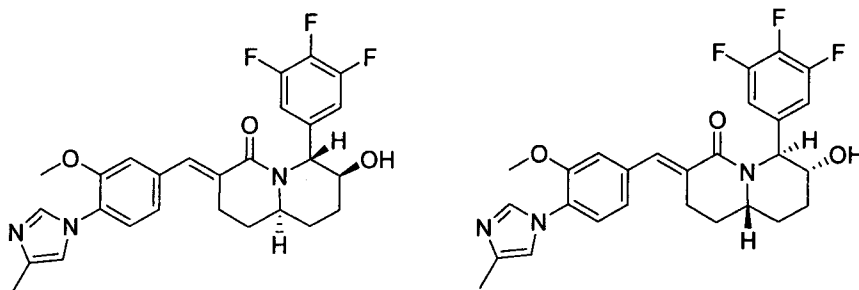
و methyl (Z)-3-[(3S, 5R)-4-(3-butenoyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)morpholin-3-yl]acrylate (١٣٢.٥ مجم) في dichloromethane (١٢ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة ساعة واحدة. يعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف إلى محلول التفاعل triethylamine (٠.٥ ملليلتر)، الذي يقرب لمدة ١٠ دقائق. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي

عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane:ethyl acetate = ٤:١) ethyl acetate < ٢٥

للحصول على ٩٦.٦ مجم من مركب العنوان.

المثالان ٨٤ و ٨٥

(E)-(6R,7S,9aR)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6S,7R,9aS)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one



تخليق

(6S*,8S*,9aR*)-8-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one
يضاف TBAF (محلول ١ THF جزئي جرامي، ٧.٢٦ مليلتر) إلى محلول من
(6S*, 8S*, 9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-fluorophenyl)octahydro
quinolizin-4-one (١.٥ جم) في THF (٢٠ مليلتر)، يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة
الغرفة طوال الليل. يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول
التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف
على magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة
بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl
acetate <-acetate) للحصول على ١.٠٦ جم من مركب العنوان.
تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.56-1.65(m, 1H), 1.65-1.77(m, 2H), 1.77-1.87(m, 1H), 1.87-
1.96(m, 1H), 2.01-2.12(m, 2H), 2.35-2.42(m, 1H), 2.42-2.59(m, 2H), 3.81-3.99(m, 1H),
4.21-4.26(m, 1H), 5.90(d, J=6.8Hz, 1H), 6.86-6.94(m, 2H).

٢٠ تخليق (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one
يضاف methanesulfonyl chloride (٧٧٦ ميكرو لتر) و triethylamine (٢.٧٩ مليلتر)
إلى محلول من (6S*,8S*,9aR*)-8-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydro

quinolizin-4-one (١ جم) في methylene chloride (٢٠ مليلتر) مع التبريد بالتلج، ويقرب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يزال المذيب بواسطة مبخّر. بعدئذ يضاف sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ٣.٢٢ جم) إلى محلول مخلوط من المادة المتخلطة الناتجة في THF-ethanol (١٧ مليلتر)، ويقرب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. لجعل المادة البائدة تختفي، يضاف sodium methoxide (محلول ٢٨٪ في methanol، ٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقرب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلطة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-heptane) على ٦٨١ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.64-1.73(m,2H), 1.74-1.98(m,2H), 2.06-2.14(m, 1H), 2.28-2.42(m,2H), 2.44-2.52(m, 1H), 3.50-3.58(m, 1H), 5.74-5.80(m, 1H), 6.03-6.08(m, 1H), 6.20(brs, 1H), 7.06-7.14(m,2H).

١٥ تخليق

(1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydro-1-oxa-2a-aza-cyclopropa[b]naphthalen-3-one and (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydro-1-oxa-2a-aza-cyclopropa[b]naphthalen-3-one يضاف mCPBA (١.٠٤ جم) إلى محلول من (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,9a-hexahydroquinolizin-4-one (٣٠ مليلتر)، ويقرب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ أيام. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلطة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol-heptane) للحصول على (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-trifluoro phenyl) octahydro-1-oxa-2a-aza-cyclo propa[b]naphthalen-3-one (٢٨٣ مجم) و (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-

(٢٣٥) trifluorophenyl)octahydro-1-oxa-2a-aza-cyclopropa[b]naphthalen-3-one
(1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5- لأجل الفيزيائية لمجم). تكون الخواص
trifluorophenyl)octahydro-1-oxa-2a-aza-cyclopropa[b]naphthalen-3-one كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.54-1.60(m,1H),1.63-1.86(m,3H),1.92(td,J=5.6,15.2Hz,
1H), 2.10(dd,J=12,15.2Hz,1H),2.27-2.36(m,1H),2.44-2.51(m,1H),3.27-3.35(m,1H),
3.39-3.41(m,1H),3.50-3.52(m,1H),6.34(brs,1H),7.06-7.10(m,2H).

(1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5- لأجل الفيزيائية لمجم). تكون الخواص
trifluorophenyl)octahydro-1-oxa-2a-aza-cyclopropa[b]naphthalen-3-one كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.60-1.68(m,2H),1.72-1.80(m,1H),1.80-1.92(m,1H),1.94-
2.02(m,1H),2.10-2.16(m,1H),2.36-2.50(m,2H),3.49-3.52(m,1H),3.59(t,J=4.4Hz,
1H),3.60-3.66(m,1H), 5.94(d,J=4.4Hz,1H),7.00-7.10(m,2H).

تخليق

(6R*,7S*,9aR*)-7-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one
يبرد إلى -٧٨° مئوية محلول من (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5- trifluorophenyl)octahydro-1-oxa-2a-aza-cyclopropa[b]naphthalen-3-one (١٢٣ مجم)
في THF (٤ مليلتر). يضاف Lithium triethyl borohydride (محلول ١ جزيئي جرامي في
THF، ٦٢٠ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة.
يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة
العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت
ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب
التصفية: نظام heptane-ethyl acetate<- نظام ethyl acetate-methanol للحصول على
١٢٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.42-1.48(m,1H),1.60-1.82(m,4H),1.82-2.06(m,3H),2.47-
2.62(m,2H),2.81(brs,1H),3.32-3.40(m,1H),4.48-4.52(m,1H), 5.97(brs,1H),6.76-6.84
(m,2H).

تخليق

(6R*,7S*,9aR*)-7-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)

octahydroquinolizin-4-one

يقلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل محلول من (6R*,7S*,9aR*)-7-hydroxy-6-

(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (١٦٤ مجم)، TBSCl (١٦٥ مجم)،

imidazole (١٤٩ مجم)، و DMAP (٦.٧ مجم) في DMF (٥ مليلتر). لجعل المادة البادئة ٥

تختفي، يضاف TBSCl (١٦٥ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة

طوال الليل. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل

الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تركز

تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica

(مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate < نظام ethyl acetate-methanol) للحصول ١٠

على ٢٢٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.01(s,3H),0.02(s,3H),0.81(s,9H),1.25-1.32(m,1H),1.48-

1.70(m,4H),1.70-1.97(m,3H),2.34-2.50(m,2H),3.22-3.32(m,1H),4.29(bris,1H),5.73

(bris,1H),6.66-6.76(m,2H).

١٥ تخليق

(E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-

1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

نحصل على ٣٣٦ مجم من مركب العنوان من (6R*,7S*,9aR*)-7-(tert-butyldimethyl

silanyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٢٢٧ مجم) بنفس

الطريقة كما في المثالين ٨٠ و ٨١. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ٢٠

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.13(s,3H),0.14(s,3H),0.91(s,9H),1.40-1.50(m,1H),1.68-

1.80(m,1H),1.82-1.96(m,2H),2.00-2.16(m,2H),2.31(s,3H), 2.72-2.82(m,1H),2.90-

2.98(m,1H),3.50-3.58(m,1H), 3.87(s,3H),4.39-4.41(m,1H),5.89(bris,1H),6.84-6.90

(m,2H), 6.94-6.95(m,1H),7.02-7.05(m,2H),7.25-7.27(m,1H), 7.72(d,J=1.6Hz,1H),

7.80(s,1H).

٢٥

تخليق

(E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

(E)-(6R*, 7S*, 9aR*)-7-(tert-butyl من مجم ١٠٠ على ١٠٠ مجم من مركب العنوان من

dimethyl silanyloxy)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٣٣٦ مجم) بنفس الطريقة كما في ٥

مثال ٧١. تكون القيم المميزة كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.45-1.54(m,1H),1.66-1.80(m,3H),1.90-1.96(m,1H),2.00-2.12(m,1H),2.31(s,3H),2.72-2.82(m,1H),2.90-3.00(m,1H), 3.46-3.56(m,1H),3.88(s,3H),4.54-4.58(m,1H),6.09(s,1H), 6.86-6.90(m,2H),6.94-6.95(m,1H),7.01-7.04(m,2H),7.26-7.28(m,1H),7.73(d,J=1.2Hz,1H),7.82(s,1H). ١٠

تخليق

(E)-(6R,7S,9aR)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6S,7R,9aS)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one ١٥

racemate (E)-(6R*, 7S*, 9aR*)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl) octahydroquinolizin-4-one المصنع بواسطة Daicel CHIRALPAK™ AD-H بواسطة Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) للحصول على مركب ٢٠
العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٤ دقائق (٣٥ مجم؛ ٩٩٪ ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٩ دقيقة (٣٠ مجم؛ < ٩٩٪ ee).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٤ دقائق (مثال ٨٤) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.45-1.54(m,1H),1.66-1.80(m,3H),1.90-1.96(m,1H), 2.00-2.12(m,1H),2.31(s,3H),2.72-2.82(m,1H),2.90-3.00(m,1H),3.46-3.56(m,1H),3.88(s,3H),4.54-4.58(m,1H), 6.09(s,1H),6.86-6.90(m,2H),6.94-6.95(m,1H),7.01-7.04(m,2H),7.26-7.28(m,1H),7.73(d,J=1.2Hz,1H),7.82(s,1H). ٢٥

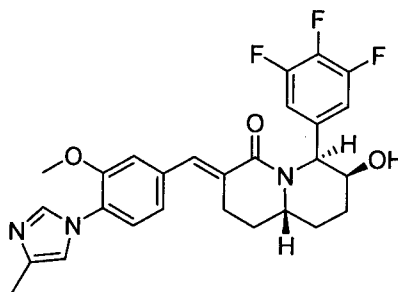
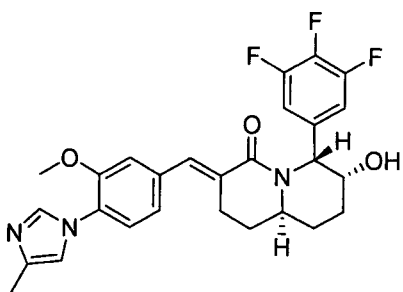
تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٩ دقيقة (مثال ٨٥) كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.45-1.54(m, 1H), 1.66-1.80(m, 3H), 1.90-1.96(m, 1H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.72-2.82(m, 1H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.46-3.56(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.54-4.58(m, 1H), 6.09(s, 1H), 6.86-6.90(m, 2H), 6.94-6.95(m, 1H), 7.01-7.04(m, 2H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.73(d, J=1.2Hz, 1H), 7.82(s, 1H).

المثالان ٨٦ و ٨٧

تخليق

(E)-(6R,7R,9aR)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6S,7S,9aS)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one



تخليق

(6R*,7R*,9aR*)-7-hydroxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one
نحصل على ٤٥ مجم من مركب العنوان (نقاء: ٥٠٪) من (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-
(3,4,5-trifluorophenyl)octahydro-1-oxa-2a-aza-cyclopropa[b]naphthalen-3-one بنفس
الطريقة كما في المثالين ٨٤ و ٨٥. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.50-2.18(m, 8H), 2.36-2.50(m, 2H), 3.02(brs, 1H), 3.26-3.36(m, 1H), 4.00-4.06(m, 1H), 6.06(d, J=4.8Hz, 1H), 7.18-7.26(m, 2H).

تخليق

(6R*,7R*,9aR*)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)

octahydroquinolizin-4-one

نحصل على ٢٨ مجم من مركب العنوان من (3,4,5-

trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٤٥ مجم، نقاء: ٥٠٪) بنفس الطريقة كما في

المثالين ٨٤ و ٨٥. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.06(s,3H),0.11(s,3H),0.88(s,9H),1.50-1.64(m,2H),1.66-

1.76(m,2H),1.78-1.90(m,2H),1.90-2.00(m,2H),2.38-2.56(m,2H),3.22-3.30(m,1H),

3.95-4.01(m,1H), 5.96(d,J=5.6Hz,1H),7.19-7.26(m,2H).

تخليق

(E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-

1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

نحصل على ٢٩ مجم من مركب العنوان من (tert-butyldimethyl

silyloxy)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (٢٨ مجم) بنفس

الطريقة كما في المثالين ٨٠ و ٨١. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.26-1.40(m,1H),1.60-1.80(m,2H),1.84-1.92(m,1H),1.94-

2.06(m,2H),2.30(s,3H),2.70-2.88(m,2H),3.41-3.47(m,1H), 3.87(s,3H),4.02-4.18(m,

1H),6.03(d,J=5.2Hz,1H), 6.94(s,1H),7.00-7.02(m,2H),7.22-7.32(s,3H),7.72(s,1H),

7.82(s,1H).

تخليق

(E)-(6R,7R,9aR)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)

benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6S,7S,

9aS)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,

5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

racemate (E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4- racemate على

(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydro

(E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-[3- quinolizin-4-one من

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)

octahydroquinolizin-4-one (٢٩ مجم) بنفس الطريقة كما في مثال ٧١. بعدئذ، ينفصل racemate بواسطة CHIRALPAK™ AD-H المصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) للحصول على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥ دقائق (٣.٧ مجم؛ < ٨٠ % ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٧ دقائق (٥.٢ مجم؛ < ٧١ % ee). ٥

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥ دقائق (مثال ٨٦) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.34-1.38(m, 1H), 1.50-1.78(m, 2H), 1.78-1.88(m, 1H), 1.96-2.08(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.68-2.78(m, 1H), 2.80-2.90(m, 1H), 3.49-3.56(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.12-4.20(m, 1H), 6.12(d, J=5.6Hz, 1H), 6.94-6.95(m, 1H), 7.00-7.02(m, 2H), 7.22-7.29(m, 3H), 7.72(d, J=1.2Hz, 1H), 7.79(s, 1H). ١٠

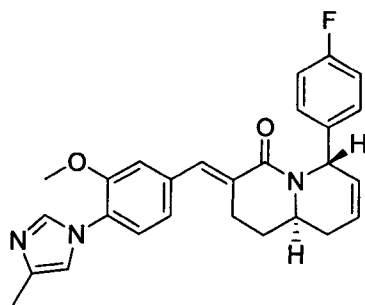
تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٧ دقائق (مثال ٨٧) كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.34-1.38(m, 1H), 1.50-1.78(m, 2H), 1.78-1.88(m, 1H), 1.96-2.08(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.68-2.78(m, 1H), 2.80-2.90(m, 1H), 3.49-3.56(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.12-4.20(m, 1H), 6.12(d, J=5.6Hz, 1H), 6.94-6.95(m, 1H), 7.00-7.02(m, 2H), 7.22-7.29(m, 3H), 7.72(d, J=1.2Hz, 1H), 7.79(s, 1H). ١٥

مثال ٨٨

تخليق

(E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one ٢٠



تخليق 1-(4-bromobutyryl)-2-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one
 نحصل على ٦.٦٦ جم من مركب العنوان من 4-methoxypyridine (٢ مليلتر)، 4-
 fluorophenylmagnesium bromide (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ٢٠.٧ مليلتر)،
 و 4-bromobutyryl chloride (٢.٤ مليلتر) طبقاً للطريقة الموصوفة في Tetrahedron
 Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي. ٥

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 2.20-2.32(m,2H), 2.79-2.86(m,3H), 3.10-3.16(m,1H), 3.47-
 3.55(m,2H), 5.47(brd, J=8.0Hz, 1H), 6.00(bris, 1H), 6.99-7.03(m,2H), 7.18-7.21(m,2H),
 7.75(bris, 1H).

تخليق (4S*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydroquinolizine-2,6-dione
 نحصل على ١.٠٥ جم من مركب العنوان من 1-(4-bromobutyryl)-2-(4-
 fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one (٢ جم)، tributyltin hydride (١.٨٧
 مليلتر)، و AIBN (٣٨٦ مجم) طبقاً للطريقة الموصوفة في The Journal Organic
 Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.58-1.82(m,2H), 1.85-2.01(m,2H), 2.34-2.39(m,1H), 2.45-
 2.56(m,3H), 2.80(dd, J=15.6, 7.2Hz, 1H), 2.97-3.01(m,1H), 3.49-3.56(m,1H), 6.54
 (brd, J=7.2Hz, 1H), 6.99-7.03(m,2H), 7.21-7.24(m,2H). ١٥

تخليق (6S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxyoctahydroquinolizin-4-one
 يبرد إلى صفر مئوية محلول من (4S*,9aR*)-4-(4-fluorophenyl)hexahydro
 quinolizine-2,6-dione (٧٩٠ مجم) في methanol (٢٠ مليلتر). يضاف sodium
 borohydride (١٤٩ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب لمدة ساعتين و ١٥ دقيقة. يضاف
 ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية
 الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز تحت ضغط
 مخفض للحصول على ٧٦٠ مجم من مركب alcohol الخام. تكون القيم المميزة للمركب كما
 يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.52-2.15(m,7H), 2.44-2.69(m,3H), 3.30-3.36(m,1/3H),
 3.86-3.94(m,1H), 4.22(bris, 2/3H), 5.99-6.00(brd, J=6.4Hz, 2/3H), 6.22-6.23(brd, J=
 6.4Hz, 1/3H), 7.00-7.04(m,4/3H), 7.15-7.18(m,2/3H), 7.22-7.27(m,2H). ٢٥

تخليق

- (6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one and (6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one
- ٥ يبرد إلى صفر° مئوية محلول من (6S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy octahydroquinolizin-4-one (٢٠٣ مجم) في DMF (٥ مليلتر). يضاف على التعاقب imidazole (٢٦٢ مجم)، TBSCI (٢٩١ مجم)، و DMAP (٩.٤٢ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض.
- ١٠ تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) للحصول على ١٨٣ مجم من (6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one و ٣١.٨ مجم من (6S*, 8R*, 9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one. تكون القيم المميزة لأجل (6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one كما يلي.
- ٢٠ ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.00(s,3H),0.05(s,3H),0.76(s,9H),1.65-1.75(m,2H),1.75-1.85(m,1H),1.85-2.08(m,2H),2.08-2.20(m,2H),2.41-2.52(m,1H),2.52-2.70(m,2H),4.01-4.06(m,1H),4.26-4.27(m,1H),6.04(brd,J=6.4Hz,1H),7.03-7.08(m,2H),7.27-7.31(m,2H).
- تكون القيم المميزة لأجل (6S*,8R*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one كما يلي.
- ٢٥ ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.04(s,3H),0.07(s,3H),0.88(s,9H),1.57-1.63(m,1H),1.70-1.82(m,4H),1.86-1.99(m,2H),2.43-2.60(m,3H),3.29-3.35(m,1H),3.80-3.88(m,1H),6.17-6.19(m,1H),7.01-7.06(m,2H),7.13-7.16(m,2H).

تخليق

- (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one
يضاف LDA (محلول ١.٥ جزيئي جرامي في THF، ١.١١ مليلتر) إلى محلول من (6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-fluorophenyl)octahydro quinolizin-4-one (٢٩٨ مجم) في THF (٥ مليلتر) عند صفر° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (١٧٩ مجم) في THF (٣ مليلتر) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر° مئوية لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض للحصول على ٤٤٣ مجم من مادة مركبة aldol خام.
- ١٠ يبرد إلى صفر° مئوية محلول من مادة مركبة aldol خام (٤٤٣ مجم) في methylene chloride (٧ مليلتر). يضاف triethylamine (٤١٦ ميكرو لتر) و methanesulfonyl chloride (١١٥ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات ونصف. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي ثم تجفف على magnesium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض للحصول على مركب mesyl خام.
- ١٥ يضاف sodium methoxide (١٢١ مجم) و methanol (١ مليلتر) إلى محلول من مركب mesyl الخام في THF، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate < نظام ethyl acetate-methanol) للحصول على ٣٣٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.
- ٢٠ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 0.00(\text{s},3\text{H}), 0.05(\text{s},3\text{H}), 0.77(\text{s},9\text{H}), 1.75-1.96(\text{m},3\text{H}), 2.12(\text{s},3\text{H}), 2.12-2.24(\text{m},2\text{H}), 2.44-2.52(\text{m},1\text{H}), 2.84-3.02(\text{m},2\text{H}), 3.97(\text{s},3\text{H}), 4.11-4.20(\text{m},1\text{H}), 4.26-4.32(\text{m},1\text{H}), 6.08-6.12(\text{m},1\text{H}), 7.03-7.18(\text{m},7\text{H}), 7.22-7.40(\text{m},2\text{H}), 7.87(\text{s},1\text{H}).$

تخليق

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one

يضاف TBAF (محلول ١ جزيئي جرامي في THF، ١.١٥ مليلتر) إلى محلول من (E)-

(6S*,8S*,9aR*)-8-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-

4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one (٣٣٠ مجم) ٥

في THF (٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف

محلول ammonium choride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة

العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate

لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي ١٠

عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl

acetate -> نظام ethyl acetate-methanol للحصول على ٢٣٢ مجم من مركب العنوان.

تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.75-1.96(m,3H),2.07-2.15(m,1H),2.17-2.27(m,1H), 2.34

(s,3H),2.52-2.56(m,1H),2.78-2.84(m,1H),2.88-2.96(m,1H),3.88(s,3H),4.01-4.08(m, ١٥

1H),4.26-4.30(m,1H), 6.04-6.10(m,1H),6.96(s,1H),7.00-7.06(m,4H),7.16-7.34(m,

3H),7.82(s,1H),7.82-7.84(m,1H).

تخليق

(E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-

imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one and (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4- ٢٠

fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)

benzylidene]octahydroquinolizin-4-one

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3- racemate ————— ينفصل

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzylidene] octahydro quinolizin-4-one

الناتجة أعلاه (٢٣٢ مجم) بواسطة AD-H CHIRALPAKTM المصنع بواسطة Daicel ٢٥

Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) للحصول على مركب

العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥ دقائق (٨٩ مجم؛ < ٩٩ % ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩.٧ دقائق (٨٩ مجم؛ < ٩٩ % ee).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥ دقائق كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.75-1.96(m,3H),2.07-2.15(m,1H),2.17-2.27(m,1H),2.34 (s,3H),2.52-2.56(m,1H),2.78-2.84(m,1H), 2.88-2.96(m,1H),3.88(s,3H),4.01-4.08(m, ٥ 1H),4.26-4.30(m,1H),6.04-6.10(m,1H),6.96(s,1H),7.00-7.06(m,4H), 7.16-7.34(m, 3H),7.82(s,1H),7.82-7.84(m,1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩.٧ دقائق كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.75-1.96(m,3H),2.07-2.15(m,1H),2.17-2.27(m,1H),2.34 (s,3H),2.52-2.56(m,1H),2.78-2.84(m,1H), 2.88-2.96(m,1H),3.88(s,3H),4.01-4.08(m, ١٠ 1H),4.26-4.30(m,1H),6.04-6.10(m,1H),6.96(s,1H),7.00-7.06(m,4H), 7.16-7.34(m, 3H),7.82(s,1H),7.82-7.84(m,1H).

تخليق

(E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one ١٥

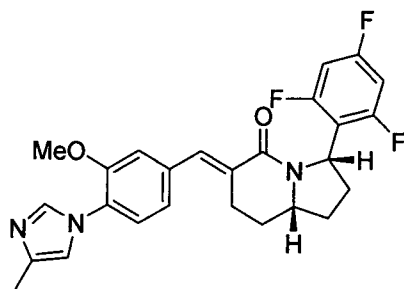
نحصل على ٧٨٤ مجم من مركب العنوان من (E)-(6S, 8S, 9aR)-6-(4-fluorophenyl)- 8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzylidene] octahydro quinolizin-4-one (٨٨٤ مجم) بنفس الطريقة كما في مثال ٧١. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.70-1.80(m,1H),1.85-1.98(m,1H),2.10-2.19(m,1H), 2.31 (s,3H),2.42-2.55(m,1H),2.70-2.82(m,2H),3.62-3.75(m,1H),3.88(s,3H),5.88-5.94(m, ٢٠ 1H),6.04-6.10(m,1H), 6.34(brs,1H),6.93(s,1H),6.96-7.07(m,4H),7.22-7.28(m,1H), 7.49-7.52(m,2H),7.71(s,1H),7.80(s,1H).

مثال ٨٩

تخليق ٢٥

(3S,8aS)-6-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-3-(2,4,6-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one



تخليق ethyl (2R,5S)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidine-2-carboxylate

- إلى محلول من (R)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (CAS No. 128811-48-3؛ ٥.٧ جم) في tetrahydrofuran (٣٠ ملليلتر)،
 ٥ يضاف بالتدريج عند -٤٠° مئوية خلال ساعة واحدة trifluorophenylmagnesium bromide (محلول ٠.٢٤ جزيئي جرامي في THF؛ ١٠٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند -
 ٤٠° مئوية لمدة ١٢ ساعة. يضاف ammonium chloride مائي مشبع و ethyl acetate إلى
 المحلول. يسخن محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل
 الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف على magnesium sulfate لامائي، وتركز
 ١٠ تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica
 (heptane: ethyl acetate < ١:١ = heptane) للحصول على ٦.٢ جم من ethyl (R)-2-
 tert-butoxycarbonylamino-5-oxo-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pentanoate. يضاف محلول
 من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٣٠ ملليلتر) إلى محلول من ethyl (R)-
 2-tert-butoxycarbonylamino-5-oxo-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pentanoate الناتج في
 ١٥ ethyl acetate (٣٠ ملليلتر)، ويقلب المحلول لمدة ١٢ ساعة. يركز محلول التفاعل تحت
 ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة،
 وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم
 تركز تحت ضغط مخفض. يضاف palladium-carbon ١٠٪ (١٠٠ مجم) إلى محلول من
 المادة المتخلفة في ethyl acetate (٢٠ ملليلتر) و ethanol (١٠ ملليلتر)، ويقلب محلول
 ٢٠ التفاعل في جو hydrogen عند واحد ضغط جوي لمدة ٢١ ساعة. يرشح محلول التفاعل خلال
 مرشح Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٤.٣٤ جم من مركب
 العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 274 [M⁺+H].

تخليق [(2R,5S)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]methanol

يضاف LAH (٧٢٤ مجم) إلى محلول من ethyl (2R,5S)-5-(2,4,6-trifluorophenyl) pyrrolidine-2-carboxylate (٤.٣٤ جم) في THF (١٠٠ مليلتر) عند -١٥° مئوية خلال ساعة واحدة. يقلب محلول التفاعل عند -١٥° مئوية لمدة ١٩ ساعة. يضاف على التوالي ماء (٠.٨ مليلتر)، محلول sodium hydroxide ٥ عياري (٠.٨ مليلتر)، وماء (٢.٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣.٦٨ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 232 [M⁺+H].

١٠ تخليق

tert-butyl (2R,5S)-2-hydroxymethyl-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate

يضاف di-tert-butyl dicarbonate (٥.٢١ جم) إلى محلول من [(2R,5S)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]methanol (٤.٤ مليلتر) و triethylamine (٣.٦٨ جم) في DMF، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات. يضاف imidazole (١ جم) إلى محلول التفاعل، ويقلب الخليط لمدة ساعة واحدة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate و hydrochloric acid مائي ١ عياري مبرد بالتج إلى المحلول، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (heptane < ethyl acetate:heptane = ١:١) لنحصل على ٢.٨٢ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 332 [M⁺+H].

تخليق

tert-butyl (2R,5S)-2-((E)-2-ethoxycarbonylvinyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate

يضاف بالتقطيع محلول من DMSO (١.٦٢ جم) في methylene chloride (٥ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (١.٦٢ جم) في methylene chloride (٥ مليلتر) عند

٧٨-مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ١٠ دقائق. يضاف بالتدقيق محلول من tert-butyl (2R,5S)-2-hydroxymethyl-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (٢.٨٢ جم) في dichloromethane (٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند ٧٨-مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٧٠ دقيقة. يضاف بالتدقيق triethylamine (٥.٩٤ مليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٨-مئوية لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول مخلوط toluene-THF (١:١) ومحلول ammonium chloride مشبع إلى محلول التفاعل. يعاد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل على التوالي الطبقة العضوية الناتجة مع hydrochloric acid مائي ١ عياري، ماء sodium bicarbonate مشبع، ومحلول ملحي، وتجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض.

١٠ يضاف triethylphosphonoacetate (٢.٥ مليلتر) إلى معلق من sodium hydride (يحتوي على زيت معدني ٦٠٪، ٥١١ مجم) في THF (٧٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول من المادة المتخلفة أعلاه في THF (٣٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة وعند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate ومحلول ammonium chloride مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (heptane <- ethyl acetate:heptane = ١:١) لنحصل على ٢.٢٣ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z400[M⁺+H].

٢٠

تخليق

ethyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]

acrylate

٢٥ يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (١٠ مليلتر) إلى محلول من tert-butyl (2R,5S)-2-((E)-2-ethoxycarbonylvinyl)-5-(2,4,6-trifluoro-phenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (٢.٢٣ جم) في ethyl acetate (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ثم يتركز تحت ضغط مخفض. يضاف

ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية فوق magnesium sulfate لامائي ثم تتركز تحت ضغط مخفض. يضاف على التوالي triethylamine (١.١ مليلتر)، vinylacetic acid (٠.٣٨ مليلتر)، وBOPCl (١.٥٨ جم) إلى محلول من المادة المتخلفة في THF (٣٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة. يضاف محلول مخلوط toluene-THF (١:١) وhydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium hydroxide ١ عياري، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٣٥ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z368[M⁺+H].

١٠ تخليق (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-5-one
يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعتين محلول من ethyl (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-butenoyl)-5-(2,4,6-trifluorophenyl)pyrrolidin-2-yl]acrylate وحفز Grubbs من الجيل الثاني (١٥٥ مجم) في methylene chloride (٧٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف triethylamine (٠.٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب الخليط لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (heptane <- heptane: ethyl acetate = ١:١) لنحصل على ٥٤٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z268[M⁺+H].

٢٠ تخليق (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one
يضاف platinum oxide (٢٥ مجم) إلى محلول (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorophenyl)-2,3,6,8a-tetrahydro-1H-indolizin-5-one (٥٤٨ مجم) في methanol (٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند واحد ضغط جوي عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٥٥٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z270[M⁺+H].

تخليق

- (3S,8aS)-6-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]}-(E)-methylidene}-3-(2,4,6-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one
- يضاف بالتقطيط iodotrimethylsilane (٠.٤٤ مليلتر) إلى محلول من (3S,8aR)-3-(2,4,6-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one (٥٥٠ مجم) و-N,N,N',N'-tetramethyl-ethylenediamine (١.٠٨ مليلتر) في methylene chloride (١٠ مليلتر) عند ٥ صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٧٧٧ مجم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول sodium thiosulfate مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل. يعاد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، ثم تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. يقلب عند ١٢٠° مئوية خلال ساعتين محلول من المادة المتخلفة في triethyl phosphite (٢ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول من المادة المتخلفة في THF (٢٠ مليلتر) و ethanol (٥ مليلتر)، يضاف 3-lithium methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) benzaldehyde (٤٤٣ مجم) و lithium hydroxide monohydrate (٢٥٨ مجم)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات ونصف. يضاف ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة ٢٠ حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١) - acetate methanol:ethyl acetate = ١:٩) لنحصل على ٥٢٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

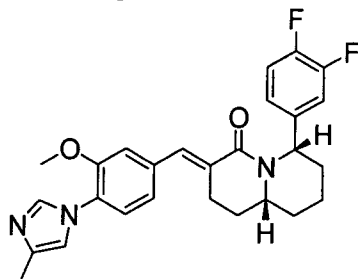
ESI-MS; m/z 468 $[M^+ + H]$.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.68-1.83(m, 1H), 1.93-2.10(m, 2H), 2.12-2.25(m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.34-2.47(m, 1H), 2.64-2.75(m, 1H), 3.10(brd, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 3.74-3.82(m, 1H), 3.83(s, 3H), 5.39(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.61(t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.91(s, 1H), 7.02(bris, 1H), 7.05 (brd, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.23(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.70(s, 1H), 7.72(bris, 1H).

مثال ٩٠

تخليق

(6S,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one



تخليق (R)-6-oxopiperidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-methyl ester

يضاف thionyl chloride (٢٠٦ مليلتر) إلى methanol (٧٥٠ مليلتر) عند -٢٠° مئوية خلال ساعة واحدة، ويقلب محلول التفاعل عند -٢٠° مئوية لمدة ١٥ دقيقة. يضاف (R)-6-oxopiperidine-2-carboxylic acid (CAS #72002-30-3) (٢٦ جم) إلى محلول التفاعل عند -٢٠° مئوية. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٣ ساعة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف triethylamine (٦٢.٢ مليلتر)، DMAP (١٣.٦ جم)، و di-tert-butyl dicarbonate (١٤٦ جم) إلى محلول من المادة المتخلفة في acetonitrile (٧٠٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate ومحلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتتفصل الطبقة العضوية. بالإضافة لذلك، تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٣٢.٥ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50(s,9H),1.65-1.85(m,2H),2.00-2.09(m,1H),2.12-2.21 (m,1H),2.45-2.63(m,2H),3.77(s,3H),4.68-4.74(s,1H).

تخليق methyl (2R,6S)-6-(3,4-difluorophenyl)piperidine-2-carboxylate

إلى محلول من (R)-6-oxopiperidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2- methyl ester (٨٢٠ مجم) في THF (١٢ مليلتر)، يضاف 3,4-difluorophenylmagnesium bromide (محلول ٠.٥ جزيئي جرامي في THF، ٧ مليلتر) في جو nitrogen عند -٧٨° مئوية خلال ٢٠ دقيقة. يقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية إلى -١٠° مئوية لمدة ساعتين، ثم يخمد مع محلول ammonium chloride مشبع عند -١٠° مئوية. ٥
يضاف ماء إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على (R)-2-tert-butoxycarbonyl-amino-6-(3,4-difluorophenyl)-6-methyl oxohexanoate (٨٥٠ مجم). يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٢٥ مليلتر) إلى محلول من (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-6-(3,4-difluorophenyl)-6-oxohexanoate (٢.٤٥ جم) في ethyl acetate (٢٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتصبح المادة المتخلفة قاعدية مع محلول sodium bicarbonate مشبع. بعدئذ، يضاف chloroform إلى المادة المتخلفة، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تنفصل الطبقة العضوية، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف palladium-carbon ١٠٪ (١٥٠ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة في methanol (٣٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٢٥ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 256 [M⁺ + H].

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.33-1.47(m, 1H), 1.48-1.60(m, 2H), 1.72-1.80(m, 1H), 1.95-2.03(m, 1H), 2.04-2.12(m, 1H), 2.16(brs, 1H), 3.48(dd, J=11.2, 2.8Hz, 1H), 3.63(dd, J=11.2, 2.8Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 7.06-7.12(m, 2H), 7.21-7.28(m, 1H). ٢٥

تخليق (6S,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one

- يضاف diethyl cyanophosphonate (٣.١٤ مليلتر) إلى محلول من methyl (2R,6S)- vinylacetic acid (١.٧٨ جم)، 6-(3,4-difluorophenyl)piperidine-2-carboxylate (١.٦١ جم)، و triethylamine (٥.٢٧ مليلتر) في DMF (٤٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يضاف ethyl acetate و ٥.٥ hydrochloric acid عياري إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة على التوالي مع ماء sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على methyl (2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(3,4-difluorophenyl)piperidine-2-carboxylate.
- ١٠ يضاف lithium borohydride (٣١٥ مجم) إلى محلول من methyl (2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(3,4-difluorophenyl)piperidine-2-carboxylate (٤٠ مليلتر) في THF عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة وعند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات ونصف. يضاف محلول التفاعل إلى محلول مخلوط من محلول ammonium chloride بارد في ethyl acetate، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. ١٥ تتفصل الطبقة العضوية، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على 1-[(2S,6R)-2-(3,4-difluorophenyl)-6-(3-buten)-1-one]-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-1-one. يضاف DMSO (٠.٩٢ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (٠.٥٦ مليلتر) في dichloromethane (٣٠ مليلتر) في جو nitrogen عند ٧٨° مئوية خلال خمس دقائق، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٨° مئوية لمدة ١٠ دقائق. ٢٠ يضاف محلول من 1-[(2S,6R)-2-(3,4-difluorophenyl)-6-(3-buten)-1-one]-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-1-one (٧ مليلتر) في dichloro-methane (٧ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند ٧٨° مئوية خلال ٢٠ دقيقة، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٨° مئوية لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف triethylamine (٢.٧ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند ٧٨° مئوية خلال ١٠ دقائق، ثم يقلب محلول التفاعل عند ٦٠° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يخمد محلول التفاعل مع محلول ammonium chloride مشبع عند ٦٠° مئوية ويسخن إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate و ٥.٥ hydrochloric acid عياري إلى محلول التفاعل،

وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل على التوالي الطبقة العضوية الناتجة مع ماء ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. يضاف trimethyl phosphonoacetate (١.٠٦ مليلتر) إلى محلول مخلوط من sodium hydride ٦٠٪ (١٦١ مجم) في THF (٢٠ مليلتر) و DMF (٤ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول من المادة المتخلطة الناتجة أعلاه في THF (٣ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول ammonium chloride بارد، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلطة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على methyl (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-methyl (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(3,4-difluorophenyl)piperidin-2-yl]acrylate nitrogen لمدة ثلاث ساعات محلول من خليط من methyl (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(3,4-difluorophenyl)piperidin-2-yl]acrylate مع (Z)-3- methyl (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(3,4-difluorophenyl)piperidin-2-yl]acrylate وحفاز Grubbs من الجيل الثاني (١٨٧ مجم) في methylene chloride (١٤٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف triethylamine (٠.٣٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق ويركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلطة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤١٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 264 [M⁺+H].

تخليق (6S,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

يضاف platinum oxide (٤٨ مجم) إلى محلول من (6S,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)- 3,6,7,8,9a-hexahydroquinolizin-4-one (٥٥٨ مجم) في methanol (١٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في تيار hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة

المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤٠٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.
ESI-MS; m/z 266 [M⁺+H].

تخليق

- ٥ (6S,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one
يضاف iodotrimethylsilane (٠.٣٤ مليلتر) إلى محلول من (6S,9aR)-6-(3,4-difluoro-phenyl)octahydroquinolizin-4-one (٤٠٠ مجم) و N,N,N',N'-tetramethyle thylene-diamine (٠.٨٠ مليلتر) في methylene chloride (١٣ مليلتر) في جو nitrogen عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٥٧٥ مجم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على مركب iodide. يقلب عند ١٢٠° مئوية لمدة خمس ساعات خليط من مركب iodide الناتج مع triethyl phosphite (٦ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف lithium hydroxide monohydrate (١٩٠ مجم) إلى محلول مخلوط من المادة المتخلفة و 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٣٩٢ مجم) في tetrahydrofuran (١٥ مليلتر) و ethanol (٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات. يضاف ethyl acetate إلى محلول التفاعل، الذي يغسل بعدئذ على التوالي مع ماء sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) ثم بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٤٩٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

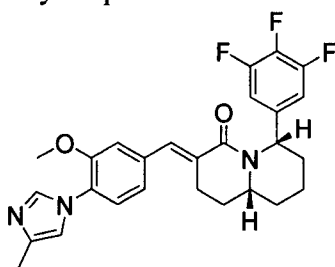
ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.33-1.82(m, 5H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.10-2.30(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.66-2.77(m, 1H), 3.07-3.16(m, 1H), 3.75-3.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.48(brs, 1H), 6.92-6.95(m, 1H), 6.96-7.01(m, 1H), 7.02-7.16(m, 4H), 7.24-7.30(m, 1H), 7.72(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.81(brd, $J=2.4$ Hz, 1H).

٥ مثال ٩١

تخليق

(6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one



١٠ تخليق methyl (2R,6S)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)piperidine-2-carboxylate

إلى محلول من 2- (R)-6-oxopiperidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester methyl ester (١٣ جم) في THF (١٤٠ مليلتر)، يضاف في جو nitrogen عند -٧٨° مئوية خلال ٣٠ دقيقة 3,4,5-trifluorophenylmagnesium bromide (محضر من 1-bromo-3,4,5-trifluorobenzene (١١.٧ جم) و magnesium (١.٤٨ جم) بواسطة الطريقة الموصوفة في (Org. Synth., 2001, 79, 176)). يقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية إلى -١٠° مئوية لمدة ساعتين، ثم يخمد مع محلول ammonium chloride مشبع عند -١٠° مئوية. يضاف ماء إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (١٥٠ مليلتر) إلى محلول من المادة المتخلفة في ethyl acetate (١٥٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة تسع ساعات. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتصبح المادة المتخلفة قاعدية مع محلول sodium bicarbonate مشبع. بعدئذ، يضاف chloroform إلى المادة المتخلفة، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تتفصل الطبقة العضوية، تجفف فوق

magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف palladium-carbon ١٠٪ (٧٠٠ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة في methanol (٢٠٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة تسع ساعات. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل ٥ على ٥.٤٧ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 274 [M⁺+H].

تخليق (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one
يضاف diethyl cyanophosphonate (١٠ مليلتر) إلى محلول من methyl (2R,6S)-6- (٥.٦٧ vinylacetic acid (٥.٤٧ جم)، (3,4,5-trifluorophenyl)piperidine-2-carboxylate ١٠ مليلتر)، و triethylamine (١٦.٨ مليلتر) في DMF (١٤٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة خمس ساعات. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على methyl (2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6- (3,4,5-trifluorophenyl)piperidine-2-carboxylate. يذاب methyl (2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl) piperidine-2-carboxylate في THF (١٢٠ مليلتر). يضاف lithium borohydride (٨٢٦ مجم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف محلول التفاعل إلى محلول مخلوط من محلول ammonium chloride بارد في ethyl acetate، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. تنفصل الطبقة العضوية، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على 1-[(2S,6R)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-(hydroxy-methyl)piperidin-1-yl]-(3-buten)-1-one ٢٥ (١.١٨ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (١.٣٦ مليلتر) في dichloromethane (٩٠ مليلتر) في جو nitrogen عند -٧٨° مئوية خلال خمس دقائق، ويقلب محلول التفاعل

عند -٧٨° مئوية لمدة ١٠ دقائق. يضاف محلول من 1-[(2S,6R)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-(3-buten)-1-one في dichloro-methane (١٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية خلال ٢٠ دقيقة، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف triethylamine (٨.٦٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية خلال ١٠ دقائق، ثم يقلب محلول التفاعل عند -٥٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على المادة المتخلفة. يضاف trimethyl phosphonoacetate (٣.٤٤ مليلتر) إلى محلول مخلوط من sodium hydride ٦٠٪ (٥٢٠ مجم) في THF (٧٠ مليلتر) و DMF (١٤ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول من المادة المتخلفة الناتجة أعلاه في THF (١٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول ammonium chloride بارد، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على methyl (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)piperidin-2-yl]acrylate و methyl (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)piperidin-2-yl]acrylate. يسخن مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة ثلاث ساعات محلول من خليط من methyl (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)piperidin-2-yl]acrylate و methyl (Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(3,4,5-difluoro-phenyl)piperidin-2-yl]acrylate وحفاز Grubbs من الجيل الثاني (٧٠٧ مجم) في methylene chloride (٣٠٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف triethylamine (١.١٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق ويركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٢٠١ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z282[M⁺+H].

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

يضاف platinum oxide (١٦٢ مجم) إلى محلول من (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3,6,7,8,9a-hexahydroquinolizin-4-one (٢.٠١ جم) في methanol (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في تيار hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة سبع ساعات. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تبقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التنقية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٧٩ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS;m/z284[M⁺+H].

تخليق

(6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one
يضاف iodotrimethylsilane (١.٤١ مليلتر) إلى محلول من (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one (١.٧٩ جم) و N,N,N',N'-tetramethyl-ethylenediamine (٣.٣٤ مليلتر) في methylene chloride (٥٠ مليلتر) في جو nitrogen عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٢.٤١ جم) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-iodo-octahydroquinolizin-4-one. يقلب عند ١٢٠° مئوية لمدة ثلاث ساعات خليط من (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-iodooctahydroquinolizin-4-one مع triethyl phosphite (٢٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف lithium hydroxide monohydrate (٧٩٢ مجم) إلى محلول مخلوط من المادة المتخلفة و 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (١.٦٤ جم) في tetrahydrofuran (٤٥ مليلتر) و ethanol

(١٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يضاف ethyl acetate إلى محلول التفاعل، الذي يغسل بعدئذ على التوالي مع ماء sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) ثم بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) -> نظام ethyl acetate-methanol على ٢٠.٤٦ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

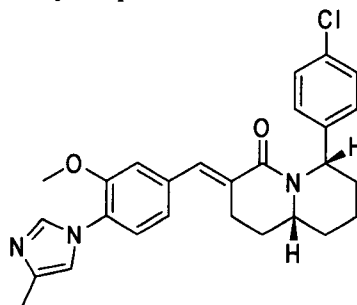
ESI-MS; m/z 482 $[M^+ + H]$.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.34-1.85(m,5H),2.05-2.30(m,3H),2.30(s,3H),2.65-2.76
(m,1H),3.12(brd,J=16.0Hz,1H),3.79(brt,J=11.2Hz,1H),3.86(s,3H),5.43(brs,1H),6.84
-6.92(m,2H),6.94(brs,1H),7.02-7.07(m,2H),7.24-7.28(m,1H),7.72(brs,1H),7.79
(brs,1H).

مثال ۹۲

١٥ تخليق

(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one



methyl (2R,6S)-6-(4-chlorophenyl)piperidine-2-carboxylate (تخليق)

٢٠ إلى محلول من (R)-6-oxopiperidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester methyl ester (٩ جم) في THF (١٢٠ مليلتر)، يضاف في جو nitrogen عند ٧٨° مئوية خلال ٢٠ دقيقة 4-chlorophenylmagnesium bromide (محلول ١ جزئي جرامي في

diethyl ether، ٤٢ مليلتر). يسخن محلول التفاعل من -٧٨° مئوية إلى -٤٠° مئوية خلال ساعة ونصف أثناء التقليب، ثم يخمّد مع محلول ammonium chloride مشبع عند -٤٠° مئوية. يضاف ماء إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلّفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لتحصل على methyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-6-(4-chlorophenyl)-6-oxohexanoate (٩.٥٣ جم). يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٩٠ مليلتر) إلى محلول من methyl (R)-2-tert-butoxycarbonylamino-6-(4-chlorophenyl)-6-oxohexanoate (٩.٥٣ جم) في ethyl acetate (٩٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتصبح المادة المتخلّفة قاعدية مع محلول sodium bicarbonate مشبع. بعدئذ، يضاف chloroform إلى المادة المتخلّفة، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تنفصل الطبقة العضوية، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. يضاف sodium cyanoborohydride (٣.٢٩ جم) ثم acetic acid (٤.٢٧ مليلتر) إلى محلول من المادة المتخلّفة في methanol (١٥٠ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة وعند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلّفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) ويتصلّب مع نظام heptane-diisopropyl ether لتحصل على ٢.٤٧ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 254 [M++H].

¹H-NMR(CDCl₃)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(bris, 1H), 3.49(dd, J=10.8, 2.8Hz, 1H), 3.63(dd, J=11.2, 2.8Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 7.25-7.34(m, 4H).

تخليق [(2R,6S)-6-(4-chlorophenyl)piperidin-2-yl]methanol

يضاف methyl (2R,6S)-6-(4-chlorophenyl)piperidine-2-carboxylate (٢.٤٧ جم) إلى معلق من lithium aluminum hydride (٥.٠٨ مجم) في THF (٥٠ مليلتر) في جو nitrogen عند -٢٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند -٢٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف على التوالي ماء (٠.٥١ مليلتر)، محلول sodium hydroxide ٥ عياري (٠.٥١ مليلتر)، وماء (١.٥٣ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٢٠° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة. يضاف ethyl acetate إلى محلول التفاعل. بعدئذ، يرشح محلول التفاعل خلال مرشح Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٩٠ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي. ١٠

ESI-MS; m/z 226 [M++H].

تخليق (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3,6,7,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one يضاف على التوالي triethylamine (٢.٢٠ مليلتر)، vinylacetic acid (١.١٦ مليلتر)، وBOPCl (٣.٤٧ جم) إلى محلول من [(2R,6S)-6-(4-chlorophenyl)piperidin-2-yl]methanol (٢.٣٦ جم) في THF عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يضاف محلول مخلوط ethyl acetate-toluene (١:١) وhydrochloric acid ٠.٥ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل على التوالي الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium hydroxide مشبع، محلول sodium bicarbonate مشبع، ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على 1-[(2S,6R)-2-(4-chlorophenyl)-6-(hydroxy-methyl)piperidin-1-yl]-(3-buten)-1-one. يضاف DMSO (١.٠٤ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (١.٢٠ مليلتر) في dichloromethane (٧٠ مليلتر) في جو nitrogen عند -٧٨° مئوية خلال خمس دقائق، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ١٠ دقائق. يضاف محلول من ٢٠

1-[(2S,6R)-2-(4-chlorophenyl)-6-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]-(3-buten)-1-one في dichloromethane (١٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية خلال ٢٠ دقيقة، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف triethylamine (٧.٦٤ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية خلال ١٠ دقائق، ثم يقبل محلول التفاعل عند -

٥٠. ٥٠% مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول التفاعل إلى ماء، ثم يستخلص ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على مركب aldehyde خام (٢.٦٨ جم). يضاف trimethyl phosphonoacetate (٢.٧٣ مليلتر) إلى محلول مخلوط من sodium hydride ٦٠٪ (٤١٣ مجم) في THF (٥٠ مليلتر) و DMF (١٠ مليلتر) عند صفر مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول من مركب aldehyde الخام الناتج أعلاه (٢.٤١ جم) في THF (١٠ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند صفر مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول ammonium chloride بارد، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على isomer منخفض القطبية من (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(4-methyl chlorophenyl)piperidin-2-yl]acrylate (٠.٦٥ جم) و isomer عالي القطبية من 3-methyl [(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(4-chlorophenyl)piperidin-2-yl]acrylate (١.١٠ جم). يسخن مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة ثلاث ساعات محلول من isomer منخفض القطبية من (E)-3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(4-methyl chlorophenyl)piperidin-2-yl]acrylate (٠.٦٥ جم) وحفاز Grubbs من الجيل الثاني (١٥٨ مجم) في methylene chloride (٦٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف triethylamine (٠.٢٦ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق ويركز تحت ضغط مخفض. بطريقة مماثلة، يسخن مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة ثلاث ساعات محلول من isomer عالي القطبية من methyl 3-[(2R,6S)-1-(3-butenoyl)-6-(4-chlorophenyl)piperidin-2-yl]acrylate (١.١٠ جم) وحفاز Grubbs من الجيل الثاني (٢٦٨ مجم) في methylene chloride (١٠٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف triethylamine (٠.٤٤ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق ويركز تحت ضغط مخفض. تتحد المواد المتخلفة الناتجة من كل من isomers وتنقى بتحليل

كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٠٠٩ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 262 [M⁺+H].

تخليق (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)octahydroquinolizin-4-one

٥ يضاف platinum oxide (٩٥ مجم) إلى محلول من (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3,6,7,8,9a-hexahydroquinolizin-4-one (١.٠٠٩ مجم) في methanol (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٨٧٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب 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

١٥ يضاف iodotrimethylsilane (٠.٧٤ مليلتر) إلى محلول من (6S,9aR)-6-(4-chloro-phenyl)octahydroquinolizin-4-one (٨٧٧ مجم) و N,N,N',N'-tetramethylethylene diamine (١.٧٦ مليلتر) في جو nitrogen عند ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (١.٢٦ جم) إلى محلول التفاعل عند ٥٠°مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند ٥٠°مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول sodium thiosulfate و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-iodooctahydroquinolizin-4-one. يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعتين خليط من (6S,9aR)-6-(4-chloro-phenyl)-3-iodooctahydroquinolizin-4-one مع triethyl phosphite (١٠ مليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ويركز تحت ضغط مخفض لنحصل على [(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-4-oxooctahydroquinolizin-3-yl] phosphonate lithium hydroxide monohydrate يضاف

(٤٢٢ مجم) إلى محلول مخلوط من 4-(6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde و 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٨٦٩ مجم) في tetrahydrofuran (٢١ مليلتر) و ethanol (٧ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) ثم بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> نظام ethyl acetate-methanol) لنحصل على ١.٠٧ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

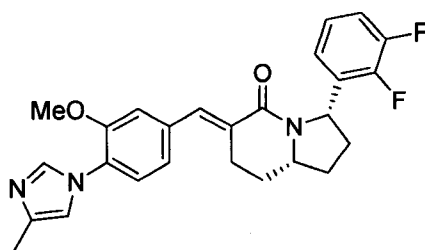
ESI-MS;m/z462[M++H].

¹H-NMR(CDCl₃)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=8.4Hz,2H),7.24-7.32(m,3H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.81(brd,J=2.8Hz,1H)

مثال ٩٣

تخليق

(E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one



نحصل على مركب العنوان بطريقة مشابهة كما في المثال ٥٦.

ESI-MS; m/z 450 $[M^+ + H]$.

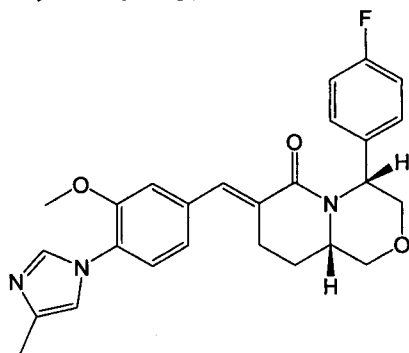
^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.62-1.88(m,2H),1.86-1.96(m,1H),2.02-2.14(m,1H),2.26-2.45(m,2H),2.30(s,3H),2.68-2.82(m,1H),3.10-3.20(m,1H),3.76-3.90(m,1H),3.85(s,3H),5.48(d, $J=9.2$ Hz,1H),6.74-6.82(m,1H),6.81(s,1H),6.90-7.12(m,4H),7.20-7.30(m,1H),7.72(d, $J=1.6$ Hz,1H),7.77(d, $J=2.4$ Hz,1H).

٥

مثال ٩٤

تخليق

(4R,9aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one



١٠

نحصل على ١٨.٩ مجم من مركب العنوان من (4-(3S,5R)-5-(4-fluorophenyl)morpholin-3-yl)methanol (٢٥٠ مجم) بطريقة مشابهة كما في المثالين ٨٢ و ٨٣. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 448 $[M^+ + H]$.

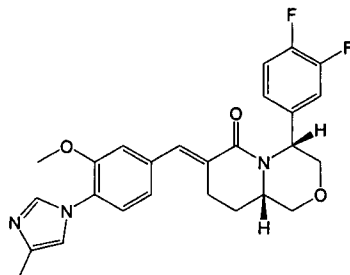
^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.62-1.73(m,1H),1.94-1.99(m,1H),2.31(s,3H),2.75-2.84(m,1H),3.12-3.17(m,1H),3.66(dd, $J=11.2,11.2$ Hz,1H),3.85(s,3H),3.91-3.99(m,2H),4.11-4.20(m,1H),4.35(dd, $J=12.0,3.6$ Hz,1H),5.14(t, $J=4.0$ Hz,1H),6.94(s,1H),7.01-7.07(m,4H),7.25-7.27(m,1H),7.31-7.34(m,2H),7.72(s,1H),7.78(s,1H).

١٥

مثال ٩٥

تخليق ٢٠

(4R,9aS)-4-(3,4-difluorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one



٥ تخليق (4R,9aS)-4-(3,4-difluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one
 نحصل على ١٨ مجم من مركب العنوان من (3S,5R)-5-(3,4-difluorophenyl)morpholin-3-yl]methanol (٧٧٩ مجم) بطريقة مشابهة للطريقة الأخرى في المثالين ٨٢ و ٨٣. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 268 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.70(m, 1H), 1.80-1.92(m, 2H), 1.98-2.06(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 3.57(dd, $J=11.6, 11.6$ Hz, 1H), 3.67(dd, $J=12.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.80-3.88(m, 1H), 3.92(dd, $J=12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.17(dd, $J=12.4$ Hz, 4.0Hz, 1H), 4.78(dd, $J=6.0$ Hz, 4.0Hz, 1H), 6.98-7.03(m, 1H), 7.04-7.13(m, 2H). ١٠

تخليق

(4R,9aS)-4-(3,4-difluorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one ١٥
 نحصل على ١٠٥ مجم من مركب العنوان من (4R,9aS)-4-(3,4-difluorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one و 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٣٩ مجم) بطريقة مشابهة كما في المثالين ٧٥ و ٧٦. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

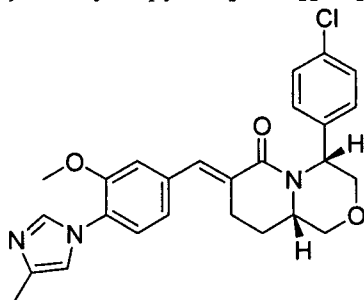
ESI-MS; m/z 466 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.65-1.80(m, 1H), 1.96-2.01(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.74-2.84(m, 1H), 3.12-3.19(m, 1H), 3.65 (dd, $J=11.2, 11.2$ Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.90-3.97(m, 2H), 4.09-4.18(m, 1H), 4.34(dd, $J=12.4, 3.6$ Hz, ٢٠

1H), 5.09(t, J=4.0Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 7.01-7.19(m, 5H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.74(s, 1H), 7.78(brd, J=2.8Hz, 1H).

مثال ٩٦

تخليق

(4R,9aS)-4-(4-chlorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one



تخليق (S)-5-benzyloxymethylmorpholin-3-one

يضاف Chloroacetyl chloride (٠.٢٤٢ مليلتر) إلى محلول مخلوط من (R)-(+)-2-amino-3-benzyloxy-1-propanol (٥٠٠ جم) في toluene (٧ مليلتر) ومحلول sodium hydroxide ٢ عياري (٧ مليلتر) مع التبريد بالتلج. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. ثم، يضاف THF ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لا مائي وتركز تحت ضغط مخفض. يضاف Sodium iodide (٨٢.٧ مجم) وpotassium tert-butoxide (٦٨١ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في THF (١٥ مليلتر) مع التبريد بالتلج. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. ثم، يضاف محلول ammonium chloride مشبع وethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لا مائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لإنتاج ٣٨٧ مجم من مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 3.42(t, J=9.2Hz, 1H), 3.54(dd, J=9.2, 5.2Hz, 1H), 3.62
(dd, J=12.0, 6.0Hz, 1H), 3.75(m, 1H), 3.86(dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.12
(d, J=16.8Hz, 1H), 4.18(d, J=16.8Hz, 1H), 4.53(s, 2H), 6.29(bs, 1H), 7.28-7.40(m, 5H).

tert-butyl (S)-3-benzyloxymethyl-5-oxomorpholine-4-carboxylate تخليق

يضاف Dimethylaminopyridine (٢٢٤ مجم) و di-tert-butyl dicarbonate (١.٢ جم) ٥
إلى محلول من (S)-5-benzyloxymethylmorpholin-3-one (٨١٠ مجم) في acetonitrile
(٢٠ مليلتر). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. ثم، يضاف ماء
و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع
محلول ملحي، ثم تجفف فوق sodium sulfate لا مائي وتركز تحت ضغط مخفض. تتقي
المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ١٠
ethyl acetate - heptane) لإنتاج ١.١ جم من مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب
هي كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.50(s, 9H), 3.57(dd, J=8.8, 4.8Hz, 1H), 3.68-3.75(m, 2H),
4.08-4.28(m, 4H), 4.53(d, J=12.0Hz, 1H), 4.58(d, J=12.0Hz, 1H), 7.25-7.36(m, 5H).

١٥ تخليق

tert-butyl (R)-3-(tert-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-5-oxomorpholine-4-
carboxylate

يضاف Palladium hydroxide (٨٧٣ مجم) وكمية حفازة من acetic acid إلى محلول
من tert-butyl (S)-3-benzyloxymethyl-5-oxomorpholine-4-carboxylate (٢ جم) ٢٠
في ethyl acetate (٣٠ مليلتر). يقلب محلول التفاعل في جو hydrogen لمدة ١٢ ساعة ثم
يرشح خلال مرشح celite. يضاف ethyl acetate إلى المادة المرشحة. يغسل المحلول الناتج
على التوالي مع محلول sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي، يجفف على
magnesium sulfate لا مائي، ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف Imidazole (١.٠٦ جم)
و tert-butyldiphenylchlorosilane (٢.٠٣ مليلتر) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في
DMF (١٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف ٢٥
ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية
الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لا مائي، ثم يركز تحت ضغط

مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام ethyl acetate - heptane) لإنتاج ١.٤٧ جم من مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.06(s,9H), 1.44(s,9H), 3.68(dd, J=9.6, 4.0Hz, 1H), 3.77(dd, J=12.0, 2.4Hz, 1H), 3.85(t, J=9.6Hz, 1H), 4.09-4.25(m, 3H), 4.37(dd, J=12.8, 1.2Hz, 1H), 7.35-7.45(m, 6H), 7.62-7.66(m, 4H).

تخليق

tert-butyl {(R)-1-(tert-butyl)diphenylsilanyloxymethyl)-2-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethoxy]ethyl} carbamate

يضاف بالتقطيع 4-Chlorophenylmagnesium bromide (محلول ١ جزئي جرامي في tert-butyl ether، ٣.٤٤ مليلتر) إلى محلول من (R)-3-(tert-butyl)diphenylsilanyloxymethyl)-5-oxomorpholine-4-carboxylate (١.٤٧ جم) في THF (٣٥ مليلتر) عند -٥٠° مئوية خلال ٥ دقائق، ويقلب محلول التفاعل عند -٤٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول ammonium chloride مشبع إلى المحلول في دفعات صغيرة عند -٤٠° مئوية، ويستعاد محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة. يضاف ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لا مائي وتركز تحت ضغط منخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام ethyl acetate - heptane) لإنتاج ١.٤٨ جم من مركب العنوان. إن القيمة المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 604 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

تخليق [(3S,5R)-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]methanol

يضاف محلول من ٤ hydrochloric acid عياري في ethyl acetate (١٨ مليلتر) إلى

tert-butyl {(R)-1-(tert-butyl)diphenylsilanyloxymethyl)-2-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethoxy]ethyl} carbamate

(٩٦٠ مجم) مع التبريد بالثلج. يقلب محلول التفاعل بالتبريد بالثلج لمدة ٣٠ دقيقة وعلى التوالي عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة، ثم يركز تحت ضغط منخفض. يضاف Platinum oxide (٣٧.٤ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في methanol (١٨

مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى المادة المرشحة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية على التوالي مع محلول sodium bicarbonate ومحلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لإنتاج منتج خام. يضاف محلول ١ جزيئي جرامي من tetrabutylammonium fluoride في THF (٥ مليلتر)، ويقلب محلول (٠.٩٤٧ مليلتر) إلى محلول من المنتج الخام الناتج في THF (٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لا مائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لإنتاج ٨٦ جم من مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

¹ H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 3.16-3.26(m, 2H), 3.39(dd, J=10.8, 10.4Hz, 1H), 3.53(dd, J=10.8, 5.6Hz, 1H), 3.67(dd, J=10.8, 4.0Hz, 1H), 3.78(dd, J=11.6, 3.2Hz, 1H), 3.86(dd, J=10.8, 3.2Hz, 1H), 4.00(dd, J=10.4, 3.2Hz, 1H), 7.29(dd, J=8.4, 2.4Hz, 2H), 7.34(dd, J=8.4, 2.4Hz, 2H).

تخليق

9H-fluoren-9-ylmethyl (3R,5S)-3-(4-chlorophenyl)-5-hydroxymethylmorpholine-4-carboxylate ٢٠
يضاف 9-Fluorenylmethyl chloroformate (١٢٢ مجم) إلى محلول مخلوط من [(3S,5R)-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]methanol (٨٦ مجم) في methylene chloride (٣ مليلتر) ومحلول sodium bicarbonate مشبع (٣ مليلتر). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٨ ساعات. ثم، يضاف chloroform ومحلول ammonium chloride مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لا مائي وتركز تحت

ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب
التصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لإنتاج ١٥٣ مجم من مركب العنوان. إن القيمة
المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 472 [M^+ + Na].

٥ تخليق methyl 3-[(3S,5R)-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]acrylate

- يضاف بالتتقيط oxalyl chloride (٠.١٤٨ مليلتر) إلى محلول من DMSO (٠.١٤٥ مليلتر) في dichloromethane (٤ مليلتر) عند -٧٨° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف بالتتقيط محلول من 9H-fluoren-9-ylmethyl (3R,5S)-3-(4-chlorophenyl)-5-hydroxymethylmorpholine-4-carboxylate (١٥٣ مجم) في dichloromethane (٣ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف بالتتقيط triethylamine (٠.٠٤٧٤ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعد ذلك عند -٧٨° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول ammonium chloride مشبع إلى محلول التفاعل، ويسخن محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة. يضاف ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لا مائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج مركب aldehyde خام. يضاف trimethyl phosphonoacetate (٠.٠٩٨ مليلتر) إلى محلول مخلوط من sodium hydride (يحتوي على ٦٠٪ زيت معدني، ٢٣.١ مجم) في THF (٣ مليلتر) و DMF (١ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول من مركب aldehyde الخام الناتج في THF (٢ مليلتر) إلى محلول التفاعل عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لا مائي وتركز تحت ضغط مخفض. يضاف diethylamine (٠.٦ مليلتر) إلى محلول من المادة المتخلقة الناتجة في acetonitrile (٣ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يخفف محلول التفاعل مع toluene ويركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي

عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لإنتاج ٨٩ مجم من خليط E/Z isomer من مركب العنوان. إن القيمة المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 282[M⁺ + H].

تخليق

5 methyl 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]-(E)-acrylate
and methyl 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]-(Z)-acrylate

يضاف TEA (٨٨.٤ ميكرو لتر) إلى محلول من 4- methyl 3-[(3S,5R)-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]acrylate (٨٩ مجم)، vinylacetic acid (٤٠.٤ ميكرو لتر)، و bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride (١٢١ مجم) في THF (٤ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. ثم، يضاف محلول 1 hydrochloric acid عياري و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة على التوالي مع محلول sodium hydroxide 1 عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لا مائي، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لإنتاج ٥٢.٨ مجم من methyl 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]-(E)-acrylate و ٣٥.١ مجم من methyl 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]-(Z)-acrylate. إن القيم المميزة من isomers هي كما يلي.

20 Methyl 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]-(E)-acrylate

¹ H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 3.13-3.20(m, 2H), 3.61(s, 3H), 3.76-3.85(m, 2H), 4.09(d, J=11.6Hz, 1H), 4.55(d, J=8.0Hz, 1H), 4.57(m, 1H), 5.16(d, J=16.8Hz, 1H), 5.23(d, J=10.4Hz, 1H), 5.49(bs, 1H), 5.59(d, J=16.0Hz, 1H), 5.94-6.04(m, 1H), 6.49(dd, J=16.8, 6.0Hz, 1H), 7.25(d, J=8.4Hz, 2H), 7.44(d, J=8.4Hz, 2H).

25 Methyl 3-[(3S,5R)-4-(3-butenoyl)-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]-(Z)-acrylate

¹ H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 3.05(dd, J=15.6, 5.6Hz, 1H), 3.23(dd, J=15.6, 6.8Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.79-3.88(m, 2H), 4.02(d, J=11.6Hz, 1H), 4.60(d, J=12.4Hz, 1H), 5.13-

5.21(m,2H),5.62(d, J=11.6Hz,1H),5.65-5.69(m,2H),5.91-6.02(m,2H),7.27(d, J=8.4Hz,2H),7.60(d,J=8.4Hz,2H).

تخليق (4R,9aS)-4-(4-chlorophenyl)hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one
يضاف الجيل الثاني لحفاز Grubbs (٢١.٣ مجم) إلى محلول من methyl 3-[(3S,5R)-but-3-enoyl-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]-(E)-acrylate and methyl 3-[(3S,5R)-but-3-enoyl-5-(4-chlorophenyl)morpholin-3-yl]-(Z)-acrylate (٨٧.٩ مجم) في dichloromethane (١٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار في جو nitrogen لمدة ساعة ونصف. يستعاد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف triethylamine (٥٠٠ ميكرو لتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعد ذلك لمدة ١٠ دقائق. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (نظام ethyl acetate - heptane) لإنتاج منتج خام. يضاف platinum oxide (٦٠.٢ مجم) إلى محلول من المنتج الخام في methanol (٣ مليلتر)، ويقرب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يرشح محلول التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لإنتاج ٤٨.٧ مجم من مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 266[M⁺+H].¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50-1.59(m,1H),1.81-1.90(m,2H),1.97-2.03(m,1H),2.41-2.45(m,2H),3.56(t,J=10.8Hz,1H) 3.67(dd,J=12.0,6.4Hz,1H) , 3.79-3.85(m,1H),3.90(dd,J=10.4,3.6Hz,1H), 4.15(dd,J=12.0,4.0Hz,1H),4.78(dd,J=10.4,4.0Hz,1H), 7.19(d,J=8.4Hz,2H),7.26 (d,J=8.4Hz,2H).

تخليق

diethyl [(4R,9aS)-4-(4-chlorophenyl)-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-7-yl]phosphonate
يضاف Iodotrimethylsilane (٥٢.١ ميكرو لتر) إلى محلول من (4R,9aS)-4-(4-chlorophenyl)hexahydropyrido [2,1-c][1,4]oxazin-6-one (٤٨.٧ مجم) و N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (٩٦.٧ ميكرو لتر) في dichloromethane (٢ مليلتر) في جو nitrogen عند صفر° مئوية، ويقرب محلول التفاعل مع التبريد بالتليج لمدة ٣٠

دقيقة. يضاف Iodine (٥٥.٧ مجم) إلى محلول التفاعل مع التبريد بالتلج، ويقلب محلول التفاعل مع التبريد بالتلج لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج مركب iodide خام. يضاف triethyl phosphite (١ مليلتر) إلى مركب iodide الخام الناتج، ويقلب الخليط عند ١٢٠° مئوية لمدة ساعة واحدة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٧٣.٥ مجم من مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 402[M⁺ +H].

١٠ تخليق

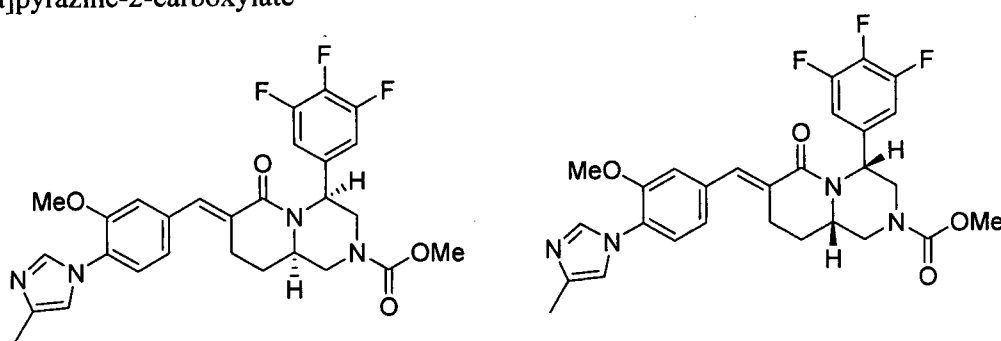
(4R,9aS)-4-(4-chlorophenyl)-7-[1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene]hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one يضاف lithium hydroxide monohydrate (١٣.١ مجم) إلى محلول مخلوط من diethyl [(4R,9aS)-4-(4-chlorophenyl)-6-oxooctahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-7-yl] 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٧٣.٥ مجم) و phosphonate (٤٧.٥ مجم) في THF (١.٥ مليلتر) في ethanol (٠.٥ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف. يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate، ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام ethyl acetate - heptane) لإنتاج ٦٨.٤ مجم من مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 464[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.65-1.73(m,1H), 1.92-2.03(m,1H), 2.30(s,3H), 2.73-2.83(m,1H), 3.10-3.20(m,1H), 3.64(t,J=11.2Hz,1H), 3.84(s,3H), 3.93(dd,J=12.0,4.8Hz,2H), 4.10-4.17(m,1H), 4.33(dd,J=12.0,4.0Hz,1H), 5.10(t,J=4.0Hz,1H), 6.92(t,J=1.2Hz,1H), 7.00-7.04(m,2H), 7.24-7.33(m,5H), 7.70(d,J=1.6Hz,1H), 7.76(d,J=2.4Hz,1H).

المثالان ٩٧ و ٩٨

تخليق

methyl (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate and methyl (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate



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

يضاف ammonium acetate (٧.٣ جم) إلى محلول من 3,4,5-trifluorobenzaldehyde (١٢.٦ جم) و nitromethane (١٧.١ مليلتر) في acetic acid (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٠٠° مئوية لمدة ٣ ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (heptane <- ethyl acetate = ٩:١) لإنتاج ١٠.٥ جم من مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 7.19(dd, J=7.2, 6.0 Hz, 2H), 7.48(d, J=13.6 Hz, 1H), 7.85(d, J=13.6 Hz, 1H).

تخليق N1-allyl-1-(3,4,5-trifluorophenyl)ethane-1,2-diamine ٢٠

يضاف allylamine (٩.٨ مليلتر) إلى محلول من 1,2,3-trifluoro-5-((E)-2-nitrovinyl)benzene (٦.٦ جم) في THF (٣٠ مليلتر). يقلب محلول التفاعل عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ساعتين ونصف ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف مسحوق zinc (١٠٠.٦ جم) إلى محلول من المادة المتخلقة في ethanol (٣٥ مليلتر) و hydrochloric acid (٣٥ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة وعند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة. يضاف محلول التفاعل إلى ammonia مائي مبرد بالتلج، ويخضع خليط التفاعل إلى الاستخلاص مع chloroform. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي تركيز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٧.٥٢ جم من منتج خام من مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 231[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 2.71 (dd,J=12.8,7.2Hz,1H), 2.88(dd,J=12.8,4.8Hz,1H), 3.02(dd,J=14.0,8.0Hz,1H),3.14(dd,J=14.0,5.2Hz,1H), 3.58(dd,J=7.2,4.8Hz,1H),5.06-5.18(m,2H),5.80-5.91(m,1H), 6.98(dd,J=8.8,6.8Hz,2H).

تخليق

ethyl (S*)-1-[(R*)-2-allylamino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]aziridine-2-carboxylate and ethyl (S*)-1-[(S*)-2-allylamino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]aziridine-2-carboxylate
يضاف IPEA (١٧ مليلتر) و ethyl 2,3-dibromopropionate (٧.١ مليلتر) إلى محلول من N1-allyl-1-(3,4,5-trifluorophenyl)ethane-1,2-diamine (٧.٥٢ جم) في 1,2-dichloroethane (٧٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة خلال magnesium sulfate لا مائي ثم يركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (ethyl acetate <-heptane) لإنتاج ٣ جم من isomer منخفض القطبية من مركب العنوان و ٢.٧ جم من isomer مرتفع القطبية من مركب العنوان. إن القيم المميزة من isomers هي كما يلي.

Isomer منخفض القطبية ٢٥

ESI-MS;m/z 329[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.28(t,J=7.2Hz,3H), 1.50 (d,J=6.4Hz,1H),2.01(dd,J=6.4, 3.2Hz,1H),2.14(d,J=3.2Hz,1H), 2.22(dd,J=

12.0,4.8Hz,1H), 2.67(dd,J=12.0,8.0Hz,1H),3.02(dd,J=14.4,6.8Hz,1H), 3.13(dd,J=14.4,5.2Hz,1H),3.83(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),4.14-4.25(m,2H),5.06-5.19(m,2H),5.79-5.90(m,1H),6.95-7.02(m,2H).

مرتفع القطبية Isomer

ESI-MS;m/z 329[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.28(t,J=7.2Hz,3H),1.63(dd,J=6.4,0.8Hz,1H),1.84(dd, J=6.8,3.2Hz,1H),1.97(dd,J=12.0,5.2Hz,1H),2.20(dd, J=3.2,0.8Hz,1H), 2.87(dd,J=12.0,8.4Hz,1H),2.96-3.03(m,1H),3.10-3.17(m,1H),3.90(dd,J= 8.4,5.2Hz,1H), 4.17(q,J=7.2Hz,2H),5.05-5.15(m,2H),5.77-5.86(m,1H), 6.96-7.06(m,2H).

١٠ تخليق

ethyl 1-[2-tert-butoxycarbonylamino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]aziridine-2-carboxylate

1,3-Dimethylbarbituric acid (٤.٢٨ جم)

يضاف acid

tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (١.٠٥ جم) إلى محلول من isomer

من ethyl 1-[2-allylamino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]aziridine-2-

carboxylate (٣ جم) في methylene chloride (٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند

درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف محلول sodium hydroxide ١ عياري إلى محلول

التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium

sulfate لا مائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف triethylamine (٥.١ مليلتر) و-di-

tert-butyl dicarbonate (٣.٩٩ جم) إلى محلول من المادة المتخلفة في methylene chloride

(٥٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٩ ساعة. يركز محلول

التفاعل تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام

silica (heptane:ethyl acetate = ١:١) لإنتاج ١.٩٦ جم من مركب العنوان. إن

القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 389[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.29(t,J=7.2Hz,3H),1.54-

1.57(m,1H),1.95-2.01(m,1H), 2.06(d,J=2.8Hz,1H),2.49(dd,J=12.0,5.2Hz,1H),2.74-

٢٥

2.84(m,1H),4.14-4.23(m,2H),4.70-4.77(m,1H),5.67-5.78(m,1H),6.69(dd,J=8.0,6.8Hz,2H).

تخليق

ethyl 3-{[2-tert-butoxycarbonylamino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]

methoxycarbonylamino}-2-chloropropionate

٥

يضاف methyl chloroformate (٠.٥٨ ملليلتر) إلى محلول من 1-ethyl

butoxycarbonylamino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]aziridine-2-carboxylate (١.٩٦

جم) في toluene (٣٠ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة

ساعة واحدة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط

مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica

١٠

(heptane:ethyl acetate = ١:١) لإنتاج ٢.١٦ جم من مركب العنوان. إن

القيمة المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 505[M⁺+Na].

تخليق

ethyl 3-{[2-amino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]methoxycarbonylamino}-2-

١٥

chloropropionate

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٢٠ ملليلتر) إلى

محلول من ethyl 3-{[2-tert-butoxycarbonylamino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]

methoxycarbonylamino}-2-chloropropionate (٢.١٦ جم) في ethyl acetate (٢٠

ملليلتر)، يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥.٥ ساعة. يركز محلول التفاعل

٢٠

تحت ضغط منخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة

المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate

لا مائي ثم تركز تحت ضغط منخفض لإنتاج ٢.٠٣ جم من منتج خام من مركب العنوان. إن

القيمة المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 383[M⁺+H].

٢٥

تخليق

5-(3,4,5-trifluorophenyl)piperazine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-methyl

ester

يضاف IPEA (١.٨٥ مليلتر) و sodium iodide (٧٩٥ مجم) إلى محلول من 3-ethyl

2-[[2-amino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]methoxycarbonylamino]chloropropionate

٥ (٢.٠٣ جم) في THF (٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند

٨٠° مئوية لمدة ٤ ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف

ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة

العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي ثم تركز تحت

ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica

١٠ (heptane <- heptane:ethyl acetate = ٢:١) لإنتاج ٩٩١ مجم من مركب العنوان. إن

القيمة المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 347[M⁺ +H].

تخليق methyl 3-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trifluorophenyl)piperazine-1-carboxylate

يضاف lithium borohydride (١٨٧ مجم) إلى محلول من 5-(3,4,5-trifluorophenyl)

١٥ piperazine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-methyl ester (٩٩١ مجم) في THF

(٢٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف محلول

ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية.

تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي ثم تركز تحت ضغط

مخفض لإعطاء ٨٦٧ مجم من المنتج الخام من مركب العنوان. إن القيمة المميزة من المركب

٢٠ هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 305[M⁺ +H].

تخليق

2-hydroxymethyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl)piperazine-1,4-dicarboxylic acid 1-(9H-

fluoren-9-ylmethyl) ester 4-methyl ester

٢٥ يضاف 9-Fluorenylmethyl chloroformate (٩٥٨ مجم) إلى محلول مخلوط من

methyl 3-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trifluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (٨٦٧

مجم) في methylene chloride (٢٠ مليلتر) وماء sodium bicarbonate مشبع (٢٠

مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة. تتفصل الطبقة العضوية من محلول التفاعل. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (ethyl acetate -> heptane) لإنتاج ٩١٦ مجم من مركب العنوان. إن القيمة المميزة من المركب هي كما يلي. ٥

ESI-MS; m/z 527[M⁺ + H].

تخليق

2-(2-ethoxycarbonylvinyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)piperazine-1,4-dicarboxylic acid
1-(9H-fluoren-9-ylmethyl) ester 4-methyl ester
١٠ يضاف محلول من DMSO (٤٠٦ مجم) في methylene chloride (٥ مليلتر) إلى محلول من oxalyl chloride (٤٤٠ مجم) في methylene chloride (١٠ مليلتر) في تيار nitrogen عند -٧٨° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ١٥ دقيقة. يضاف محلول من 2-hydroxymethyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl)piperazine-1,4-dicarboxylic acid 1-(9H-fluoren-9-ylmethyl) ester 4-methyl ester (٩١٦ مجم) في methylene chloride (٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند -٧٨° مئوية لمدة ٤٥ دقيقة. ١٥ يضاف triethylamine (١.٢١ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند -٧٨° مئوية لمدة ٢٠ دقيقة وعند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج مركب aldehyde الخام. ٢٠

٢٥ يضاف triethyl phosphonoacetate (٧٧٨ مجم) إلى معلق من sodium hydride (يحتوي على ٦٠٪ زيت معدني، ١٠٤ مجم) في THF (١٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول من مركب aldehyde الخام المخلوق أعلاه في THF (٥ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول ammonium chloride مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام

isomer silica (heptane:ethyl acetate -> heptane = ١:١) لإنتاج ١.٠٣ جم من خليط isomer E/Z من مركب العنوان. إن القيمة المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 617[M⁺+Na].

تخليق

٥ methyl 3-(2-ethoxycarbonylvinyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)piperazine-1-carboxylate
يضاف diethylamine (٢ مليلتر) إلى محلول من 2-(2-ethoxycarbonylvinyl)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)piperazine-1,4-dicarboxylic acid 1-(9H-fluoren-9-ylmethyl) ester 4-methyl ester (١.٠٣ جم) في acetonitrile (١٠ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل، وتنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (heptane -> ethyl acetate) لإنتاج ٤٢٢ مجم من خليط E/Z isomer من مركب العنوان. إن القيمة المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 373[M⁺+H].

تخليق

١٥ methyl 4-(3-butenoyl)-3-(2-ethoxycarbonylvinyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)piperazine-1-carboxylate
يضاف BOPCI (٥٥٧ مجم) إلى محلول من methyl 3-(2-ethoxycarbonylvinyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (٤.٢٢ مجم)، triethylamine (٠.٦١ مليلتر)، و vinylacetic acid (٠.١٩ مليلتر) في THF (١٥ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة. يضاف hydrochloric acid مائي ١ عياري و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لا مائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٦٤٣ مجم من المنتج الخام خليط E/Z isomer من مركب العنوان. إن القيمة المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 441[M⁺+H].

تخليق ٢٥

methyl (4R*,9aS*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,3,4,6,7,9a-hexahydropyrido [1,2-a]pyrazine-2-carboxylate

يضاف الجيل الثاني لحفاز Grubbs (١٢٤ مجم) إلى محلول من 4-(3-methyl
 piperazine-1-buteno-3-(2-ethoxycarbonylvinyl)-5-(3,4,5-trifluorophenyl) carboxylate (٦٤٣ مجم) في methylene chloride (٥٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل
 مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة.
 ثم يضاف triethylamine (٠.٢ مليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند درجة
 حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتتقى المادة المتخلفة
 بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي silica (ethyl acetate) لإنتاج ١٧٤ مجم من مركب
 العنوان. إن القيمة المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 341 [M⁺ + H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 2.98-3.18(m, 2H),
 3.35(t, J=6.0Hz, 0.5H), 3.37(t, J=6.0Hz, 0.5H), 3.60(brs, 1.5H), 3.64(brs, 1.5H), 3.76-
 3.89(m, 2H), 4.10(dd, J=14.0, 2.0Hz, 0.5H), 4.26(dd, J=14.0, 2.0Hz, 0.5H), 4.63-
 4.73(m, 1H), 5.32(brd, J=12.4Hz, 1H), 5.69(dd, J=16.8, 12.4Hz, 1H), 6.00-6.07(m, 1H),
 6.82(t, J=6.8Hz, 2H).

تخليق

methy (4R*, 9aS*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-
 2-carboxylate ١٥

يضاف platinum oxide (١٠ مجم) إلى محلول من 4-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,3,4,6,7,9a-hexahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate
 الناتج من إعادة تشكيل الطريقة أعلاه مرة أخرى (٢٩٢ مجم) في methanol (٥ مليلتر)،
 ويقلب محلول التفاعل في جو hydrogen عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. يرشح محلول
 التفاعل خلال مرشح celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج ٢٥٥ مجم من
 مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 343 [M⁺ + H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.53-1.77(m, 2H), 1.79-
 1.95(m, 2H), 2.05(brs, 3H), 2.45-2.63(m, 2H), 3.18(t, J=12.8Hz, 0.5H), 3.19
 (t, J=12.8Hz, 0.5H), 3.61(s, 1.5H), 3.63(s, 1.5H), 3.64-3.83(m, 3H), 3.93-4.02(m, 1H),
 4.14(brd, J=14.0Hz, 0.5H), 4.28(brd, J=14.0Hz, 0.5H), 5.34(brd, J=
 15.2Hz, 1H), 6.82(t, J=6.4Hz, 2H).

تخليق

- 5 methyl (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate and methyl (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate
- يضاف Iodotrimethylsilane (٠.٠٥ مليلتر) إلى محلول من methyl (4R*,9aS*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate (٣٧ مجم) و TMED (٠.٠٦ مليلتر) في methylene chloride (٥ مليلتر) عند صفر° مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodine (٤١ مجم) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند صفر° مئوية لمدة ساعتين. يضاف ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي ثم تتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج مركب iodide الخام. يضاف triethyl phosphite (١ مليلتر) إلى مركب iodide الخام الناتج، ويقلب محلول التفاعل عند ١٢٠° مئوية لمدة ٤٠ دقيقة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول مخلوط من المادة المتخلفة في THF (٣ مليلتر) و ethanol (١ مليلتر)، يضاف 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٢٣ مجم) و lithium hydroxide monohydrate (١٤ مجم)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate ومحلول ملحى إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (heptane:ethyl acetate = ١:١) لإنتاج ٢٠ مجم من رايسمات من مركب العنوان. ينفصل الرايسمات الناتجة (٢٠ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ AD-H المصنوع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم، طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨ دقيقة (٧.٨ مجم؛ < ٩٩% ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤١ دقيقة (٦.٣ مجم؛ < ٩٩% ee).

إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨ دقيقة (مثال ٩٧) هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 541 [M⁺ + Na]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.70-1.83(m, 1H), 2.08-2.18(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.71-2.82(m, 1H), 3.12-3.24(m, 2H), 3.65(s, 1.5H), 3.66(s, 1.5H), 3.68-3.84(m, 2H), 3.87(s, 3H), 4.11-4.20(m, 1H), 4.28(dd, J=14.0, 1.6Hz, 0.5H), 4.42 (dd, J=14.0, 1.6Hz, 0.5H), 5.50(brd, J=12.8Hz, 1H), 6.86-6.92(m, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.03(brs, 1H), 7.05(brd, J=8.0Hz, 1H), 7.28(d, J=8.0Hz, 1H), 7.74(d, J=1.2Hz, 1H), 7.83(brs, 1H).

إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤١ دقيقة (مثال ٩٨)

هي كما يلي. ١٠

ESI-MS; m/z 541 [M⁺ + H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.70-1.83(m, 1H), 2.08-2.18(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.71-2.82(m, 1H), 3.12-3.24(m, 2H), 3.65(s, 1.5H), 3.66(s, 1.5H), 3.68-3.84(m, 2H), 3.87(s, 3H), 4.11-4.20(m, 1H), 4.28 (dd, J=14.0, 1.6Hz, 0.5H), 4.42(dd, J=14.0, 1.6Hz, 0.5H), 5.50(brd, J=12.8Hz, 1H), 6.86-6.92(m, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.03(brs, 1H), 7.05(brd, J=8.0Hz, 1H), 7.28(d, J=8.0Hz, 1H), 7.74(d, J=1.2Hz, 1H), 7.83(brs, 1H).

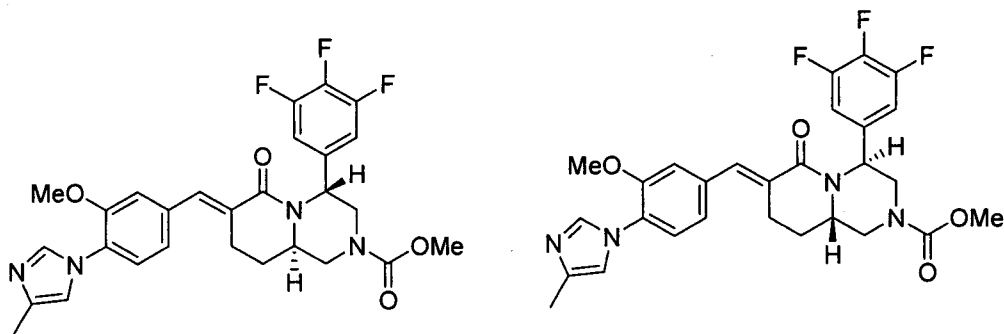
١٥

المثالان ٩٩ و ١٠٠

تخليق

methyl (4R,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate and methyl (4S,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate

٢٠



تخليق

methyl (4R*,9aR*)-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate

نحصل على ١٠٠ مجم من مركب العنوان من خليط isomer من ethyl 1-[2-allylamino-2-(3,4,5-trifluorophenyl)ethyl]aziridine-2-carboxylate (٥.٧ جم) بنفس الطريقة كما في المثالان ٩٧ و ٩٨. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 343 [$M^+ + H$]. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.46-1.57(m, 1H), 1.65-1.76(m, 1H), 1.86-1.94(m, 1H), 1.95-2.04(m, 1H), 2.43(dd, $J=10.4, 5.2$ Hz, 0.3H), 2.47(dd, $J=10.4, 5.2$ Hz, 0.7H), 2.56(td, $J=6.4, 1.6$ Hz, 0.7H), 2.61(td, $J=6.4, 1.6$ Hz, 0.3H), 2.64-2.80 (m, 1H), 3.14-3.29(m, 1H), 3.30-3.39(m, 1H), 3.76(brs, 3H), 3.90-4.17(m, 1H), 4.47-4.72(m, 1H), 5.91-5.99(m, 1H), 6.89-7.01(m, 2H).

تخليق

methyl (4R,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate and methyl (4S,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate

يضاف iodotrimethylsilane (٠.١٣ مليلتر) إلى محلول من methyl (4R*,9aR*)-6-

oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate (١٠٠ مجم) و TMED (٠.٢٦ مليلتر) في methylene chloride (٥ مليلتر) عند صفر مئوية، يقلب محلول التفاعل عند صفر مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف iodine (١١١ مجم) إلى

محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ethyl acetate ومحلول sodium thiosulfate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج مركب iodine خام. يضاف triethyl phosphite (١ مليلتر) إلى مركب iodine الخام الناتج، ويقلب محلول التفاعل عند ١٢٠° مئوية لمدة ساعتين. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. إلى محلول مخلوط من المادة المتخلفة في THF (٤ مليلتر) و (ethanol) (١ مليلتر)، يضاف 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٦٣ مجم) و lithium hydroxide monohydrate (٣٧ مجم)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات. يضاف ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane:ethyl acetate ١:١) لإنتاج ١١٢ مجم من رايسمات من مركب العنوان. ينفصل ٢٥ مجم من الرايسمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ IA المصنوع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم، طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢١ دقيقة (٧.١ مجم؛ < ٩٩% ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣١ دقيقة (٧.٢ مجم؛ < ٩٩% ee). إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢١ دقيقة (مثال ٩٩) هي كما يلي.

٢٠. ESI-MS;m/z 541[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.55-1.67(m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.56-2.66(m, 1H), 2.74-2.88(m, 1H), 2.94-3.02(m, 1H), 3.24-3.40(m, 1H), 3.47-3.59(m, 1H), 3.77(brs, 3H), 3.86(s, 3H), 3.92-4.20(m, 1H), 4.49-4.73(m, 1H), 6.00-6.09(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.96-7.05(m, 4H), 7.26(d, J=8.4Hz, 1H), 7.71(d, J=1.2Hz, 1H), 7.82(brs, 1H).
٢٥. إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣١ دقيقة (مثال ١٠٠) هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 541 [$M^+ + H$]. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.55-1.67(m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.56-2.66(m, 1H), 2.74-2.88(m, 1H), 2.94-3.02(m, 1H), 3.24-3.40(m, 1H), 3.47-3.59(m, 1H), 3.77(brs, 3H), 3.86(s, 3H), 3.92-4.20(m, 1H), 4.49-4.73(m, 1H), 6.00-6.09(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.96-7.05(m, 4H), 7.26(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.82(brs, 1H).

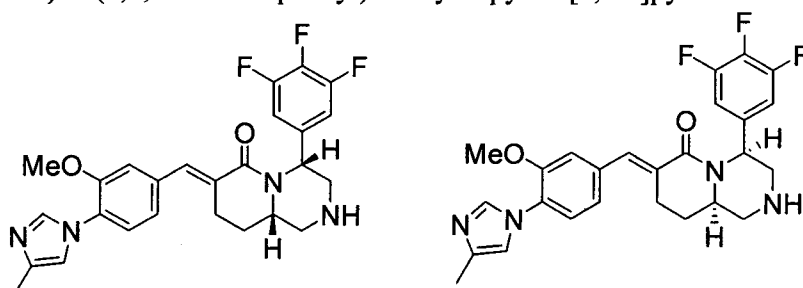
٥

المثالان ١٠١ و ١٠٢

تخليق

(4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one and (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one

١٠



يضاف iodotrimethylsilane (٠.٩١ مليلتر) إلى محلول من (4R*,9aS*)-7-methyl

{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate (١٧٥ مجم) في

١٥

methylene chloride (٢٠ مليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٣ ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم يضاف methanol ومحلول sodium hydroxide ١ عياري على التوالي إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica (مذيب التصفية:

٢٠

chloroform:methanol ٩:١) لإنتاج ١٦٣ مجم من رايسمات من مركب العنوان. ينفصل ٢٥ مجم من الرايسمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ AD-H المصنوع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم، طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان

النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧.٧ دقيقة (٥.٢ مجم؛ $ee > 99\%$) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩.٥ دقيقة (٣ مجم؛ $ee > 99\%$).
إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧.٧ دقيقة (مثال ١٠١) هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 483 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.65-1.77(m, 1H), 2.02-

2.09(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.70-2.82(m, 1H), 2.89(t, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.10-3.19(m, 2H),

3.62(dd, $J=12.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.64-3.70(m, 2H), 3.86(s, 3H), 4.00-4.08(m, 1H), 5.13

(t, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.90-6.95(m, 3H), 7.02(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.04(dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H),

7.26(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.75(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.76(brs, 1H).

١٠ إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩.٥ دقيقة (مثال ١٠٢) هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 483 $[M^+ + H]$. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.65-1.77(m, 1H), 2.02-

2.09(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.70-2.82(m, 1H), 2.89(t, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.10-3.19(m, 2H),

3.62(dd, $J=12.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.64-3.70(m, 2H), 3.86(s, 3H), 4.00-4.08(m, 1H), 5.13

(t, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.90-6.95(m, 3H), 7.02(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.04(dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H),

7.26(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.75(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.76(brs, 1H).

المثالان ١٠٣ و ١٠٤

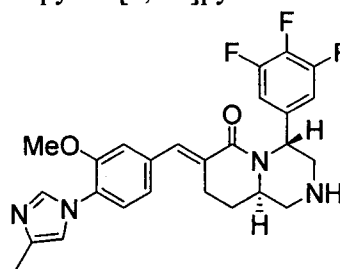
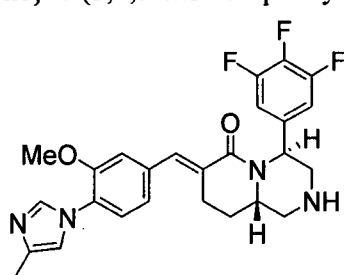
تخليق

(4S,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-

methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one and

(4R,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-

methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one



نحصل على ٧٨ مجم من رايسمات من مركب العنوان من 1-[3-methyl (4R*,9aR*)-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate (٨١ مجم) بنفس

الطريقة كما في المثالين ١٠١ و ١٠٢. ينفصل ٧٨ مجم من الرايسمات الناتجة بواسطة

CHIRALPAK™ AD-H المصنوع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٥

٢٥ سم، طور متحرك: hexane:ethanol (١:١) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن

استبقاء ١٤ دقيقة (٢٣ مجم؛ < ٩٩% ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٥

دقيقة (٢٣ مجم؛ < ٩٩% ee).

إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة (مثال ١٠٣)

١٠ هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 483[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50-1.63(m, 1H), 1.94-

2.02(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.50-2.60(m, 1H), 2.63(t, J=11.2Hz, 1H), 2.95-3.03(m, 1H), 3.08

(dd, J=11.6, 2.4Hz, 1H), 3.19(dd, J=12.8, 4.4Hz, 1H), 3.54(d, J=12.8Hz, 1H), 3.58-

3.67(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.89(d, J=3.2Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.99(dd,

J=9.6, 1.2Hz, 1H), 7.23-7.28(m, 3H), 7.71(d, J=0.8Hz, 1H), 7.80(s, 1H).

١٥

إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٥ دقيقة (مثال ١٠٤)

هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 483[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.50-1.63(m, 1H), 1.94-

2.02(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.50-2.60(m, 1H), 2.63(t, J=11.2Hz, 1H), 2.95-3.03(m, 1H), 3.08

(dd, J=11.6, 2.4Hz, 1H), 3.19(dd, J=12.8, 4.4Hz, 1H), 3.54(d, J=12.8Hz, 1H), 3.58-

٢٠

3.67(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.89(d, J=3.2Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.99

(dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 7.23-7.28(m, 3H), 7.71(d, J=0.8Hz, 1H), 7.80(s, 1H).

المثالان ١٠٥ و ١٠٦

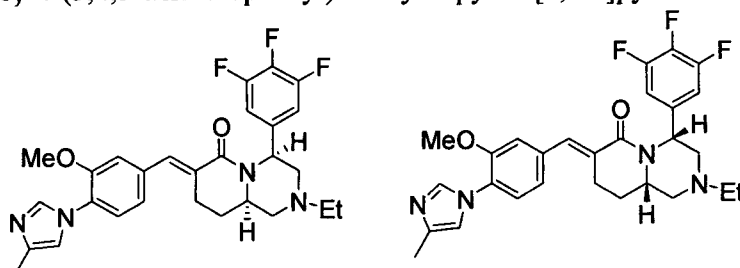
تخليق

(4S,9aR)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-

٢٥

methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one and

(4R,9aS)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one



يضاف acid hydrochloric مائي ١ عياري (٠.٢٩ مليلتر) و sodium cyanoborohydride (١٨ مجم) على التوالي إلى محلول من (4R*,9aS*)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one (١٣) acetaldehyde (٤٧ مجم) و ethanol (٥ مليلتر) عند صفر مئوي، ويقلب محلول التفاعل عند صفر مئوي لمدة ٣٠ دقيقة وعند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate - ethyl acetate: methanol ٤:١) لإنتاج ٣٧ مجم من الراكبات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ IA المصنوع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم، طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة (٨مجم؛ < ٩٩% ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤٢ دقيقة (٦ مجم؛ < ٩٩% ee). إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة (مثال ١٠٥) هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 511 [M⁺ + H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.08(t, J=7.2Hz, 3H), 1.75-1.87(m, 1H), 1.98-2.05(m, 1H), 2.26(t, J=11.2Hz, 1H), 2.30(s, 3H), 2.32(dd, J=12.4, 8.8Hz, 1H), 2.44(q, J=7.2Hz, 2H), 2.70-2.82(m, 1H), 2.94-3.00(m, 1H), 3.05-3.18(m, 2H),

3.80-3.88(m,4H),4.77(dd,J=8.8,4.8Hz,1H),6.89-6.93(m,3H),6.99 (d,J=1.6Hz,1H),
7.02(dd,J=8.0,1.6Hz,1H), 7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.64 (brs,1H),7.71(d,J=1.2Hz,1H).
إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤٢ دقيقة (مثال ١٠٦)

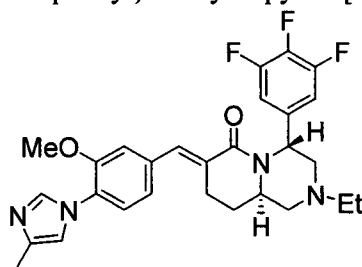
هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 511[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.08(t,J=7.2Hz,3H),1.75-
1.87(m,1H),1.98-2.05(m,1H), 2.26(t,J=11.2Hz,1H),2.30(s,3H),2.32 (dd,J=12.4,
8.8Hz,1H),2.44(q,J=7.2Hz,2H),2.70-2.82(m,1H),2.94-3.00(m,1H),3.05-3.18(m,2H),
3.80-3.88(m,4H),4.77(dd,J=8.8,4.8Hz,1H),6.89-6.93(m,3H),6.99 (d,J=1.6Hz,1H),
7.02(dd,J=8.0,1.6Hz,1H), 7.24(d,J=8.0Hz,1H), 7.64(brs,1H),7.71(d,J=1.2Hz,1H).

مثال ١٠٧ ١٠

تخليق

(4R,9aR)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-
methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one



١٥ نحصل على ١٥ مجم من مركب العنوان بنفس الطريقة كما في المثالين ١٠٥

و ١٠٦ من (4R,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-

methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one (٢٠)

مجم) الناتج في المثالان ١٠٣ و ١٠٤. إن القيمة المميزة من المركب هي كما يلي:

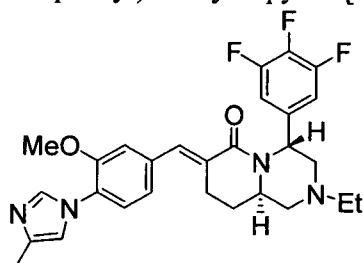
¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.15(t,J=7.2Hz,3H),1.50-1.63(m,1H),1.90-2.01(m,2H),
2.30(s,3H),2.36-2.53(m,4H),2.71-3.00(m,2H),3.35(d, J=12.4Hz,1H),3.60-
3.69(m,1H),3.84(s,3H),5.94(d, J=3.6Hz,1H),6.92(s,1H),6.96(s,1H),
6.97(brd,J=7.2Hz,1H), 7.24(d,J=7.2Hz,1H),7.36-7.44(m,2H),7.71(s,1H),
7.78(brs,1H).

٢٠

مثال ١٠٨

تخليق

(4S,9aS)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one



نحصل على ١٣ مجم من مركب العنوان بنفس الطريقة كما في المثالين ١٠٥

و ١٠٦ من (4S,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-

methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one (٢٠)

مجم) الناتج في المثالان ١٠٣ و ١٠٤. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي:

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.15(t, J=7.2Hz, 3H), 1.50-1.63(m, 1H), 1.90-2.01(m, 2H), ١٠

2.30(s, 3H), 2.36-2.53(m, 4H), 2.71-3.00(m, 2H), 3.35(d, J=12.4Hz, 1H), 3.60-

3.69(m, 1H), 3.84(s, 3H), 5.94(d, J=3.6Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.97

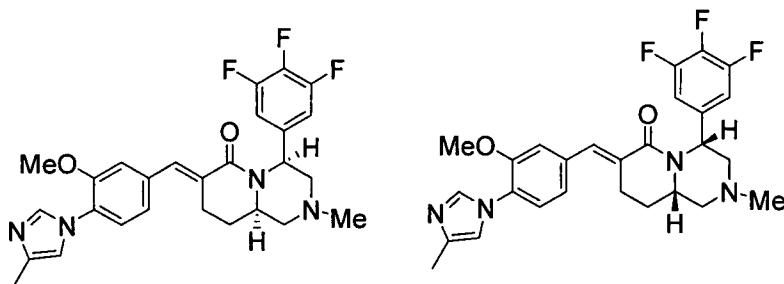
(brd, J=7.2Hz, 1H), 7.24(d, J=7.2Hz, 1H), 7.36-7.44(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.78(brs, 1H).

المثالان ١٠٩ و ١١٠

١٥ تخليق

(4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-methyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one and (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-methyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one

٢٠



نحصل على رايسمات من مركب العنوان من (4R*,9aS*)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-

methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-

٦) formaldehyde و (٢٠ مجم) trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one

٥ (مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ١٠٥ و ١٠٦. ينفصل الرايسمات الناتجة بواسطة

Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ CHIRALPAK™ IA المصنوع بواسطة

سم، طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٤ دقيقة

(٥.٣ مجم؛ < ٩٩% ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٨ دقيقة (٤.٨ مجم؛

< ٩٩% ee).

١٠ إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٤ دقيقة (مثال ١٠٩)

هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 497[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.75-1.87(m,1H),1.97-

2.05(m,1H),2.24-2.29(m,1H), 2.30(s,3H),2.32(s,3H),2.72-2.82(m,1H),2.84-

2.90(m,1H), 3.02-3.11(m,2H),3.80-3.88(m,5H),4.75(dd,J=9.2, 4.8Hz,1H),6.88-

6.94(m,3H),7.00(brs,1H),7.03(brd, J=8.4Hz,1H),7.25(d,J=8.4Hz,1H), 7.65(brs,1H), ١٥

7.72(s,1H).

١٠ إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٨ دقيقة (مثال ١١٠)

هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 497[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.75-1.87(m,1H),1.97-

2.05(m,1H),2.24-2.29(m,1H), 2.30(s,3H),2.32(s,3H),2.72-2.82(m,1H),2.84-

2.90(m,1H), 3.02-3.11(m,2H),3.80-3.88(m,5H),4.75(dd,J=9.2,4.8Hz,1H), 6.88-

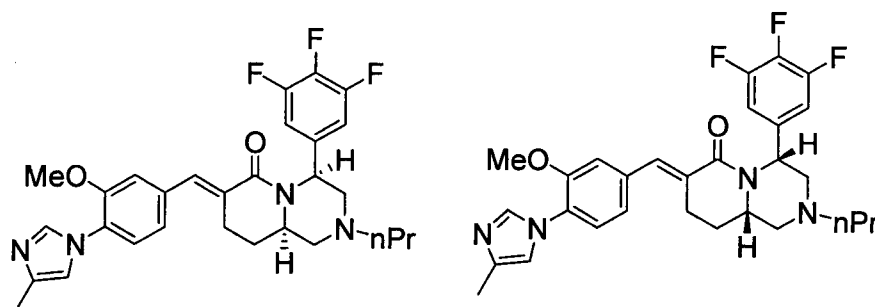
6.94(m,3H),7.00(brs,1H),7.03(brd,J=8.4Hz,1H), 7.25(d,J=8.4Hz,1H),7.65(brs,1H),

7.72(s,1H).

المثالان ١١١ و ١١٢

تخليق

(4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-propyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one and (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-propyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one



نحصل على رايسمات من مركب العنوان من (4R*,9aS*)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-

methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octa-

hydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one (٢٠ مجم) و propionaldehyde (٠.٠٠٩ مليلتر) بنفس

الطريقة كما في المثالين ١٠٥ و ١٠٦. ينفصل الرايسمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™

IA المصنوع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم، طور متحرك:

ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٦ دقيقة (٦.٣ مجم؛ < ٩٩٪

ee) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٨ دقيقة (٦.٥٨ مجم؛ < ٩٩٪ ee).

إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٦ دقيقة (مثال ١١١)

هي كما يلي.

ESI-MS;m/z 525[M⁺ +H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.88(t,J=7.6Hz,3H),1.42-

1.52(m,2H),1.74-1.85(m,1H),1.97-2.04(m,1H),2.29(s,3H),2.30-2.38(m,4H),2.70-

2.81(m,1H), 2.90-2.95(m,1H),3.04-3.16(m,2H),3.80-3.88(m,4H),4.78(dd,

J=8.0,4.4Hz,1H),6.88-6.94(m,3H),6.98(brs,1H), 7.01(brd,J=8.0Hz,1H),7.24

(d,J=8.4Hz,1H),7.64(brs,1H), 7.70(d,J=0.8Hz,1H).

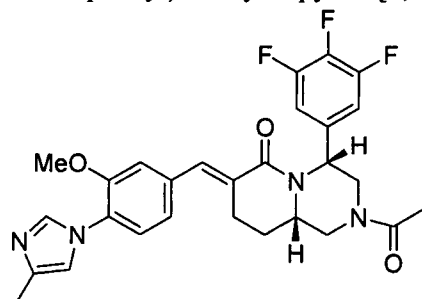
إن القيم المميزة من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٨ دقيقة (مثال ١١٢) هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 525 [$M^+ + H$]. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 0.88(t, J=7.6Hz, 3H), 1.42-1.52(m, 2H), 1.74-1.85(m, 1H), 1.97-2.04(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.30-2.38(m, 4H), 2.70-2.81(m, 1H), 2.90-2.95(m, 1H), 3.04-3.16(m, 2H), 3.80-3.88(m, 4H), 4.78(dd, J=8.0, 4.4Hz, 1H), 6.88-6.94(m, 3H), 6.98(brs, 1H), 7.01(brd, J=8.0Hz, 1H), 7.24(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64(brs, 1H), 7.70(d, J=0.8Hz, 1H).

مثال ١١٣

تخليق

(4R*,9aS*)-2-acetyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one



يضاف acetic anhydride (٠.٥ مليلتر) إلى محلول من (4R*,9aS*)-7-{1-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one (٢٠ مجم) في pyridine (١ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: NH Chromatorex؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- ethyl acetate: methanol ٤:١) لإنتاج ١٠.٢ مجم من مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب هي كما يلي.

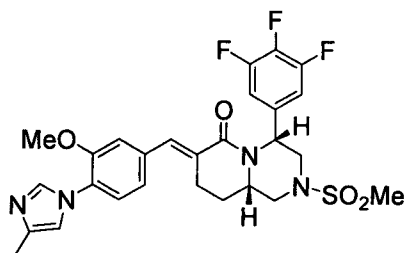
ESI-MS; m/z 525 [$M^+ + H$]. ^1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.74-1.87(m, 1H), 1.93(s, 1.5H), 1.96(s, 1.5H), 2.10-2.22(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.70-2.86(m, 1H), 3.23(t, J=12.4Hz, 0.5H), 3.32(t, J=12.4Hz, 0.5H), 3.57-3.68(m, 2H), 3.76-3.80(m, 1H), 3.87

(s, 1.5H), 3.88(s, 1.5H), 3.92-4.00(m, 1H), 4.13-4.28(m, 1H), 5.46-5.50(m, 0.5H), 5.56-5.60(m, 0.5H), 6.85-6.93(m, 2H), 6.95(bris, 1H), 7.03(bris, 0.5H), 7.04(brd, J=8.0Hz, 0.5H), 7.05 (bris, 0.5H), 7.07(brd, J=8.0Hz, 0.5H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 0.5H), 7.30(d, J=8.0Hz, 0.5H), 7.74(bris, 1H), 7.81 (d, J=2.4Hz, 0.5H), 7.87(d, J=2.4Hz, 0.5H).

مثال ١١٤ ٥

تخليق

(4R*, 9aS*)-2-methanesulfonyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one



١٠

يضاف IPEA (٠.٠٢ مليلتر) و methanesulfonyl chloride (٠.٠٠٤ مليلتر) على التوالي إلى محلول من (4R*, 9aS*)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-

yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one (٢٠ مجم) في methylene chloride (٣ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل

عند صفر° مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع ١٥

إلى محلول التفاعل، وتتفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على

magnesium sulfate لا مائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تتقى المادة المتخلفة بواسطة

تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية:

heptane:ethyl acetate ١:١ <- ethyl acetate <- ethyl acetate:methanol ٤:١) لإنتاج

٢٤ مجم من مركب العنوان. إن القيم المميزة من المركب هي. ٢٠

ESI-MS; m/z 561[M⁺ + H]. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1.74-1.85(m, 1H), 2.12-

2.18(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.74-2.84(m, 1H), 3.15(t, J=12.0Hz, 1H), 3.18-

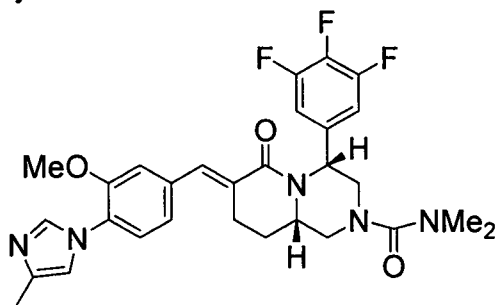
3.26(m, 1H), 3.76(dd, J=12.0, 3.2Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.95(dd, J=14.0, 3.2Hz, 1H),

4.02(dd, J=14.0, 2.8 Hz, 1H), 4.18-4.27(m, 1H), 5.49(bris, 1H), 6.92-6.97(m, 3H), 7.02(bris, 1H), 7.04(dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.27(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.73(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.81(d, J=2.4 Hz, 1H).

مثال ١١٥

٥ تخليق

(4R*, 9aS*)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylic acid dimethylamide



١٠ يضاف IPEA (٠.٠٢ مليلتر) و dimethylcarbamyl chloride (٠.٠٠٦ مليلتر) على التوالي إلى محلول من (4R*, 9aS*)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one (٢٠ مجم) في methylene chloride (٣ مليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند صفر مئوي لمدة ساعة واحدة وعند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. ١٥ تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لا مائي ثم تتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane:ethyl acetate ١:١ <- ethyl acetate <- لإنتاج ١٧ مجم من مركب العنوان. إن القيمة المميزة من ٢٠ المركب هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 554 [M⁺ + H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.78-1.80(m, 1H), 2.02-2.10(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.71(s, 6H), 2.72-2.83(m, 1H), 3.16-3.23(m, 1H), 3.26

(t,J=12.0Hz,1H), 3.39(dd,J=12.0,3.2Hz,1H),3.87 (s,3H),3.91(dd,J=13.6, 3.2Hz,1H),
3.95(dd,J=13.6,3.2Hz,1H),4.01-4.20(m,1H), 5.54(brs,1H),6.86-6.95(m,3H),
7.04(brs,1H),7.06(dd, J=8.0,1.2Hz,1H),7.27 (d,J=8.0Hz,1H),7.73(d,J=1.2Hz,1H),
7.85 (d,J=2.4Hz,1H).

٥ مثال اختبار ١ [تقدير كمي لأجل Aβ peptide في مزرعة خلايا عصبية من مخ جنين حيوان قارض]

(١) مزرعة خلايا عصبية أولية من حيوان قارض

١٠ تحضر مزارع خلايا عصبية أولية من القشرات المخية من حيوان قارض Wistar في اليوم ١٨ لتكوين الجنين (Charles River Japan, Yokohama, Japan). تزال الأجنة بصورة خالية من التلوث من حيوانة قارضة حامل تحت تخدير إثير ether. يفصل المخ من الجنين، يغمس في وسط L-15 مبرد بتلج، على سبيل المثال:

(Invitrogen Corp. Cat #11415-064, Carlsbad, CA, USA, or SIGMA L1518, St.

Louis. MO, USA).

١٥ تجمع القشرة المخية تحت مجهر تجسيم مجهري من المخ. تخضع أجزاء القشرة المخية المجمعة للمعالجة بواسطة enzyme في محلول enzyme يحتوي على trypsin ٠.٢٥٪، على

سبيل المثال (Invitrogen Corp., Cat #15050-065, Carlsbad, CA, USA) و DNase

١٠٠٪، على سبيل المثال (Sigma D5025, St. Louis. MO, USA) عند ٣٧° مئوية لمدة ٣٠

دقيقة للسماح بتشتيت الخلايا. ينتهي تفاعل enzyme بإضافة نفس الحجم من مصل خيل

خامد بالحرارة. بعد الطرد المركزي عند ١٥٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ٥ دقائق، تزال المادة

٢٠ الطافية ويضاف ٥-١٠ ملليلتر من الوسط إلى كرية الخلية الناتجة. يستخدم Neurobasal

mediumTM (Invitrogen Corp. Cat # 21103-049, Carlsbad, CA, USA) مدعم مع مادة

إضافية B-27 ٢٪ (Invitrogen Corp. Cat # 17504-44, Carlsbad, CA, USA)،

2-mercaptoethanol ٢٥ ميكروجزيئي جرامي (WAKO Cat # 139-06861, 139- (2-ME,

(Invitrogen Corp., Cat # ٠٠٥ L-glutamine، 06861, Osaka, Japan)

٢٥ (Invitrogen 25030-081, Carlsbad, CA, USA)، ومضادات حيوية- مضادات فطريات

(Neurobasal/B27/2- Corp., Cat # 15240-062, Carlsbad, CA, USA)

(ME). عند تقييم المركب، يستخدم الوسط بنفس التركيب مع عدم إضافة 2-ME وحده

(Neurobasal/B27). تسحق كرية الخلية بالسحب البسيط بواسطة ماصة. تزال كرية الخلية المتبقية بالترشيح خلال شبكة nylon ٤٠ ميكرومتر (Cell Strainer, Cat #35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) وينتج معلق خلية عصبية. يخفف معلق الخلية العصبية مع الوسط ويوضع عندئذ في أطباق بحجم ١٠٠ ميكرو لتر/ عين للحصول على كثافة خلية أولية 5×10^5 خلية/سم^٢ في طبق مزرعة polystyrene من ٩٦ عين مغطى مسبقا مع poly-L or D-lysine (Cat # 35-3075, Becton Falcon MICROTTESTTM) Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) به ٩٦ عين قاعدته مسطحة مع غطاء قليل التبخير مغطى مع poly-L-lysine بنفس الطريقة المبينة أدناه، أوبيئات خلية BIOCOATTM في طبق من ٩٦ عين لزراعة خلية مغطى مع poly-D-lysine (Cat # 35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) (6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA). تجرى التغطية مع poly-L-lysine كما يلي. يحضر محلول poly-L-lysine (SIGMA P2636, St. Louis, MO, USA) عند ١٠٠ ميكرو جرام/ مليلتر بصورة خالية من الميكروبات مع مثبت أس هيدروجيني ٠.١٥ borate جزيئي جرامي (أس هيدروجيني ٨.٥). يضاف المحلول إلى طبق مزرعة polystyrene بها ٩٦ عين عند ١٠٠ ميكرو لتر/ عين ويحضن عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة أو أكثر، أو عند ٤٠ مئوية طوال الليل أو لمدة أطول من ذلك. يغسل طبق مزرعة polyester مغطى به ٩٦ عين ٤ مرات أو أكثر مع ماء معقم، ويجفف عندئذ أو يشطف مع، على سبيل المثال، PBS معقم أو وسط معقم، ويستخدم لزراعة الخلايا في أطباق. تزرع الخلايا في أطباق لمدة يوم واحد في حضانة بها جو ٥٪ CO₂/٩٥٪ هواء عند ٣٧ مئوية، تستبدل عندئذ الكمية الكلية للوسط مع وسط Neurobasal/B27/2-ME حديث التحضير، وتزرع الخلايا عندئذ لمدة ٣ أيام إضافية.

(٢) إضافة المركب

يضاف العقار لطبق المزرعة في اليوم ٤ للمزرعة كما يلي. تزال الكمية الكلية للوسط من عين المزرعة، ويضاف وسط ١٨٠ ميكرو لتر/ عين من Neurobasal لا يحتوي على 2-ME ويحتوي على ٢٪ B-27 (Neurobasal/B27) أيضا. يخفف محلول dimethyl sulfoxide (هنا لاحقا DMSO) لمركب الاختبار مع Neurobasal/B27 بحيث يكون تركيزه ١٠ أضعاف التركيز النهائي المطلوب. تضاف مادة تخفيف عند ٢٠ ميكرو لتر/ عين وتخلط

جيدا مع الوسط. يكون تركيز DMSO النهائي ١٪ أو أقل. يضاف DMSO فقط إلى المجموعة المقارنة.

(٣) أخذ العينات

تزرع الخلايا لمدة ٣ أيام بعد الإضافة للمركب، وتجمع الكمية الكلية للوسط. يستخدم الوسط الناتج كعينة ELISA بدون أي تخفيف من أجل قياس $\alpha\beta x-42$ ، وتخفف إلى ٥ أضعاف مع مادة التخفيف المتوافرة مع مجموعة ELISA لقياس $\alpha\beta x-40$ ، قبل الخضوع لاختبارات ELISA الخاصة.

(٤) تقييم حياة الخلية

يتم تقييم حياة الخلية باختبار MTT طبقا للإجراء التالي. يضاف وسط مسبق تدفنته بتركيز ١٠٠ ميكرو لتر/ عين إلى العيون بعد جمع الوسط. يضاف محلول من ٨ مجم/ مليلتر MTT (Dulbecco's phosphate D-PBS(-) مذاب في (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA) buffered Saline, SIGMA D8537, ST. Louis, MO, USA) عند ٨ ميكرو لتر/ عين، ويحضن هذا في حضانة بها ٥٪ CO_2 /هواء ٩٥٪ عند ٣٧° مئوية لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف مثبت أس هيدروجيني إذابة MTT إلى هذا عند ١٠٠ ميكرو لتر/ عين، تذاب بلورات MTT formazan جيدا في حضانة بها ٥٪ CO_2 /هواء ٩٥٪ عند ٣٧° مئوية، ويقاس الامتصاص عند ٥٥٠ نانومتر. يحضر مثبت أس هيدروجيني إذابة MTT كما يلي. يخلط مع ٢٥٠ مليلتر من كل من N,N' -dimethylformamide (على سبيل المثال، (WAKO 045-02916, Osaka, Japan) و ماء مقطر. يضاف إلى هذا ١٠٠ جم من SDS (sodium dodecyl sulfate، على سبيل المثال، sodium lauryl sulfate (WAKO 191-07145, Osaka, Japan)) وتتم الإذابة. يضاف ٣٥٠ ميكرو لتر من كل من HCl مركز و acetic acid مركز للسماح بوصول الأس الهيدروجيني النهائي إلى حوالي ٤.٧.

عند القياس، تسجل العيون بدون زراعة أي خلايا محتوية فقط على الوسط ومحلول MTT كعيون قيمة أساسية (bkg). تخضع القيم المنفردة المقاسة للصيغة التالية وتحسب النسبة مقابل المجموعة المقارنة (مجموعة بدون معالجة مع عقاقير، CTRL) (٪ من CTRL)، لمقارنة وتقييم حياة الخلية.

$$\% \text{ of CTRL} = (A550_{\text{sample}} - A550_{\text{bkg}}) / (A550_{\text{CTRL}} - A550_{\text{bkg}}) \times 100$$

A500_sample: الامتصاص عند ٥٥٠ نانومتر لعين العينة، A550_bkg: الامتصاص عند ٥٥٠ نانومتر لعين القيمة الأساسية، A550_CTRL: الامتصاص عند ٥٥٠ نانومتر لعين المجموعة المقارنة).

٥) A β ELISA

بالنسبة لاختبار A β ELISA، تستخدم مجموعة اختبار مادة نشوانية بيتا ELISA Kit Wako (# 290-62601) (٤٢) آدمية فأرية (رقم ١٧٧١١ أ ورقم ٢٧٧١١) ومجموعة اختبار مادة نشوانية بيتا ELISA Kit Wako (# 294-62501) (٤٠) آدمية فأرية (رقم ١٧٧١٣ أ ورقم ٢٧٧١٣) من Immuno-Biological Laboratories, Co., Ltd. (IBL Co., Ltd.) إن الطرق حسب وصفها في البروتوكولات بناء على توصيات الصانع (الطرق الموصوفة في الوثيقة المرفقة)، ما عدا أن منحنى معايرة A β يتولد باستخدام peptide مادة نشوانية بيتا ١-٤٢، من حيوان قارض و peptide مادة نشوانية بيتا ١-٤٠، من حيوان قارض (Calbiochem, #171596 [A β 42], #171593 [A β 40]). إن النتائج مبينة كنسبة مئوية لتركيز A β في وسط المجموعة المقارنة (% من CTRL).

جدول ١

النشاط لخفض إنتاج A β 42 بقيمة IC50 (نانوجزيئي جرامي)	مركب الاختبار
٦٣	مثال ٣
١٢٠	مثال ٦
٧٣	مثال ٨
٩٧	مثال ١١
٩١	مثال ١٣
٨٠	مثال ١٥
٦٨	مثال ١٧
١٢٩	مثال ١٩
١٠٩	مثال ٣٠
٤٧	مثال ٤١
٦٦	مثال ٤٣
٩٤	مثال ٤٤

مثال ٤٥	١٦٠
مثال ٤٧	٢٢٠
مثال ٤٩	٢١٠
مثال ٥٤	٢٥٤

جدول ٢

مركب الاختبار	النشاط لخفض إنتاج A β 42 بقيمة IC50 (نانوجزيئي جرامي)
مثال ٥٦	٥٥
مثال ٥٧	٦٢
مثال ٥٨	٧٣
مثال ٦٤	٦٧
مثال ٦٥	٦٨
مثال ٨٣	٣٧
مثال ٨٩	٨٨
مثال ٩٠	٣٩
مثال ٩١	٣٣
مثال ٩٢	٤٠

جدول ٣

مركب الاختبار	النشاط لخفض إنتاج A β 42 بقيمة IC50 (نانوجزيئي جرامي)
مثال ٩٥	٨٧
مثال ٩٦	٦٥
مثال ١١٠	٢٩

من نتائج الجداول ١ إلى ٣، يتأكد أن المركب من الاختراع الحالي له نشاط لخفض إنتاج A β 42.

٥. مثال اختبار ٢

التأثير على إنتاج مادة نشوانية بيتا في مائع مخي شوكي، المخ و plasma الفئران تتنقل الحيوانات إلى المعمل في اليوم السابق لبداية التجربة (اليوم صفر). توضع أرقام شخصية معينة على ذيل الحيوانات بالقلم. تقاس أوزان الحيوانات، ويجرى توزيع العلاج. بعد

- هذا، تكتب أرقام شخصية للحيوانات ثانية. تعطى معويا للفئران إجباريا مادة ناقلة أوعينة مرة واحدة يوميا لمدة ثلاثة أيام منذ بداية التجربة (اليوم ١) (٥ مليلتر/كجم). بعد ٦ ساعات من الإعطاء المعوي النهائي، يعطى في الغشاء البريتوني (Dainippon Nembutal Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka) إلى الفئران (٥٠ مجم/كجم). تحت التخدير، تشق المنطقة الخلفية من الرقبة، وتقحم إبرة عيار ٢٥ في التجويف النخاعي المخي لجمع حوالي ١٠٠ ميكرو لتر من المائع المخي الشوكي. يوضع المائع المخي الشوكي في أنبوب يحتوي على ١ ميكرو لتر من p-ABSF ١٠٠ مللي جزيء جرامي/ لتر (2-4) (aminoethyl)benzenesulfonamide) ويحفظ في الثلج لمنع تحلل AB. بعد هذا، يفتح التجويف البطني، ويجمع حوالي ٢.٥ مليلتر من الدم من الأورطي البطني باستخدام سرنجة heparin ويحفظ في الثلج. أخيرا، تذبح الفئران، يزال المخ ويغسل قليلا مع محلول ملحي مبرد بالثلج، ثم يقاس الوزن المبلل لكل نصف من المخ، ويوضع كل نصف من المخ في أنبوب سعة ١٥ مليلتر ويجمد بواسطة nitrogen السائل. تحفظ بالتبريد عينة المخ المزالة حتى القياس. يطرد مركزيا المائع المخي الشوكي عند ٤° مئوية عند ٧٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ٥ دقائق، ثم تجمع المادة الطافية لقياس AB. يطرد مركزيا الدم عند ٤° مئوية عند ٣٠٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ٥ دقائق، ثم تجمع plasma لقياس AB.
- ١٥ من أجل قياس AB₄₀ و AB₄₂، يخفف المائع المخي الشوكي أو plasma مع مادة مخففة واردة مع مجموعة قياس AB. يضاف formic acid ٧٠٪ إلى نسيج المخ (المخ الأيمن) عند ١ مليلتر لكل ١٠٠ مجم (وزن مبلل) من النسيج، ويتعرض نسيج المخ للموجات الصوتية مباشرة بعد التعرض للموجات الصوتية، يخفف الخليط بمقدار ٢٠ ضعف مع ٠.٩ جزيء جرامي/ لتر من محلول ضبط أس هيدروجيني Tris(hydroxymethyl)aminomethene (Tris) (أس هيدروجيني ١٢) ويتعادل. يستخدم مباشرة السائل المتعادل في قياس AB.
- ٢٥ يقاس AB طبقا للتعليمات المرفقة لمجموعة القياس. بالتحديد، ١٠٠ ميكرو لتر من المائع المخي الشوكي المخفف، من عينة plasma المخففة، أو من سائل المخ الأصلي قبل التعادل يضاف إلى طبق صغير فيه مضاد أجسام AB₄₀ و AB₄₂ في طور صلب. يوضع ١٠٠ ميكرو لتر من التركيزات المتنوعة من محاليل قياسية AB في الطبق الصغير، ويجري التفاعل عند ٤° مئوية طوال الليل. يغسل الطبق الصغير بمحلول غسيل و/أو مع مجموعة القياس ٥ مرات. عندئذ، يضاف إلى الطبق مضاد جسم ثانوي HRP-معلم، يجري التفاعل عند ٤° مئوية

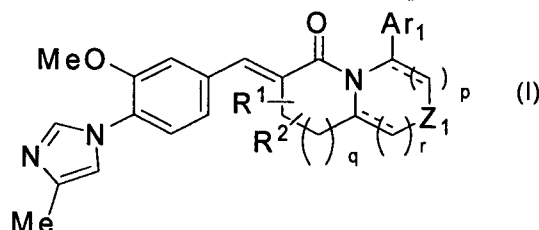
لمدة ساعة واحدة. بعد هذا التفاعل، يغسل الطبق بنفس محلول الغسيل ٥ مرات ويلون بمحلول TMP، ويعرف تفاعل التلوين بواسطة محلول إيقاف. عندئذ، يقاس الامتصاص عند ٤٥٠ نانومتر بواسطة

SPECTRA MAX 190 (Molecular Devices, Sunnyvale, California, USA).

- ٥ تحسب تركيزات $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ في كل عينة من المنحنى القياسي.
- إن المركب من الصيغة العامة (I) أو (II) أو ملح مقبول صيدلانياً طبقاً للاختراع الحالي له تأثير لتقليل إنتاج $A\beta_{42}$ ، إلخ. طبقاً لذلك، فإن الاختراع الحالي يمكن أن يوفر عامل مانع أوعلاجي لمرض تحلل عصبي يسببه $A\beta$ مثل مرض Alzheimer وعرض Down.
- ١٠ إن المركب من الصيغة العامة (I) من الاختراع الحالي له تأثير لتقليل إنتاج $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ ، ويكون ذلك مفيد كعامل مانع أوعلاجي لمرض تحلل عصبي يسببه $A\beta$ مثل مرض Alzheimer وعرض Down.

عناصر الحماية

١ - مركب (compound) متمثل في الصيغة (I):



٢ أوملح salt مقبول صيدلانياً منه،

٣ حيث ---- يمثل رابطة فردية أو رابطة ثنائية؛ Ar₁ يمثل مجموعة phenyl التي قد تستبدل مع ١

٤ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A1 أو مجموعة pyridinyl التي قد تستبدل مع ١ إلى

٥ ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A1؛ يكون R¹ و R² متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل٦ مجموعة مختارة من مجموعة البديل A1 التالية؛ Z₁ يمثل مجموعة methylene أو مجموعة

٧ vinylene، التي قد تستبدل مع ١ أو ٢ من بدائل مختارة من مجموعة البديل A1، ذرة

٨ oxygen، أو مجموعة imino التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A1؛ ويكون

٩ p، q، و r متماثلين أو مختلفين ويمثلون عدد صحيح من صفر إلى ٢؛

١٠ مجموعة البديل A1: (١) ذرة halogen، (٢) مجموعة hydroxyl، (٣) مجموعة cyano،

١١ (٤) مجموعة C3-8 cycloalkyl، (٥) مجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٦) مجموعة C1-6alkyl،

١٢ حيث قد تستبدل مجموعة C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة

١٣ المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة

١٤ C3-8 cycloalkyl، مجموعة C1-6 alkoxy، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٧) مجموعة

١٥ C1-6 alkoxy، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من

١٦ المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة

١٧ C3-8 cycloalkyl، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٨) مجموعة amino التي قد تستبدل مع

١٨ مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعات C1-6alkyl مع ١ إلى

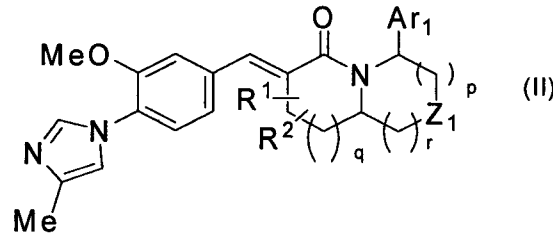
١٩ ٣ ذرات halogen، (٩) مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين

٢٠ C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعات C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، (١٠)

٢١ مجموعة carboxyl، (١١) مجموعة C1-6 alkoxycarbonyl، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6

٢٢ alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة

- ٢٤ hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C3-8 cycloalkyl، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy،
 ٢٥ (١٢) مجموعة C1-6alkyl و (١٣) مجموعة C1-6alkylsulfonyl.
 ١ ٢- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١،
 ٢ حيث يتمثل المركب في الصيغة (II):



- ٣ حيث Ar₁ يمثل مجموعة phenyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة
 ٤ البديل A1 أو مجموعة pyridinyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة
 ٥ البديل A1؛ يكون R¹ و R² متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل مجموعة مختارة من مجموعة
 ٦ البديل A1 التالية؛ Z₁ يمثل مجموعة methylene أو مجموعة vinylene، التي قد تستبدل مع ١
 ٧ أو ٢ من بدائل مختارة من مجموعة البديل A1، ذرة oxygen، أو مجموعة imino التي قد
 ٨ تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A1؛ ويكون p، q، r متماثلين أو مختلفين
 ٩ ويمثلون عدد صحيح من صفر إلى ٢؛
 ١٠ مجموعة البديل A1: (١) ذرة halogen، (٢) مجموعة hydroxyl، (٣) مجموعة cyano،
 ١١ (٤) مجموعة C3-8 cycloalkyl، (٥) مجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٦) مجموعة C1-6alkyl،
 ١٢ 6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة
 ١٣ المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة
 ١٤ C3-8 cycloalkyl، مجموعة C1-6alkoxy، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٧) مجموعة
 ١٥ C1-6alkoxy، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من
 ١٦ المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة
 ١٧ C3-8 cycloalkyl، ومجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٨) مجموعة amino التي قد تستبدل مع
 ١٨ مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعتين C1-6alkyl مع ١ إلى
 ١٩ ٣ ذرات halogen، (٩) مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين
 ٢٠ C1-6alkyl، حيث قد تستبدل مجموعتين C1-6alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen، (١٠)
 ٢١ مجموعة carboxyl، (١١) مجموعة C1-6alkoxycarbonyl، حيث قد تستبدل مجموعة C1-6alkoxy

- ٢٣ alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة
- ٢٤ hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C3-8 cycloalkyl، مجموعة C3-8 cycloalkoxy، مجموعة
- ٢٥ (١٢) مجموعة C1-6alkyl و(١٣) مجموعة C1-6alkylsulfonyl.
- ١ -٣ المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ٣،
- ٢ حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢
- ٣ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة hydroxyl،
- ٤ وذرة halogen.
- ١ -٤ المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
- ٢ أو ٢، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene التي قد تستبدل مع ١ أو ٢ من ذرات
- ٣ halogen.
- ١ -٥ المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
- ٢ أو ٢، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع
- ٣ ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة
- ٤ hydroxyl، وذرة halogen؛ p، q، و r كل منهم يمثل ١.
- ١ -٦ المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ٥،
- ٢ حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢
- ٣ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛
- ٤ و p، q، و r كل منهم يمثل ١.
- ١ -٧ المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
- ٢ أو ٢، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع
- ٣ ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، مجموعة
- ٤ hydroxyl، وذرة halogen؛ p و q كل منهما يمثل ١؛ و r يمثل صفر.
- ١ -٨ المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ٧،
- ٢ حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢
- ٣ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛ p
- ٤ و q كل منهما يمثل ١؛ و r يمثل صفر.

- ١ ٩- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
 ٢ أو ٢، حيث أن Z_1 يمثل ذرة oxygen؛ p، q، و r كل منهم يمثل ١.
- ١ ١٠- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
 ٢ أو ٢، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع
 ٣ ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، ذرة halogen،
 ٤ ومجموعة hydroxyl؛ p يمثل ١؛ q و r كل منهما يمثل صفر.
- ١ ١١- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١٠،
 ٢ حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢
 ٣ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛ p
 ٤ يمثل ١؛ q و r كل منهما يمثل صفر.
- ١ ١٢- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
 ٢ أو ٢، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع
 ٣ ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، ذرة halogen،
 ٤ ومجموعة hydroxyl؛ p و r كل منهما يمثل ١؛ q يمثل صفر.
- ١ ١٣- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١٢،
 ٢ حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢
 ٣ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛ p
 ٤ و r كل منهما يمثل ١، و q يمثل صفر.
- ١ ١٤- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
 ٢ أو ٢، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع
 ٣ ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، ذرة halogen،
 ٤ ومجموعة hydroxyl؛ p يمثل ١؛ q يمثل ٢؛ و r يمثل صفر.
- ١ ١٥- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١٤،
 ٢ حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢
 ٣ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛ p
 ٤ يمثل ١؛ q يمثل ٢؛ و r يمثل صفر.

- ١-١٦ المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
- ٢ أو ٢، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع
- ٣ ١ أو ٢ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، ذرة halogen،
- ٤ ومجموعة hydroxyl؛ p و r كل منهما يمثل ١، و q يمثل ٢.
- ١-١٧ المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١٦،
- ٢ حيث أن Z_1 يمثل مجموعة methylene، حيث قد تستبدل مجموعة methylene مع ١ أو ٢
- ٣ من بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6alkyl ومجموعة hydroxyl؛ p و r
- ٤ كل منهما يمثل ١، و q يمثل ٢.
- ١-١٨ المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
- ٢ أو ٢، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة vinylene، حيث قد تستبدل مجموعة vinylene مع
- ٣ مجموعة أو مجموعتين C1-6alkyl أو ذرات halogen؛ p يمثل صفر؛ و q و r كل منهما يمثل
- ٤ ١.
- ١-١٩ المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١٨،
- ٢ حيث أن Z_1 يمثل مجموعة vinylene، حيث قد تستبدل مجموعة vinylene مع مجموعة
- ٣ أو مجموعتين C1-6alkyl؛ p يمثل صفر؛ و q و r كل منهما يمثل ١.
- ٢٠- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
- ٢ أو ٢، حيث أن Z_1 يمثل مجموعة vinylene، حيث قد تستبدل مجموعة vinylene مع
- ٣ مجموعة أو مجموعتين C1-6alkyl أو ذرات halogen؛ p و q كل منهما يمثل ١؛ و r يمثل
- ٤ صفر.
- ٢١- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ٢٠،
- ٢ حيث أن Z_1 يمثل مجموعة vinylene، حيث قد تستبدل مجموعة vinylene مع مجموعة
- ٣ أو مجموعتين C1-6alkyl؛ p و q كل منهما يمثل ١؛ و r يمثل صفر.
- ٢٢- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
- ٢ أو ٢، حيث أن Ar_1 يمثل مجموعة phenyl مستبدلة مع ١ إلى ٣ ذرات halogen.
- ٢٣- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١
- ٢ أو ٢، حيث أن Ar_1 يمثل مجموعة phenyl مستبدلة مع ١ إلى ٣ ذرات fluorine أو ذرات
- ٣ chlorine.

- ٢٤- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ٧ ١
- أو ٨، حيث أن Ar_1 يمثل مجموعة phenyl مستبدلة مع ٢ أو ٣ ذرات halogen. ٢
- ٢٥- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لأي واحد من ١
- عناصر الحماية ٢، ٢٢، ٢٣، و ٢٤، حيث أن Ar_1 يمثل مجموعة phenyl مستبدلة مع ٢
- ذرة fluorine. ٣
- ٢٦- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١ ١
- أو ٢، حيث يكون R^1 و R^2 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل بديل مختار من المجموعة ٢
- المتكونة من مجموعة C1-6alkyl، ذرة halogen، ومجموعة hydroxyl. ٣
- ٢٧- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لعنصر الحماية ١ ١
- أو ٢، حيث ينتقى المركب من المجموعة التالية: ٢
- 1) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9R)-hexahydroindolizin-5-one, ٣
- ٤
- 2) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9R)-hexahydroindolizin-5-one, ٥
- ٦
- 3) (E)-(3S)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9S)-hexahydroindolizin-5-one, ٧
- ٨
- 4) (E)-(3R)-(3,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9S)-hexahydroindolizin-5-one, ٩
- ١٠
- 5) (E)-(3R)-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9R)-hexahydroindolizin-5-one, ١١
- ١٢
- 6) (E)-(3S)-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(9S)-hexahydroindolizin-5-one, ١٣
- ١٤
- 7) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ١٥
- ١٦
- 8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one, ١٧
- ١٨

9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۱۹
10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-phenyl-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۲۰
11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۲۱
12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۲۲
13) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۲۳
14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۲۴
15) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۲۵
16) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۲۶
17) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۲۷
18) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۲۸
19) (E)-(6S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۲۹
20) (E)-(6R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۳۰
21) (E)-(5S)-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one,	۳۱
	۳۲
	۳۳
	۳۴
	۳۵
	۳۶
	۳۷
	۳۸
	۳۹
	۴۰
	۴۱
	۴۲
	۴۳
	۴۴

22) (E)-(5R)-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one,	۴۵
23) (E)-(5S)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one,	۴۶
24) (E)-(5R)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one,	۴۷
25) (Z)-(5S)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aS)-hexahydroindolizin-3-one,	۴۸
26) (Z)-(5R)-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-(8aR)-hexahydroindolizin-3-one,	۴۹
27) (E)-(5R,8aS)-5-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one,	۵۰
28) (E)-(5S,8aR)-5-(4-fluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-3-one,	۵۱
29) (E)-(6R,9aS)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one,	۵۲
30) (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(4-methoxyphenyl)octahydroquinolizin-4-one,	۵۳
31) (E)-(4S,10aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one,	۵۴
32) (E)-(4R,10aR)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrido[1,2-a]azepin-6-one,	۵۵
33) (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrrolidin-3-one,	۵۶
34) (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one,	۵۷

35) methyl (E)-4-{{(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl}benzoate,	۷۱
36) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-hydroxymethylphenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۷۲
37) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-cyanophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۷۳
38) (E)-4-{{(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl}benzoic acid,	۷۴
39) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-aminophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۷۵
40) (E)-4-{{(4S*,9aR*)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-oxooctahydroquinolizin-4-yl}-N,N-dimethylbenzamide,	۷۶
41) (E)-(6S,9aR)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۷۷
42) (E)-(6R,9aS)-6-(3-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۷۸
43) (E)-(6S,9aR)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۷۹
44) (E)-(6R,9aS)-6-(2-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۸۰
45) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-octahydroquinolizin-4-one,	۸۱
46) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-octahydroquinolizin-4-one,	۸۲
47) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one,	۸۳

48) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one,	११४
49) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,	११५
50) (E)-(6R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyl-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,	११६
51) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one,	११७
52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-fluorophenyl)-8-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-8-methyloctahydroquinolizin-4-one,	११८
53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-methoxy-4-(4-methylimidazol-1-yl)benzylidene]-4-phenylhexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,	११९
54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-difluorophenyl)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrrolidin-3-one,	१२०
55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydropyrrolo[1,2-a]azepin-5-one,	१२१
56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-chlorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,	१२२
57) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,	१२३
58) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-trifluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,	१२४
59) (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,	१२५
60) (E)-(3S,8aS)-3-(3-fluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,	१२६

61) (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,	۱۲۳
62) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,	۱۲۴
63) (E)-(3S,8aS)-3-(3-chlorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,	۱۲۵
64) (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,	۱۲۶
65) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۱۲۷
66) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۱۲۸
67) (E)-(6S,9aS)-6-(4-chlorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۱۲۹
68) (E)-(6R,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]octahydroquinolizin-4-one,	۱۳۰
69) (E)-(S)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,	۱۳۱
70) (E)-(R)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,8,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,	۱۳۲
71) (E)-(6S,8S,9aR)-8-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,	۱۳۳
72) (E)-(6S,8R,9aR)-8-methoxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,	۱۳۴
73) (E)-(R)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,	۱۳۵

74) (E)-(S)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-3,4,8,9-tetrahydro-7H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,	۱۴۹
75) (E)-(4R,9aR)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,	۱۵۰
76) (E)-(4S,9aR)-4-(4-fluorophenyl)-7-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,	۱۵۱
77) (E)-(6S,8R,9aR)-8-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,	۱۵۲
78) (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,	۱۵۳
79) (E)-(6S,9aR)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,6,7,9a-hexahydroquinolizin-4-one,	۱۵۴
80) (E)-(4R,9aR)-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,	۱۵۵
81) (E)-(4S,9aR)-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,	۱۵۶
82) (E)-(4S,9aR)-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,	۱۵۷
83) (E)-(4R,9aR)-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,	۱۵۸
84) (E)-(6R,7S,9aR)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,	۱۵۹
85) (E)-(6S,7R,9aR)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,	۱۶۰
86) (E)-(6R,7R,9aR)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,	۱۶۱
	۱۶۲
	۱۶۳
	۱۶۴
	۱۶۵
	۱۶۶
	۱۶۷
	۱۶۸
	۱۶۹
	۱۷۰
	۱۷۱
	۱۷۲
	۱۷۳
	۱۷۴

87) (E)-(6S,7S,9aS)-7-hydroxy-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-6-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydroquinolizin-4-one,	११०
88) (E)-(6S,9aR)-6-(4-fluorophenyl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]-1,2,3,6,9,9a-hexahydroquinolizin-4-one,	१११
89) (3S,8aS)-6-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-3-(2,4,6-trifluorophenyl)hexahydroindolizin-5-one,	११२
90) (6S,9aR)-6-(3,4-difluorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one,	११३
91) (6S,9aR)-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one,	११४
92) (6S,9aR)-6-(4-chlorophenyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}octahydroquinolizin-4-one,	११५
93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-difluorophenyl)-6-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzylidene]hexahydroindolizin-5-one,	११६
94) (4R,9aS)-4-(4-fluorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,	११७
95) (4R,9aS)-4-(3,4-difluorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,	११८
96) (4R,9aS)-4-(4-chlorophenyl)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}hexahydropyrido[2,1-c][1,4]oxazin-6-one,	११९
97) methyl (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate,	१२०
98) methyl (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate,	१२१

99) methyl (4R,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate,	୨୦୧
100) methyl (4S,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylate,	୨୦୨
101) (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	୨୦୩
102) (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	୨୦୪
103) (4S,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	୨୦୫
104) (4R,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	୨୦୬
105) (4S,9aR)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	୨୦୭
106) (4R,9aS)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	୨୦୮
107) (4R,9aR)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	୨୦୯
108) (4S,9aS)-2-ethyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	୨୧୦
109) (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-methyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	୨୧୧

110) (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-methyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	٢٢٦
111) (4S,9aR)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-propyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	٢٢٧
112) (4R,9aS)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-propyl-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	٢٢٨
113) (4R*,9aS*)-2-acetyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one,	٢٢٩
114) (4R*,9aS*)-2-methanesulfonyl-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-6-one, and	٢٣٠
115) (4R*,9aS*)-7-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-6-oxo-4-(3,4,5-trifluorophenyl)octahydropyrido[1,2-a]pyrazine-2-carboxylic acid dimethylamide.	٢٣١
٢٨- عامل دوائي (pharmaceutical agent) يشتمل على المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول صيدلانياً منه طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٢٧ كمقوم نشط (active ingredient).	٢٣٢
٢٩- العامل الدوائي (pharmaceutical agent) طبقاً لعنصر الحماية ٢٨، الذي هو عامل وقائي أو علاجي لمرض تسببه مادة نشوانية- β amyloid.	٢٣٣
٣٠- العامل الدوائي (pharmaceutical agent) طبقاً لعنصر الحماية ٢٩، حيث يكون المرض الذي تسببه مادة نشوانية- β amyloid هو مرض Alzheimer، عته الشيخوخة، عرض Down، أو الداء النشواني.	٢٣٤