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

[11] رقم البراءة:١٦٧٨
[45] تاريخ المنح :١٤٢٨/٠١/٠٤هـ
الموافـــق: ٢٠٠٧/٠١/٢٣م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** كينيـث ال.أرينجتـون، مـارك تـي. بيلوديو، مارك اى. فريلي، جورج د. هارتمان، ويليم ف. هوفمان، يونتاى كيم، راندال و. هنجاتي

[73] **مالك البراءة :** ميرك آند كو. انك.
عنوانه: ١٢٦ إيـست لينكـولن أفينيـو، راهـواي، نيوجيرسي، امريكا

[74] **الوكيل:** ناصر علي كدسة

[21] **رقم الطلب:** ٠٦٢٧٠١٤٨

[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤٢٢/٠١/١٧ هـ
الموافق : ٢٠٠١/٠٤/١١ م

[62] طلب مجزأ من الطلب رقم ٠١٢٢٠٠٤٨

[51] **التصنيف الدولي[٧] :**
Int. Cl.[7]:A01N 43/42

[56] **المراجع:**

طلب دولي	٩٢٢٠٦٤٢	١٩٩٢/١١/٢٦م
براءة أمريكية	٥٤٠٩٩٣٠	١٩٩٥/٠٤/٢٥م
طلب دولي	٩٨٢٣٦١٣	١٩٩٨/٠٦/٠٤م

اسم الفاحص: فهيد بن خلف السبيعي

[54] **اسم الاختراع:** مثبطات إنـزيم تيروسـين كينـاز
tyrosine kinase inhibitors

[57] **الملخص:** يتعلق الإختراع الحالي بمركبـات تثبـيط inhibit، تنظيم و/ أو تعديل توصيل إشارة إنـزيم التيروسين كينـاز tyrosine kinase، التركيبـات المشتملة على تلك المركبات، والطرق المـستخدمة في علاج الأمراض المعتمدة على إنزيم تيروسـين كيناز tyrosine kinase، مثل أمـراض الأوعيـة الدموية angiogenesis، السرطان cancer، نمـو الأورام tumor growth، تـصلب الـشرايين atherosclerosis، بعـض التغيـرات الـصبغية المرتبطة بالسن، إصابة الشبكية الناتجة عن مرض السكر diabetic retinopathy، أمراض الإلتهابات inflammatory diseases، وما يشابه ذلـك فـي الثدييات mammals.

٣ عناصر حماية

مثبطات إنزيم تيروسين كيناز tyrosine kinase inhibitors

الوصف الكامل

خلفية الإختراع:-

هذا الطلب هو طلب جزئي من طلب براءة الاختراع المقدم الي مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية – الإدارة العامة للملكية الصناعية – بالرقم ١٢٢٠٠٤٨٠ المودع بتاريخ ١٤٢٢/٠١/١٧هـ الموافق ٢٠٠١/٠٤/١١

يتعلق هذا الإختراع بمركبات تثبيط inhibit، تنظيم و/ أو تعديل توصيل إشارة إنزيم التيروسين كيناز tyrosine kinase، التركيبات المشتملة على تلك المركبات compounds، والطرق المستخدمة في علاج الأمراض المعتمدة على أنزيم كيناز kinase، مثل أمراض الأوعية الدموية angiogenesis، السرطان cancer، نمو الأورام tumor growth، تصلب الشرايين atherosclerosis، بعض التغيرات الصبغية المرتبطة بالسن، إصابة الشبكية الناتجة عن مرض السكر، أمراض الإلتهابات، وما يشابه ذلك في الثدييات mammals.

إنزيمات التيروسين كيناز Tyrosine kinases هي مجموعة من الإنزيمات enzymes التي تحفز إنتقال مجموعة الفوسفات phosphate الطرفية من أدينوسين ثلاثي الفوسفات adenosine triphosphate إلى بقايا التيروسين tyrosine في المواد البروتينية protein. يعتقد أن إنزيمات تيروسين كيناز Tyrosine kinases، عن طريق إضافة مجموعة الفوسفات phosphorylation إلى المواد البروتينية، تلعب دور هام في إنتقال الإشارات لعدد من وظائف الخلية. على الرغم من أن آلية إنتقال الإشارة لا يزال غير واضح، فإن إنزيمات التيروسين كيناز يكون لها دور هام كعوامل مساعدة على تكاثر الخلية، النمو السرطاني غير الحميد، وتنوع الخلية.

يمكن تصنيف إنزيمات التيروسين كيناز Tyrosine kinases إلى نوعين نوع يعتمد على وجود مستقبلات ونوع لا يعتمد على وجود مستقبلات. النوع المعتمد على وجود مستقبلات من إنزيمات التيروسين كيناز tyrosine kinases خارج الخلية، عبر الغلاف، وداخل الخلية، بينما النوع غير المعتمد على وجود مستقبلات من إنزيمات التيروسين كيناز tyrosine kinases يكون بأكمله داخل الخلية.

تتكون إنزيمات التيروسين كيناز tyrosine kinases المعتمدة على وجود مستقبلات من عدد كبير من المستقبلات عبر الغلاف التي لها وظائف حيوية مختلفة. في الواقع حوالي ٢٠ فصيلة من إنزيمات التيروسين كيناز tyrosine kinases المعتمد على مستقبلات تم التعرف عليها. إحدى هذه الفصائل، ذات الرمز HER، تتكون من EGFR، HER2، HER3 و HER4، وتشتمل ليجاندات Ligands الفصيلة من المستقبلات على عوامل النمو السطحي، TGF-α، أمفرجيونين amphiregulin، HB-EGF، بيتاسليولين betacellulin وهيرجيولين heregulin. فصيلة أخرى من هذه الإنزيمات المعتمدة على وجود المستقبلات هي فصيلة الأنسولين insulin، التي تتضمن INS-R، IGF-IR، و IR-R. تشتمل فصيلة PDGF على مستقبلات PDGF-α-β، CSFIR، c-kit و FLK-II. ثم تكون هنالك عائلة FLK والتي تتضمن مستقبلات الكيناز kinase السائدة (KDR)، إنزيمات كيناز الجنيني الكبدي fetal liver kinase-1 – ١ (FLK – ١)، إنزيم كيناز الجنيني الكبدي fetal liver kinase-4 – ٤ (FLK-4) وإنزيم التيروسين كيناز tyrosine Kinase المشابه لـ fms – ١ (flt-1). عائلتي PDGF و FLK يؤخذا في الإعتبار سوياً نتيجة للتشابه بين المجموعتين. لمزيد من التفاصيل عن إنزيمات التيروسين كيناز المعتمد على وجود مستقبلات، إنظر Plowman et aI., DN&P 7(6):334-339, 1994، والتي تدمج هنا على سبيل المرجعية.

إنزيمات التيروسين كيناز tyrosine kinases الغير معتمدة على وجود مستقبلات تتضمن على عدة فصائل، تتضمن Src، Frk، Btk، Csk، Abl، Zap70، Fes/Fps، Fak، Jak، Ack و LIMK. هذه الفصائل ينقسم كل منها إلى عدد من المستقبلات المتنوعة. مثلاً، فصيلة Src تكون من أكبرهم وتتضمن Src، Yes، Fyn، Lyn، Lck، Bik، Hck، Fgr و Yrk. فصيلة Src من الإنزيمات ترتبط بنمو الأورام. لمزيد من التفاصيل عن إنزيمات التيروسين كيناز tyrosine kinases غير المعتمدة على مستقبلات، إنظر

olen Oncogene, 8:2025-2031 (1993)

والتي تدمج هنا على سبيل المرجعية.

كل إنزيمات التيروسين كيناز tyrosine kinases المعتمدة على مستقبلات أو غير المعتمدة على مستقبلات تساهم في مسار إشارات الخلية مما يؤدي إلى عدة حالات مرضية، تشتمل على السرطان cancer، الصدفية، إستجابات المناعة الزائدة عن الحد.

عدد من إنزيمات التيروسين كيناز tyrosine kinases المعتمدة على مستقبلات، وعوامل النمو المرتبطة بذلك، إفترض أنها تلعب دور في أمراض الأوعية الدموية، بالرغم أن البعض يحفز بصورة غير مباشرة أمراض الأوعية الدموية Mustonen و Alitalo،

J. Cell Biol. 129:895-898, 1995).

وأحد من تلك الإنزيمات المعتمدة على وجود مستقبل هو إنزيم الكيناز الجنيني الكبدي -١ أو FLK -1 المشابه البشري لـ FLK-1 هو مستقبل الكيناز السائد KDR أو المعروف باسم مستقبل عامل نمو الخلية الوعائية السطحية -٢ أو VEGFR-2، لأنها ترتبط بقابلية عالية VEGF. وفي النهاية، يطلق على مجموعة الميمورين murine من هذه المستقبلات NYK

(Oelrichs et al., Oncogene 8(1):11-15, 1993).

كل مستقبلات VEGF و KDR يلعبون دور مهم في تكاثر الخلايا الوعائية السطحية، وتكوين الدموية وبناء الأوعية الدموية، على الترتيب.

ويمتاز نمو الأوعية بنشاط متزايد لعامل النمو الوعائي الداخلي (VEGF). ويتكون VEGF عادة من عائلة من الروابط (الليجاندات ligands) (Klagsburn و D'Amore، مراجع عوامل النمو والسيتوكينين Cytokine ٧: ٢٥٩- ٢٧٠، ١٩٩٦). يرتبط VEGF مع مستقبلات إنزيم التيروسين كيناز tyrosine kinase الغشائية ذات القابلية العالية KDR وأنزيمات التيروسين كيناز -١ tyrosine kinase-1 المشابهة لـ fms، كذلك يعرف بـ Flt-1 أو مستقبل عامل نمو الخلية الوعائية الداخلية -١ (VEGFR-l). ويلاحظ أن تجارب زراعة الخلية أو تزايد الجين أظهرت أن كل مستقبل يكون له دور مؤثر مختلف في بناء الأوعية. يتحكم KDR في الوظائف الميتوجينية لـ VEGF حيث Flt-1 يتحكم في الوظائف غير الميتوجينية مثل تلك الوظائف المرتبطة بالإلتصاق الخلوي. تثبط KDR

يتحكم في مستوى نشاط مسبب الإنقسام الفتيلي لـ VEGF. في الواقع، نمو الأورام وجد أنه يتأثر بمثبطات VEGF ودورها كمضادات للبناء الوعائي

(Kim et aI., Nature 362, pp. 841-844, 1993).

يمكن علاج الأورام الصلبة بمثبطات إنزيم التيروسين كيناز tyrosine kinase حيث أن هذه الأورام تعتمد على البناء الوعائي لتكوين الأوعية الدموية التي تدعم نموها. هذه الأورام الصلبة تشتمل على أورام الغدد الليمفاوية الخلوية، سرطانات المخ cancers of the brain، المسالك البولية التناسلية، الجهاز الليمفاوي lymphoma، المعدة stomach، الحنجرة larynx والرئة lung، تشتمل سرطان الخلية الصغرى بالرئة. وتشتمل أمثلة إضافية على الأمراض السرطانية والتي يكون فيها تحفيز زائد للنمو الورمي المحفز- Raf (مثل، K-ras، erb-B) شيء ملاحظ. تلك الأنواع السرطانية تضم سرطان البنكرياس والثدي. طبقاً لهذا، مثبطات التيروسين كيناز tyrosine kinase تكون مناسبة للوقاية والعلاج من الأمراض المعتمدة على تكاثر الخلايا الزائدة عن الحد والمعتمد على هذه الإنزيمات.

نشاط VEGF الخاص ببناء الأوعية ليست حكراً على الأورام. VEGF تقوم بمعظم النشاطات الوعائية التي تنمو بالقرب من أو في قرنية العين في مرضى القرنية المرتبط بالإصابة بمرض السكر. هذا النمو الوعائي في القرنية يؤدي إلى ضعف في الرؤية مما يؤدي إلى العمى .إن mRNA والبروتين الخاص بـ VEGF الموجود بالعين ترتفع عن طريق ظروف مثل إنسداد الوريد الموصل للقرنية في الثدييات وإنخفاض مستوى pO2 في الفئران مما يؤدي إلى تكون وعائي جديد. حقن المضادات أحادية المستعمرة لمضادات VEGF أو VEGF immunofusions receptor بداخل العين يثبط نمو الأوعية المتزايد في كل من الثدييات والقوارض. بغض النظر عن سبب تحفيز VEGF في مرضى القرنية المرتبط بمرض السكر في الإنسان، فإن تثبيط VEGF في العين يكون مفيداً في علاج هذه الأمراض.

ويتزايد التعبير الجيني لـ VEGF بصورة واضحة في المناطق منخفضة الأكسجين الخاصة بالأورام في الإنسان والحيوان المجاورة للمناطق التي يحدث فيها موت

لجزء من الأنسجة. يزداد تنظيم VEGF بالتعبير الجيني للنمو الورمي ras، raf، src والطفرة p53 (كل منها موجه إلى السرطان المقصود). الأجسام المضادة أحادية المستعمرة المضادة لـ VEGF تثبط نمو الأورام البشرية في الفئران العادية. بالرغم أن نفس تلك الخلايا الخاصة بالأورام تستمر في التعبير الجيني VEGF في الزراعة، الأجسام المضادة لا تقلل من معدلها المسبب للإنقسام الفتيلي. بذلك الورم الناتج عن VEGF لا يؤدي وظيفة عامل مسبب للإنقسام الفتيلي. من هنا، يساهم VEGF في نمو الورم في داخل الجسم بتحفيز بناء الأوعية خلال النشاط المسبب للإنقسام الفتيلي والجاذب للخلايا الوعائية السطحية. هذه الأجسام المضادة تثبط كذلك نمو سرطانات القولون البشري والتي تكون مرتبطة بصورة غير جيدة بالأوعية الدموية. في الفئران ويقلل من عدد الأورام الظاهرة من الخلية الملقحة (المطعمة).

التعبير الفيروسي لإرتباط VEGF مع Flk-1، Flt-1، مستقبل متماثل KRD في الفئران، يقلل إنتزاع التيروسين كيناز السيتوبلازمي cytoplasmic tyrosine kinase السائد لكن يستبقى مثبت الغشاء، ويبطل نمو الجيلوبلاستوما glioblastoma في الفئران بآلية سالبة لتكوين مركب مزدوج الصيغة الجزيئية غير متجانس حلزوني لمستقبلات VEGF للخلية. الخلايا الجذعية stem cells، التي تنمو عادة كأورام صلبة في الفئران، لا تنتج أورام إذا نمت عليها كل المجموعات المحتملة لتغيير جين الوراثة لـ VEGF، عندما تؤخذ سوياً، تشير هذه البيانات إلى قاعدة VEGF في نمو الأورام الصلبة. تثبط KDR أو F-It-1 يتحكم في أمراض الأوعية الدموية، وتلك المستقبلات تفيد في علاج الأمراض التي يكون فيها نمو الورم جزء من المرض ككل، مثل الإلتهابات، النمو الوعائي الشبكي المرتبط بمرض السكر، بالإضافة إلى أشكال متنوعة من السرطان حيث يعرف نمو الورم بالإعتماد على أمراض الأوعية الدموية.

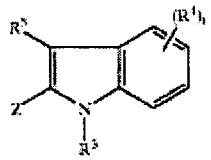
(Weidner et aI., N. EngI. J. Med., 324, pp.1-8,1991)

تبعاً لذلك، تعريف المركبات الصغيرة التي تثبط، تنظم و/ أو تعدل نقل إشارات التيروسين كيناز بالتحديد يكون مطلوباً وهو هدف هذا الإختراع.

الوصف العام للإختراع:-

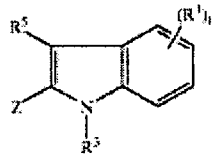
يتعلق الإختراع الحالي بمركبات تكون قادرة على تثبيط، تعديل و/ أو تنظيم نقل إشارة كل من النوع المستقبل والغير مستقبل للتيروسين كيناز tyrosine kinase. ويوضح أحد تجسيمات هذا الإختراع بمركب له الصيغة I، وأملاح مقبولة صيدلياً وأيزوميرات فراغية منه:

٥

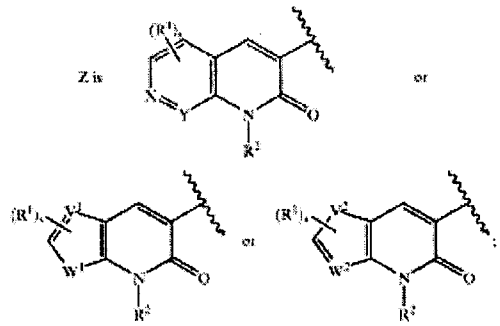


الوصف التفصيلي:-

تستخدم مركبات هذا الإختراع في تثبيط الكيناز ويتم توضيحها بمركب الصيغة I:



١٠ أو ملح مقبول صيدلياً منهم أو أيزوميرات فراغية منهم، حيث



تكون W^1 عبارة عن كبريت S، أكسجين O أو N-R؛

تكون V^1 عبارة عن نيتروجين N أو كربون C؛

تكون W^2 عبارة عن نيتروجين N أو كربون C؛

١٥ تكون V^2 عبارة عن كبريت S، أكسجين O أو N-A،

تكون a عبارة عن صفر أو ١؛

تكون b عبارة عن صفر أو ١؛

تكون m عبارة عن صفر، ١ أو ٢؛

تكون a عبارة عن ١ أو ٢؛

تكون t عبارة عن ١، ٢ أو ٣؛

تكون X = Y عبارة عن N=C، C=N أو C=C؛

تكون R عبارة عن هيدروجين H أو الكيل C_1-C_6؛

يتم إختيار R^1 و R^5 كلاً على حدة من:

(١) الهيدروجين H،

(٢) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} alkyl،

(٣) $(C=O)_a$ O_b aryl،

(٤) $(C=O)_a$ O_bC_2-C_{10} alkenyl،

(٥) $(C=O)_a$ O_bC_2-C_{10} alkynyl،

(٦) CO_2H،

(٧) halo،

(٧) OH،

(٩) O_bC_1-C_6 perfluoroalkyl،

(١٠) $(C=O)_aNR^7R^8$،

(١١) CN،

(١٢) $(C=O)_a$ O_b cycloalkyl، و

(١٣) $(C=O)_aO_b$ heterocyclyl،

كل من الألكيل alkyl، الأريل aryl، الألكينيل alkenyl، الكاينيل alkynyl، الألكيل الحلقي cycloalkyl والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من R^6؛

تختار من R^2 و R^3 كلاً على حدة من:

(١) الهيدروجين H،

(٢) $(C=O)O_aC_1$-C_6 alkyl،

(٣) $aryl\ (C=O)\ O_a$،

(٤) C_1-C_6 alkyl،

(٥) SO_2R_a، و

(٦) aryl؛

تختار R^4 من:

(١) $(C=O)_aO_bC_{1-10}$ alkyl،

(٢) $(C=O)_aO_b$ aryl،

(٣) $(C=O)_a\ O_bC_2$-C_{10} alkenyl،

(٤) $(C=O)_a\ O_bC_2$-C_{10} alkynyl،

(٥) CO_2H،

(٦) halo،

(٧) OH

(٨) $perfluoroalkyl\ O_bC_1$-C_6،

(٩) $(C=O)_aNR^7R^8$،

(١٠) CN،

(١١) $cycloalkyl\ (C=O)_a\ O_bC_6$-$C_8$، و

(١٢) $heterocyclyl\ (C=O)_aO_b$،

كل من الألكيل alkyl، الأريل aryl، الألكينيل alkenyl، الألكيل الحلقي cycloalkyl والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من R^6؛

R^6 هي:

(١) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} alkyl،

(٢) $(C=O)_a\ O_b$ aryl،

(٣) C_2-C_{10} alkenyl،

(٤) C_2-C_{10} alkynyl،

(٥) heterocyclyl $(C=O)_a O_b$،

(٦) CO_2H،

(٧) halo،

(٨) CN،

(٩) OH،

(١٠) perfluoroalkyl O_bC_1-C_6،

(١١) $O_a (C=O)_aNR^7R^8$،

(١٢) oxo،

(١٣) CHO،

(١٤) R^7R^8 أو الـ N-oxide، أو

(١٥) $(C=O)_a O_bC_3$-C_8 cycloalkyl،

كل من الألكيل alkyl، الأريل aryl، الألكينيل alkenyl، الكاينيل alkynyl، الألكيل الحلقي الغير متجانس heterocyclyl المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من R^{6a}؛

تختار R^{6a} من:

(١) $(C=O)_rO_s$ الكيل $(C_1$-$C_{10})$ alkyl، حيث تكون r و s كلاً على حدة صفر أو ١،

(٢) $(C_2$-$C_5)$ perfluoroalkyl Or، حيث r تمثل صفر أو ١،

(٣) $(C_0$-$C_6) - S(O)mR^a$، حيث m تمثل صفر، ١ أو ٢،

(٤) oxo،

(٥) OH،

(٦) halo،

(٧) CN،

(٨) $(C_2$-$C_{10})$ alkenyl،

(٩) $(C_0$-$C_6)$ alkynyl،

(١٠) (C_3-C_6) cycloalkyl،

(١١) (C_0-C_6) alkylene-aryl،

(١٢) (C_0-C_6) alkylene-heterocyclyl،

(١٣) $N(R^b)2-(C_0-C_6)$ alkylene،

(١٤) $C(O)R^a$،

(١٥) $CO_2R^a-(C_1-C_6)$ alkylene،

(١٦) $C(O)H$، و

(١٧) $CO_2H-(C_0-C_6)$ alkylene،

كل من الألكيل alkyl، الألكينيل alkenyl، الكاينيل alkynyl، الألكيل الحلقي cycloalkyl، الآريل aryl، والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بثلاث مستبدلات مختارة من R^b، OH، الكوكسي alkoxy (C_1-C_6)، هالوجين halogen، CO2H، CN، O(C=O) الكيل alkyl (C_1-C_6)، أوكسو oxo، $N(R^b)_2$؛

تختار R^7 وR^8 كلاً على حدة من:

(١) هيدروجين H،

(٢) (C_1-C_{10}) alkyl $(C=O)O_b$،

(٣) C_3-C_8 cycloalkyl $(C=O)O_b$،

(٤) aryl $(C=O)O_b$،

(٥) heterocyclyl $(C=O)O_b$،

(٦) (C_1-C_{10}) alkyl،

(٧) aryl،

(٨) (C_2-C_{10}) alkenyl،

(٩) (C_2-C_{10}) alkynyl،

(١٠) heterocyclyl،

(١١) C_3-C_8 cycloalkyl،

(١٢) SO_2R^a، و

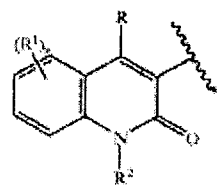
(١٣) $(C=O)NR^b_2$،

كل من الألكيل alkyl، الألكيل الحلقي cycloalkyl، الآريل aryl، والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl، الألكينيل alkenyl والألكاينيل alkynyl المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بواحد أو أكثر من مستبدلات مختارة من R^{6a}، أو تؤخذ R^7 و R^8 سوياً مع النيتروجين nitrogen المتصل بها لتكوين حلقة غير متجانسة heterocycle أحادية الحلقة monocyclic أو ثنائية الحلقة bicyclic ذات ٥-٧ أضلاع في كل حلقة وتحتوي إختيارياً على، بالإضافة للنيتروجين nitrogen، واحد أو إثنين من الذرات الغير متجانسة من النيتروجين nitrogen، والأكسجين O والكبريت S، الحلقة الغير متجانسة، المذكورة أحادية الحقة أو ثنائية الحلقة المستبدلة إختيارياً بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من R^{6a}؛

تكون Ra عبارة عن الكيل (C_0-C_6)، آريل aryl، حلقة غير متجانسة heterocyclyl، الكيل حلقي (C_3-C_6)، $(C=O)O$ الكيل (C_1-C_6) أو $S(O)_2R^a$.

التجسيم الثاني للإختراع هو مركب له الصيغة I، حيث

تكون Z عبارة عن:



تجسيم آخر للإختراع الحالي يوضح بمركب له الصيغة I، و Z كما عرفت سابقاً، حيث:

تكون s عبارة عن ١، و

تكون t عبارة عن ١ أو ٢؛

تختار R^1 و R^5 كلاً على حدة من:

(١) هيدروجين H،

(٢) $(C=O)O_b$ alkyl (C_1-C_{10})،

(٣) $(C=O)O_b$ aryl،

(٤) (C_2-C_6) alkenyl $(C=O)_aO_b$،

(٥) (C_2-C_6) alkynyl $(C=O)_aO_b$،

(٦) CO_2H،

(٧) halo،

(٨) OH،

(٩) C_1-C_3 perfluoroalkyl Ob،

(١٠) $(C=O)_aNR^7R^8$،

(١١) CN،

(١٢) cycloalkyl $C_3.C_6$ $(C=O)_a$ O_b،

(١٣) heterocyclyl $(C=O)_a$ O_b،

كل من الألكيل alkyl، الآريل aryl، الألكينيل alkenyl والألكاينيل alkynyl والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl، المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بواحد أو أكثر من مستبدلات مختارة من R^6،

تختار R^4 من:

(١) C_1-C_6 alkyl $(C=O)_a$ O_b،

(٢) aryl $(C=O)_a$ O_b،

(٣) C_2-C_6 alkenyl $(C=O)_a$ O_b،

(٤) C_2-C_6 alkynyl $(C=O)_a$ O_b،

(٥) CO_2H،

(٦) halo،

(٧) OH،

(٨) perfluoroalkyl C_1-C_3 O_b،

(٩) C_3-C_6 cyclo alkyl $(C=O)_aO_b$، و

(١٢) heterocyclyl $(C=O)_aO_b$،

كل من الألكيل alkyl، الآريـــل aryl، الألكينيـــل alkenyl والألكاينيـــل alkynyl، الألكيل الحلقي cycloalkyl والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl، المذكورة يتم إســـتبدال إختيارياً بواحد أو أكثر من مستبدلات مختارة من R^6؛

تختار R^6 من:

(١) C_1-C_6 alkyl $(C=O)_aO_b$،

(٢) aryl $(C=O)_aO_b$،

(٣) C_2-C_6 alkenyl،

(٤) C_2-C_6 alkynyl،

(٥) heterocyclyl $(C=O)_aO_b$،

(٦) CO_2H،

(٧) halo،

(٨) CN،

(٩) OH،

(١٠) perfluoroalkyl C_1-C_3 O_b،

(١١) $O_a(C=O)_bNR^7R^8$،

(١٢) oxo،

(١٣) CHO،

(١٤) $(N=O)R^7R^8$، أو

(١٥) C_3-C_6 Cycloalkyl $(C=O)_a$ O_b،

كل من الألكيل alkyl، الآريـــل aryl، الألكينيـــل alkenyl والألكاينيـــل alkynyl، الألكيل الحلقي cycloalkyl الغير متجانسة، المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بواحد أو أكثر من مستبدلات مختارة من R^{6a}؛

تختار R^{6a} من:

(١) $(C_1$-$C_{10})$ alkyl $(C=O)_rO_s$، حيث r و s تمثل كلاً على حدة صفر أو ١،

(٢) perfluoroalkyl $(C_1$-$C_{10})$ Or، حيث r تمثل صفر أو ١،

(٣) $S(O)mR^a$ – (C_0-C_6) alkynyl، حيث m تمثل صفر، ١ أو ٢،

(٤) oxo،

(٥) OH،

(٦) halo،

(٧) CN،

(٨) (C_2-C_6) alkenyl،

(٩) (C_2-C_6) alkynyl،

(١٠) (C_3-C_6) cycloalkyl،

(١١) (C_0-C_6) alkylene-aryl،

(١٢) heterocyclyl (C_0-C_6) – alkylene،

(١٣) $N(R^b)2$ $-(C_0-C_6)$ alkylene،

(١٤) $C(O)R^a$،

(١٥) CO_2R^a $-(C_0-C_6)$ alkylene،

(١٦) C(O)H، و

(١٧) CO_2H – (C_0-C_6) alkylene،

كل من الألكيل alkyl، الألكينيل alkenyl والألكاينيل alkynyl، الألكيل الحلقي cycloalkyl الآريل aryl، والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl، المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بثلاث مستبدلات مختارة من R^b، OH، الكوكسي alkoxy (C_1-C_6)، هالوجين halogen، CO_2H، CN، O(C=O) الكيل (C_1-C_6)، أوكسو، $N(R^b)_2$؛

تختار R^7 وR^8 كلاً على حدة من:

(١) هيدروجين H،

(٢) (C_1-C_6) alkyl $(C=O)O_b$،

(٣) C_3-C_6 cycloalkyl $(C=O)O_b$،

(٤) aryl $(C=O)O_b$،

(٥) heterocyclyl $(C=O)O_b$،

(٦) (C_1-C_6) alkyl،

(٧) aryl،

(٨) (C_2-C_6) alkenyl،

(٩) (C_2-C_6) alkynyl،

(١٠) heterocyclyl،

(١١) C_3-C_8 cycloalkyl،

(١٢) SO_2R^a، و

(١٣) $(C=O)NR^b_2$،

كل من الألكيل alkyl، الألكيل الحلقي cycloalkyl، الآريل aryl، والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl، الألكنيل alkenyl والألكاينيل alkynyl المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بواحد أو أكثر من مستبدلات مختارة من R^{6a}، أو تؤخذ R^7 و R^8 سوياً مع النيتروجين المتصل بها لتكوين حلقة غير متجانسة أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة ذات ٥-٧ أضلاع في كل حلقة وتحتوي إختيارياً على، بالإضافة للنيتروجين N، واحد أو إثنين من الذرات الغير متجانسة من النيتروجين N، والأكسجين O والكبريت S، الحلقة الغير متجانسة، المذكورة أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة المستبدلة إختيارياً بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من R^{6a}؛

التجسيم الآخر للإختراع هو المركب الموصوف بأعلى، حيث تكون R^2، R^3 و R^5 كما عرفت هيدروجين H.

تجسيم آخر للإختراع الحالي فيه تكون t عبارة عن ١، تكون s = ١، وتكون R^1 عبارة عن هيدروجين.

التجسيم المفضل هو مركب مختار من:

٣- {٥- [٣- (٤- مثيل - بيبرازين -١- يل)- بروبوكسي] -1H- إندول -٢- يل} -1H- كوينولين -٢- ون؛

3-{5-[3-(4-methyl-piperazin-l-yl)-propoxy]-IH-indol-2 yl}-IH-quinolinone-2-one;

٣- (٥- {٢- [(٢- ميثوكسي إثيل) أمين] إيثوكسي} -1H- إندول -٢- يل} ٢- (1H)- كوينولين؛

3-(5-{ 2-[(2-methoxyethyl)amino]ethoxy}-lH - indol-2-yl)-2 (IH)-quinolinone;

٣- [٥- (٢- ميثوكسي إثيل) [(٢- ميثوكسي -٥- بيريميدينيل) مثيل] أمين} إيثوكسي) -1H- إندول -٢- يل] ٢- (1H)- كوينولينون؛

3-[5 -(2- {(2- methoxyethy1)[(2-methoxy-5-pyrimidiny1) methyl] amino} ethoxy)-1 H-indol-2-yl] -2(1H) quinolinone;

٣- (٥- {[(2S، 4R) -٤- ميثوكسي بيروليدينيل] ميثوكسي} -1H- إندول -٢- يل) -٢- (1H) كوينولينون؛

3-(5-{[(2S,4R)-4-methoxypyrrolidinyl]methoxy}-lH-indol-2-yl)-2(lH)-quinolinone;

٣- [٥- ((2S، 4S) -٤- ميثوكسي -١- [(٢- مثيل -٥- بيريميدينيل) مثيل] بيروليدينيل} ميثوكسي) -1H- إندول -٢- يل] ٢- (1H)- كونولينون؛

3-[5-({(2S,4R)-4-methoxy-l-](2-methyl-5-pyrimidinyl) methy1]pyrrolidinyl}methoxy)-IH- indo 1- 2-y1]- 2(lH) quinolinone;

١- (٢- {[٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -٥- يل] أوكسي} إثيل) -٤- بيبريدين - حمض كربوكسيلي إثيل إستر؛

1-(2-{[2-(2-oxy -1,2-dihydro-3-quinolinyl)-IH - indol-5-y1]oxy}ethyl)-4-piperidine-carboxylic acid ethyl ester;

١- (٢- {[٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -٥- يل] أوكسي} إثيل) -٤- بيبريدين - حمض كربوكسيلي؛

1-(2-{[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-IH - indol-5-y1]oxy}ethyl)-4-piperdinecarboxylic acid;

٣- [(2S، 4R) -٤- ميثوكسي -٢- ((٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -٥- يل] أوكسي} مثيل) بيروليدينيل] حمض بروبانويك؛

3-[(2S,4R)-4methoxy -2-({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3quinolinyl)-IH-indol-5-y1]oxy}methyl)pyrrolidiny 1]propanoic acid;

٣- [٥- (٤- ميثان سلفونيل - بيبرازين -١- يل مثيل) -1H- إندول -٢- يل] - 1H- كوينولين -٢- ون؛

3-[5-(4-methanesulfonyl-piperazin-l-ylmethyl)-IH-indol 2-yl]-IH -quinolin-2-one;

٣- [٥- (٤- ميثان سلفونيل -١- أوكسي- بيبرازين -١- يـل مثيـل) -1H- إندول -٢- يل] -1H- كوينولين -٢- ون؛

3-[5-(4-methanesulfonyl-l-oxy-piperazin-l-ylmethyl)-IHindol-2-yl]-IH -quinolin-2-one;

٣- [٥- (٤- أسيتيل - بيبرازين -١- يل مثيل) -1H- إندول -٢- يـل] -1H- كوينولين -٢- ون؛

3-[5 -(4-acetyl-piperazin -1-y lmethy l)-IH - indol- 2- yl]-IH quinolin-2-one;

N- بروبيل حلقي -N- [٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو- كوينولين -٣-

يل) -1H- إندول -٥- يل مثيل] - ميثان سلفوناميد؛

N -Cyclopropyl- N -[2-(2-oxo-l,2-dihydro-quinolin -3- yl) IH - indol- 5 -y lmethy 1]-methanesulfonamide;

٣- [٥- (١- بيبرازينيل كربونيل) -1H- إندول -٢- يل] (1H) -2- كوينولينون؛

3 -[5 -(1-piperazinyl carbony1) -1 H - indo1- 2- y1] - 2(1H) quinolinone;

٣- {٥- [(٤- مثيل -١- بيبرازينيل) كربونيل] -1H- إندول -٢- يل} ٢- (1H) كوينولينون؛

3-{ 5-[(4-methyl-l-piperazinyl)carbonyl]-lH-indol-2-yl}-2 (IH)-quinolinone;

١- {[٢- (٢- أوكسو ١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -٥-

يل كربونيل} -٤- بيبريدين أمونيوم ثالث فلور الخلات؛

1-{[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-1H-indol-5-y1]carbonyl}-4 piperdinaminium trifiuoroacetate;

١- {[٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -٥- يل] أوكسي} أسيتيل) بيبرازينيون -٤- ثالث فلورو الخلات؛

1-({[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-IH-indol-5-y1]oxy}acetyl)piperazin-4-ium trifiuoroacetate;

٣- {٥- [٢- (١، ١- ثاني أوكسيد -٤- ثيومورفولينيل) -٢- أوكسو إيثوكسي] -1H- إندول -٢- يل} -٢ (1H)- كوينولينون؛

3-{5-[2-(1.1-dioxid-4-thiomorpholinyl)-2-oxoethoxy]-IH-indo1-2-yI}-2(IH)-quinolinone;

N- {[٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -٥- يل] مثيل} -٤- بيبريدين كربوكساميد؛

N - {[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-IH -indol-5-y1]methyl}-4-piperidine carboxamide;

٣- {٥- [١- (٤- مورفولينيل) إثيل] -1H- إندول -٢- يل} -٢ (1H) كوينولينون؛

3-{ 5-[1-(4-morpholinyl)ethy 1]-lH -indol-2-yl} -2(lH) quinolinone;

٣- {٥- [١- (١- بيروليدينيل) إثيل] -1H- إندول -٢- يل} ٢ (1H) كوينولينون؛

3-{ 5 -[1-(1-pyrrolidinyl)ethy1]-lH -indol-2-yI} -2(lH)quinolinone;

٣- {٥- [١- (٤- أسيتيل -١- بيبرازينيل) إثيل] -1H- إندول -٢- يل} ٢- (1H)- كوينولينون؛

3-{ 5-[1-(4-acetyl-l-piperazinyl)ethyl]-IH-indol-2-yl}-2 (IH)-quinolinone;

٣- (٥- {١- [٤- (مثيل سلفونيل) -١- بيبرازينيل) إثيل} -1H- إندول -٢- يل) -٢ (1H)- كوينولينون؛

3-(5-{1-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]ethyl}-lH-indol2-yl)-2(lH)-quinolinone;

٤- أمين -N- [٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -٥- يل} -١- بيبريدين كربوكساميد؛ و

4-amino-N-[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-IH-indol5-yl]methyl}-1-piperidinecarboxamide; and

٤- أمين -N- {[٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -٥- يل] مثيل} -١- بيبريدين كربوكساميد،

4-amino-N-{[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-IH-indol5-yl]methyl}-1-piperidinecarboxamide,

أو ملح مقبول صيدلياً pharmaceutically acceptable salt منهم أو أيزومر فراغي stereo isomer منهم.

ويوجد ضمن مجال الإختراع الحالي تركيب صيدلي يشمل مركب الصيغة I كما وصف بأعلى وحامل مقبول صيدلياً. ويشمل الإختراع الحالي أيضاً طريقة علاج أو منه السرطان في ثديي في حاجة لذلك العلاج وتتضمن الطريقة إعطاء الثديي المذكور كمية فعالة دوائياً من مركب الصيغة I، ويتم إختيار السرطانات cancers المفضل علاجها من سرطانات المخ cancers of the brain، القناة الهضمية genitourinary tract، الجهاز الليمفاوي lymphatic system، المعدة stomach، القصبة الهوائية والرئة larynx and lung. ومجموعة أخرى من الأشكال المفضلة للسرطان هي سرطان الخلية الليمفاوية lymphoma، الرئة lung، سرطان الرئة صغير الخلايا، سرطان البنكرياس pancreatic cancer، سرطان الجيوبلاستوما gioblastomas وسرطان الثدي.

ويشمل الإختراع أيضاً طريقة علاج أو منع مرض يحدث فيه تكوين أوعية، وتتضمن إعطاء ثديي في حاجة لذلك العلاج كمية فعالة دوائياً من مركب الصيغة I، هذا المرض الذي يحدث فيه تكوين للأوعية كأمراض العين مثل أمراض أوعية الشبكية، إعتلال الشبكية السكري، التبقع المصاحب- لتقدم السن، وما شابه ذلك.

ويشمل مجال الإختراع الحالي طريقة علاج أو منع أمراض الإلتهاب التي تتضمن إعطاء ثديي في حاجة للعلاج كمية فعالة دوائياً من مركب الصيغة I. أمثلة أمراض الإلتهاب تلك مثل إلتهاب المفصل الروماتويدي، إلتهاب الآدمة، تفاعلات تأخير فرط الحساسية، وما شابه ذلك.

يشمل الإختراع أيضاً طريقة علاج أو منع المرض المعتمد على- تيروسين كيناز Tyrosine kinase في ثديي في حاجة لتلك المعالجة بإعطاء كمية فعالة دوائياً من مركب الصيغة I. تختلف كمية الدواء وفقاً للمرض المحدد وتترك للشخص الخبير في هذا المجال.

طريقة علاج أو منع مرض أوعية الكلي التي تتضمن إعطاء ثديي في حاجة للعلاج كمية فعالة دوائياً من مركب الصيغة I وتوجد أيضاً في الإختراع الحالي. طرق علاج أو منع أمراض العين، مثلاً إعتلال الشبكية السكري والتبقع المصاحب- لتقدم السن، تعد أيضاً جزء من الإختراع. ويوجد أيضاً ضمن مجال الإختراع الحالي طريقة علاج أو منع أمراض الإلتهاب، مثل إلتهاب المفصل الروماتويدي، إلتهاب الآدمة وتفاعلات تأخير الحساسية، بالإضافة لمعالجة أو منع الأمراض التي تصيب العظام المختارة من الأمراض العظمية، إلتهاب العظام.

يشمل الإختراع أيضاً إستخدام المركبات المذكورة في مزيج مع مركب ثاني مختار من:

١) معدل مستقبل الإستروجين estrogen،

٢) معدل مستقبل الأندروجين androgen،

٣) معدل مستقبل الرتينويد retinoid،

٤) عامل سام للخلايا cytotoxic agent،

٥) عامل مضاد للإنقسام antiproliferative،

٦) مثبط بروتين- برينيل ترانسفيراز prenyl-protein transferase inhibitor،

٧) مثبط ريداكتيز HMG-CoA reductase inhibitor،

٨) مثبط بروتياز HIV protease inhibitor،

٩) مثبط النسخ العكسي reverse transcriptase inhibitor، و

١٠) مثبط آخر لتكوين الأوعية angiogenesis inhibitor، مثبطات تكوين الأوعية المفضلة تختار من المجموعة المكونة من مثبط تيروسين كيناز، مثبط عامل نمو مشتق من البشرة، مثبط عامل نمو مشتق من الخلية الليفية، مثبط عامل نمو مشتق من الصفائح الدموية، مثبط MMP (بروتياز معدني المادة الأساسية)، مجمعات الأنتجرين integrin، أنترفيرون-ألفا - interferon-α، إنترليوكين interleukin-12، بولي سلفات بنتوسان pentosan poly sulfate، مثبط أوكسيناز حلقي cyclooxygenase، كربوكسي أميدوتريازول carboxyamidotriazole، كومبرتاستاتين combretastatin A-4، سكوالامين squalamine، ٦- كلور أستيل- كربونيل- فيوماجيلول 6-O-chloroacetyl-carbonyl)-fumagillol، ثاليدوميد thalidomide، أنجيوستاتين angiostatin، تروبونين-١ troponin-1، وجسم مضاد antibody لـ VEGF. معدلات مستقبل الإستروجين estrogen المفضلة عبارة عن تاموكسفين tamoxifen ورالوكسيفين raloxifene.

والمتضمن أيضاً في مجال الإختراع الحالي هي طريقة علاج السرطان التي تتضمن إعطاء كمية فعالة دوائياً من مركب الصيغة I في إتحاد مع دواء إشعاعي و/ أو في إتحاد مع مركب مختار من:

١) معدل مستقبل الإستروجين estrogen،

٢) معدل مستقبل الأندروجين androgen،

٣) معدل مستقبل الريتينويد retinoid،

٤) عامل سام للخلايا cytotoxic agent،

٥) عامل مضاد للإنقسام antiproliferative،

٦) مثبط بروتين- برينيل ترانسفيراز prenyl-protein transferase inhibitor،

٧) مثبط ريداكتيز HMG-CoA reductase inhibitor،

٨) مثبط بروتياز HIV protease inhibitor،

٩) مثبط النسخ العكسي reverse transcriptase inhibitor، و

١٠) مثبط آخر لتكوين الأوعية angiogenesis inhibitor.

التجسيم الآخر للإختراع هو طريقة علاج السرطان cancer التي تتضمن إعطاء كمية فعالة دوائياً من مركب الصيغة I في إتحاد مع باكليتاكسيل paclitaxel أو تراستوزوماب trastuzumab.

وأيضاً في مجال الإختراع الحالي طريقة لخفض أو منع تدمير الأنسجة tissue التابعة لأقراص قلة الدموية المرضية المخية التي تتضمن إعطاء كمية فعالة دوائياً من مركب الصيغة I.

وتظهر تلك المظاهر ومظاهر أخرى للإختراع من التعاليم الموجودة هنا بالوصف.

"الأمراض والحالات التي تعتمد على التيروسين كيناز Tyrosine kinase" تشير إلى الحالات المرضية التي تعتمد على نشاط واحد أو أكثر من التيروسين كيناز Tyrosine kinase.

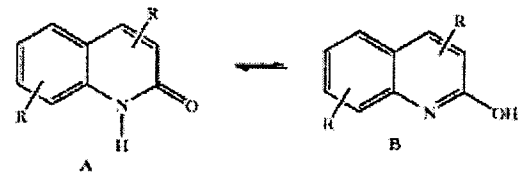
تساهم التيروسين كيناز Tyrosine kinase إما بشكل مباشر في مسار نقل الإشارات لعدد من النشاطات الخلوية التي تتضمن التكاثر الإلتصاق والحركة والحيود. وتضم الأمراض المصاحبة لنشاطات التيروسين كيناز Tyrosine kinase تكاثر خلايا الورم، الأمراض الوعائية التي تدعم نمو الورم الصلب، مرض أوعية القرنية (إعتلال الشبكية السكري diabetic retinopathy، التبقع المصاحب لتقدم السن، وما شابه ذلك) والإلتهاب inflammation (الصدفية psoriasis، إلتهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis، وما شابه ذلك).

قد تمتلك مركبات الإختراع الحالي مراكز غير متماثلة، محاور لمركب عضوي له تركيبات فراغيات ومخططات لمركب عضوي له تركيبات فراغيات (chiral) (كما وصف في

E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages1119-1190),

وتظهر كراسيمات racemates (مواد عديمة الفاعلية البصرية) مخاليط راسيمية racemic mixtures وديأستريوميرات diastereomers (صنو فراغي) مستقلة، مع كل الأيزوميرات

المتاحة ومخاليط منهم، متضمنة الأيزوميرات isomers البصرية، توجد أيضاً في الإختراع الحالي. بالإضافة لذلك، قد توجد المركبات المذكورة هنا في صورة تاتوميرات tautomers (صنو أحد شكلين متبادلي الشكل في مزيج متوازن للمركب) وكل الأشكال التاتوميرية tautomeric توجد في مجال الإختراع، حتى خلال شكل تركيبي تاتوميري tautomeric واحد فقط. على سبيل المثال، أي مركب A مذكور بأسفل يقصد بأنه يضم الشكل التركيبي التاتوميري tautomeric structure B، والعكس بالعكس، بالإضافة لمخاليطهم.



عندما يظهر أي متغير (مثلاً R^4، R^6، R^{6a}، إلخ) أكثر من مرة واحدة في أي تكوين، فإن تعريفه عند كل ظهور يعتمد على كل حدوث له. أيضاً، تكون إتحادات المستبدلات والمتغيرات مقبولة فقط إذا وجدت تلك الإتحادات في مركبات مستقرة. والخطوط المرسومة في الأنظمة الحلقية من المستبدلات تشير إلى الرابطة المذكورة يمكن أن تتصل مع أي ذرات قابلة للإستبدال داخل الحلقة. إذا كان نظام الحلقة عديد الحلقية، فإن الرابطة تتصل بأي ذرات كربون مناسبة على الحلقة فقط.

ومن المفهوم أن المستبدلات ونماذج الإستبدال على مركبات الإختراع الحالي يمكن إختيارها عن طريق ذوي الخبرة في هذا المجال لإعداد مركبات تكون مستقرة كيميائياً ويمكن تخليقها بسهولة بالتقنيات المعروفة في هذا المجال، بالإضافة لتلك الطرق المذكورة بأسفل من المواد الأولية المتاحة بسهولة. إذا تم إستبدال نفسه بأكثر من مجموعة واحدة، فمن المفهوم أن تلك المجموعات المتعددة قد تكون على نفس الكربون أو على ذرات كربون مختلفة، تعطي نتائج تركيب مستقر. ويعني مصطلح "مستبدل إختيارياً optionally substituted بواحد أو أكثر من المستبدلات substituents" قد تكون مماثلة للعبارة" مستبدل إختيارياً بمستبدل optionally substituted واحد على الأقل "وفي

تلك الحالات فإن التجسيم المفضل قد يحتوي من صفر حتى ثلاث مستبدلات substituents.

كما إستخدم هنا يضم المصطلح "الكيل alkyl " كل مجموعات الهيدروكربون الأليفاتي aliphatic hydrocarbon المشبع saturated مستقيم ومتفرع السلسلة التي بها عدد محدد من ذرات الكربون carbon atoms. على سبيل المثال، C_1-C_{10}، كما في المصطلح الكيل C_1-C_{10} alkyl، تضم المجموعات التي بها ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩ أو ١٠ ذرات كربون carbons في ترتيب خطي أو متفرع. على سبيل المثال، "الكيل alkyl C_1-C_{10}" يضم المثيل methyl، الإثيل ethyl، بروبيل عادي n-propyl، بروبيل مشابه i-propyl، بيوتيل عادي n-butyl، بيوتيل ثلاثي t-butyl، بيوتيل مشابه i-butyl، بنتيل pentyl، هكسيل hexyl، هبتيل heptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl، ديسيل decyl وما شابه ذلك. والمصطلح "الكيل حلقي cycloalkyl" يعني مجموعة هيدروكربون أليفاتية aliphatic hydrocarbon مشبعة أحادية الحلقية monocyclic saturated، بها عدد محدد من ذرات الكربون carbon atoms. على سبيل المثال "الألكيل الحلقي cycloalkyl " يضم بروبيل حلقي cyclopropyl، مثيل- بروبيل حلقي methyl-cyclopropyl، ٢، ٢- ثاني مثيل- بيوتيل حلقي 2,2-dimethylcyclobutyl، ٢- إثيل- بنتيل حلقي 2-ethyl-cyclopentyl، هكسيل حلقي cyclohexyl وما شابه ذلك.

تمثل "ألكوكسي Alkoxy" إما مجموعة الكيل حلقية أو غير حلقية cyclic or non-cyclic alkyl بها عدد محدد من ذرات الكربون المتصلة خلال قنطرة أكسجين oxygen bridge. "الكوكسي Alkoxy" تتضمن تعريفات الألكيل alkyl والألكيل الحلقي cycloalkyl السابق.

وإذا لم يحدد عند ذرات الكربون فإن المصطلح "الكينيل" يشير إلى شق هيدروكربون غير- أروماتي، مستقيم، متفرع أو حلقي، به من ٢ حتى ١٠ ذرات كربون وذرة كربون واحدة على الأقل مع رابطة مزدوجة للكربون. ويفضل وجود ذرة كربون واحدة مع رابطة كربون مزدوجة، وقد يوجد أكثر من ٤ روابط مزدوجة كربون- كربون غير أروماتية. كذلك، يعني "الكينيل alkenyl C_2-C_6" شق الكينيل به من ٢ حتى ٦ ذرات

كربون. وتضم مجموعات الكينيل Alkenyl إثينيل ethenyl، بروبينيل propenyl، بيوتينيل butenyl، ٢- مثيل بيوتينيل 2-methylbutenyl وهكسينيل حلقي cyclohexenyl. الجزء المستقيم، المتفرع أو الحلقي من مجموعة الألكينيل alkenyl قد يحتوي على روابط مزدوجة double bonds وقد يستبدل إذا دل على مجموعة الكينيل مستبدلة substituted alkenyl group.

يشير مصطلح "الكاينيل alkynyl" إلى شق هيدروكربون مستقيم hydrocarbon radical straight، متفرع branched أو حلقي cyclic، محتوي من ٢ إلى ١٠ ذرات كربون carbon atoms وذرة كربون واحدة على الأقل متصلة برابطة الكربون الثلاثي carbon triple bond. قد يوجد أكثر من ثلاث روابط ثلاثية من كربون- كربون carbon-carbon. كذلك يعني المصطلح "الكاينيل alkynyl C_2-C_6" تعني شق الكينيل به من ٢ حتى ٦ ذرات كربون. كذلك يعني المصطلح "الكاينيل alkynyl C_2-C_6" شق الكاينيل alkynyl به من ٢ حتى ٦ ذرات كربون. مجموعات الكاينيل alkynyl تضم إثينيل ethynyl، بروبينيل propynyl، بيوتينيل butynyl، ٣- مثيل بيوتينيل 3-methylbutynyl وما شابه ذلك. الجزء المستقيم straight، المتفرع branched أو الحلقي cyclic لمجموعة الألكينيل alkynyl group قد يحتوي على روابط ثلاثية وقد يستبدل إذا دل على مجموعة الكاينيل alkynyl مستبدلة.

وفي عدة حالات، يمكن تحديد المستبدلات بمدى معين من ذرات الكربون التي تضم صفر، مثل الكايلين alkylene (C_0-C_6) آريل aryl. إذا كان الآريل aryl عبارة عن فنيل phenyl، فإن هذا التعريف قد يضم الفنيل phenyl نفسه بالإضافة إلى CH_2Ph-، CH_2CH_2Ph، $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$، وما شابه ذلك.

كما إستخدم هنا يعني المصطلح "أريل aryl" أي حلقة كربون carbon ring مستقرة أحادية الحلقة monocyclic أو ثنائية الحلقة bicyclic بها ٧ ذرات في كل حلقة، حيث أن الحلقة تكون على الأقل أروماتية aromatic. وتضم أمثلة عناصر الآريل aryl فنيل phenyl، نافثيل naphthyl، رابع هيدرونافثيل tetrahydronaphthyl، إندانيل indanyl، ثنائي فنيل biphenyl، فينانثريل phenanthryl، أنثريل anthryl أو أسينافثيل acenaphthyl.

وفي الحالات التي يكون فيها مستبدل الآريل ثنائي الحلقة bicyclic والحلقة الواحدة تكون غير- أروماتية non-aromatic، يفهم أن الإتصال يكون عن طريق الحلقة الأروماتية aromatic ring.

ويعني مصطلح "آريل غير متجانس hetero aryl"، كما إستخدمت هنا، تمثل حلقة مستقرة أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة بها ٧ ذرات في كل حلقة، حيث تكون حلقة واحدة على الأقل أروماتية aromatic وتحتوي من ١ حتى ٤ ذرات غير متجانسة مختارة من المجموعة المكونة من الأكسجين oxygen، النيتروجين والكبريت. مجموعات الآريل الغير متجانسة التي تقع في مجال هذا التعريف تضم لكن لا تقتصر على: أكرينيل acridinyl، كاربازوليل carbazolyl، سينولينيل cinnolinyl، كيونوكسالينيل quinoxalinyl، بيرازوليل pyrrazolyl، إندوليل indolyl، بنزوتريازوليل benzotriazolyl، فيورانيل furanyl، ثيانيل thienyl، بنزوثيانيل benzothienyl، بنزوفيورانيل benzofuranyl، كيولينيل quinolinyl، أيزوكوينولينيل isoquinolinyl، أوكسازوليل oxazolyl، أيزوكسازوليل isoxazolyl، إندوليل indolyl، بيرازينيل pyrazinyl، بيريدازينيل pyridazinyl، بيريدينيل pyridinyl، بيريميدينيل pyrimidinyl، بيرروليل pyrrolyl، رابع هيدروكوينولين tetrahydroquinoline.

وكما في تعريف الحلقة الغير متجانسة heterocycle بأسفل، يفهم أيضاً أن "الأريل الغير متجانس heteroaryl " يضم مشتق أكسيد N-oxide -N لأي أريل غير متجانس heteroaryl محتوي على النيتروجين nitrogen. وفي الحالات التي فيها مستبدل الأريل الغير متجانس يكون ثنائي الحلقة والحلقة الواحدة تكون غير- أروماتية non-aromatic أو لا تحتوي على أي ذرات غير متجانسة، ومن المفهوم أن الإتصال يكون عن طريق الحلقة الأروماتية aromatic ring أو عن طريق الحلقة المحتوية على ذرة غير متجانسة، على الترتيب.

كما يفهم عن طريق ذوي الخبرة في هذا المجال، مصطلح "هالو halo " أو "هالوجين halogen " كما إستخدم هنا يشمل الكلور chloro، الفلور fiuoro، البروم bromo واليود iodo. وتعني عبارة "حلقة غير متجانسة heterocycle" أو حلقات غير متجانسة" كما إستخدمت هنا حلقة غير متجانسة أروماتية بها ٥- حتى ١٠- أضلاع بها من ١ حتى

٤ ذرات غير متجانسة مختارة من المجموعة المكونة من الأكسجين، والنيتروجن والكبريت، وتضم مجموعات ثنائية الحلقة bicyclic. "الحلقات الغير متجانسة Het-erocyclyl" تضم الأريل الغير متجانس "تضم الآريل الغير متجانس المذكور بأعلى بالإضافة لثاني هيدرو dihydro ورباعي هيدرو tetrahydro المناظر لهم. الأمثلة الخاصة بالمصطلح "حلقات غير متجانسة" تشمل، لكن لا تقتصر على التالي: بنزوإيميدازوليل benzoimidazolyl، بنزوفيورانيل benzofuranyl، بنزوفيوزانيل benzofurazanyl، بنزوبيرازوليل benzopyrazolyl، بنزوتريازوليل benzotriazolyl، بنزوثيوفنيل benzothiophenyl، بنزوكسازوليل benzoxazolyl، كربازوليل carbazolyl، كربولينيل carbolinyl، سينولينيل cinnolinyl، فيورانيل furanyl، إيميدازوليل imidazolyl، إندولينيل indolinyl، إندولين indolyl، إندولازينيل indolazinyl، إندازوليل indazolyl، أيزوبنزوفيورانيل isobenzofuranyl، أيزوإندولين isoindolyl، أيزوكيونوليل isoquinolyl، أيزوثيازوليل isothiazolyl، أيزوكسازوليل isoxazolyl، نافثبيريدينيل naphthpyridinyl، أوكساديازوليل oxadiazolyl، أوكسازوليل oxazolyl، أوكسازولين oxazoline، أيزوكسازولين isoxazoline، أوكسيتانيل oxetanyl، بيرانيل pyranyl، بيرازينيل pyrazinyl، بيرازوليل pyrazolyl، بيريدازينيل pyridazinyl، بيريدوبيريدينيل pyridopyridinyl، بيريدازينيل pyridazinyl، بيريديل pyridyl، بيريميديل pyrimidyl، بيرولين pyrrolyl، كيونازولينيل quinazolinyl، كيونوليل quinolyl، كيونوكسالينيل quinoxalinyl، رابع هيدروبيرانيل tetrahydropyranyl، تترازوليل tetrazolyl، رابع زولوبيريديل tetrazolopyridyl، ثياديازوليل thiadiazolyl، ثيازوليل thiazolyl، ثيانيل thienyl، تريازوليل triazolyl، أزيتيدينيل azetidinyl، ١، ٤- ثاني أوكسانيل 1,4-dioxanyl، سادس هيدروأزبينيل hexahydroazepinyl، بيبرازينيل piperazinyl، بيبريدينيل piperidinyl، بيروليدينيل pyrrolidinyl، مورفولينيل morpholinyl، ثيومورفولينيل thiomorpholinyl، ثاني هيدروبنزو إيميدازوليل dihydro benzoimidazolyl، ثاني هيدرو بنزوفيورانيل dihydro benzofuranyl، ثاني هيدروبنزوثيوفنيل dihydro benzothiophenyl، ثاني هيدروبنزوكسازوليل dihydro

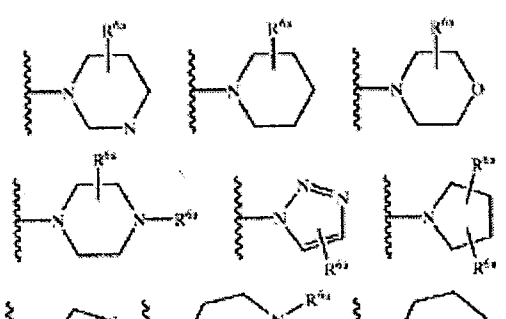
benzoxazolyl، ثـــاني هيـــدروفيورانيل dihydrofuranyl، ثـــاني هيدروإيميـــدازوليل dihydroimidazolyl، ثاني هيدروإندوليل dihydroindolyl، ثـــاني هيدروأيزوكـــسازوليل dihydroisooxazolyl، ثـــاني هيـــدروأيزوثيازوليل dihydroisothiazolyl، ثـــاني هيدروأوكساديازوليل dihydrooxadiazolyl، ثاني هيدروأوكـــسازوليل dihydrooxazolyl، ثاني هيدروبيرازينيل dihydropyrazinyl، ثاني هيدروبيرازوليل dihydropyrazolyl، ثاني هيدروبيريدينيل dihydropyridinyl، ثاني هيدروبيريميدينيل dihydropyrimidinyl، ثـــاني هيدروبيرروليل dihydropyrrolyl، ثـــاني هيـــدروكوينولينيل dihydroquinolinyl، ثـــاني هيدروتيترازوليل dihydrotetrazolyl، ثاني هيـــدرو ثياديازوليـــل dihydrothiadiazolyl، ثاني هيدروثيازوليل dihydrothiazolyl، ثاني هيدروثيانيل dihydrothienyl، ثاني هيدرو تريازوليل dihydrotriazolyl، ثاني هيدرو أزديتيدينيل dihydroazetidinyl، مثيلين ثـــاني أوكسي بنزويـــل methylenedioxybenzoyl، رابـــع هيـــدروفيورانيل tetrahydrofuranyl ورابع هيدروثيانيل tetrahydrothienyl وأكاسيد N– N-oxides الخاصة بهم. قـــد يحـــدث إتصال مستبدل الحلقة الغير متجانسة عن طريق ذرة كربون أو عن طريـــق ذرة غيـــر متجانسة heteroatom.

قد يكون الألكيل alkyl، الألكينيل alkenyl، الألكاينيـــل alkynyl، الكيـــل حلقـــي cycloalkyl، أريل aryl، أريل غير متجـــانس heteroaryl، ومـــستبدلات الحلقـــة الغيـــر متجانسة الغير مستبدلة أو المستبدلة، إذا لم يذكر غير ذلك– على سبيل المثال، قد يستبدل الألكيل (C_1C_6)alkyl بواحد، إثنين أو ثلاث مستبدلات مختارة مـــن OH، أوكـــسو oxo، هالوجين halogen، الكوكسي alkoxy، ثاني ألكيل أمين dialkylamino، أو حلقـــة غيـــر متجانسة مثل المورفولينيل morpholinyl، بيبريدينيل piperidinyl، وما شابه ذلك. في هذه الحالة، إذا كان مستبدل واحد عبارة عن أوكسو ويكـــون الآخـــر OH، فإنـــه يتـــضمن التعريفات التاليـــة: $-(C=O)CH_2CH(OH)CH_3$-، $-(C=O)OH$-، $-CH(OH)CH_2CH(O)$-، وما شابه ذلك.

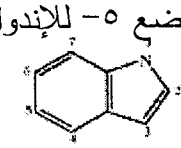
الأملاح المقبولة صيدلياً لمركبات هذا الإختراع تضم الأملاح الغير سامة التقليدية لمركبات هذا الإختراع مثل الأحماض العضوية أو الغير عضوية. على ســـبيل المثـــال،

الأملاح التقليدية الغير- سامة تضم تلك المشتقة من أحماض غير عضوية مثل حمض الهيدروكلوريك hydrochloric، حمض الهيدروبروميك hydrobromic، الكبريتيك sulfuric، السلفاميك sulfamic، الفوسفوريك phosphoric، حمض النيتريك nitric and وما شابه، بالإضافة إلى الأملاح المحضرة من أحماض عضوية مثل أحماض الخليك acetic، البروبيونيك propionic، السكسينيك succinic، الجليكوليك glycolic، الستياريك stearic، اللاكتيك lactic، الماليك malic، الطرطريك tartaric، الستريك citric، الأسكوربيك ascorbic، الباموبك pamoic، الماليك maleic، هيدروكسي الماليك hydroxymaleic، فنيل الخليك phenylacetic، الجلوتاميك glutamic، البنزويك benzoic، الساليسيليك salicylic، السلفانيليك sulfanilic، ٢- أسيتوكسي- بنزويك 2-acetoxy-benzoic، فيوماريك fumaric، طولوين سلفونيك toluenesulfonic، ميثان سلفونيك methanesulfonic، إيثان ثاني سلفونيك ethane disulfonic، أوكساليك oxalic، أزثيونيك isethionic، ثالث فلور الخليك trifluoroacetic ومثيلاتهم.

وفي عدة حالات، تعرف R^7 و R^8 عندما تؤخذ سوياً مع ذرة النيتروجين nitrogen المتصلة بها لتكوين حلقة متغايرة أحادية الحلقة أو ثنائية الحلقة ذات ٥-٧ أضلاع في كل حلقة وتحتوي إختيارياً، بالإضافة للنيتروجين، على واحد أو إثنين من الذرات الغير متجانسة الإضافية المختارة من النيتروجين N، الأكسجين O والكبريت S، الحلقة الغير متجانسة المذكورة تستبدل إختيارياً بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من R^{6a}. أمثلة الحلقات الغير متجانسة التي قد تتكون تشتمل، لكن لا تقتصر على التالي مع معرفة أن الحلقة الغير متجانسة تستبدل إختيارياً بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من R^{6a}:



R^1 المفضلة هي الهيدروجين H. والمفضل أيضاً تعريف R^2 و R^3 بكونها هيدروجين، R^5 المفضلة هي هيدروجين. مستبدلات الحلقة الغير متجانسة heterocyclyl المفضلة هي تلك الموضحة بأعلى بالإضافة لكل من بيريدين pyrdidine، البيريميدين pyrimidine، البيرازين pyrazine، البيريدازين pyridazine، رابع مثيلين سلفون tetramethylenesulfone، بيوتيرولاكتون butyrolactone، رابع هيدروفيوران tetrahydrofuran، فيوران furan، إندول indole وثيوفين thiophene. يفضل أن تكون t عبارة عن ١ ويتم إزاحة R^4 عند الوضع ٥- للإندول، وفقاً لمخطط الترقيم التالي:



يفضل تعريف R^4، في صورة الكايلين OC_1-C_6 alkylene، NR^7R^8، $(C=O)_a$، الكايلين QC_0-C_6 alkylene، حيث تكون Q هيدروجين، OH، CO_2H أو O الكيل C_1-C_6، O- الكيلين C_0-C_6 حلقة متغايرة، تستبدل إختيارياً بواحد حتى ثلاث مستبدلات مختارة من

R6a، الكايلين C_0-C_6، NR^7R^8، $(C=O)_a$، NR^7R^8، أو O الكيلين C_1-C_3 NR^7R^8 (C=O). الأفضل أن تكون R^4 عبارة عن الكيلين C_1-C_3 NR^7R^8. يفضل أن يتم تعريف R^7 و R^8 حيث تؤخذ سوياً مع ذرة النيتروجين المتصلة بها لتكوين حلقة غير متجانسة أحادية الحلقة ذات ٥-٧ أضلاع وتحتوي إختيارياً، بالإضافة إلى النيتروجين على واحد أو إثنين من الذرات الغير متجانسة الأخرى المختارة من النيتروجين N، الأكسجين O والكبريت S، والحلقة الغير متجانسة المذكورة تستبدل إختيارياً بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من R^{6a}.

الأملاح المقبولة صيدلياً لمركبات هذا الإختراع يمكن تخليقها من مركبات الإختراع الحالي التي تحتوي على شطر (جزء) قاعدي أو حامض بواسطة الطرق الكيميائية التقليدية. بشكل عام يتم تحضير أملاح المركبات القاعدية إما بكروماتوجرافية التبادل الأيوني أو تفاعل القاعدة الحرة مع كميات قياسية عنصرية أو بزيادة من الحمض العضوي أو الغير المكون- للملح المرغوب في مذيب مناسب أو إتحادات متنوعة من المذيبات. بشكل مشابه، يتم تكوين أملاح المركبات الحامضية عن طريق التفاعلات مع قاعدة عضوية أو غير عضوية مناسبة.

يمكن تحضير مركبات هذا الإختراع باستخدام التفاعلات المبينة في الرسوم التخطيطية التالية، بالإضافة للمعالجات العيارية الأخرى المعروفة في هذه البراءة أو تمثل بالخطوات العملية التجريبية. لذلك، هذه الرسوم التخطيطية لا تقتصر على المركبات المدونة أو بأي مستبدلات خاصة مستخدمة بغرض الشرح. المستبدل المرقم كما هو موضح في الرسوم التخطيطية لا يتعلق بالضرورة بالمستخدم في عناصر الحماية.

المخططات:-

كما هو مبين في الرسم التخطيطي (أ)، يمكن تخليق كاشف الكوينولين أ-٢. بالخطوات العملية العامة الخاصة

Marsais, F; Godard, A; Queguiner, G. J. Heterocyclic Chern. 1989,26, 1589-1594)

يمكن تصنيع مشتقات ذات إستبدال مختلف عن طريق تعديل هذه الخطوات وإستخدام بروتوكولات عيارية معروفة في هذا المجال. والمبين أيضاً في الرسم التخطيطي ١ هو تحضير وسيط الإندول indole أ-٦.

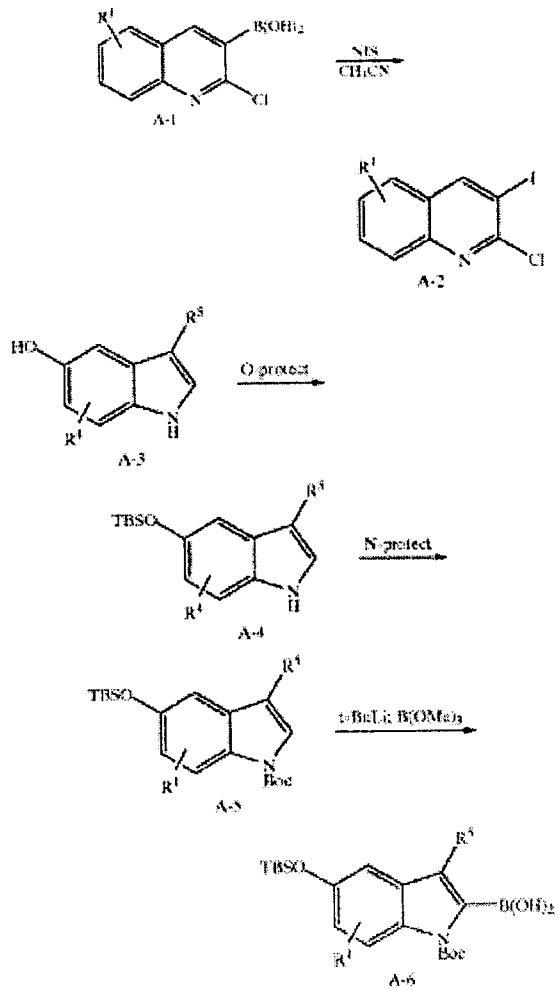
يشرح الرسم التخطيطي (ب) بروتوكول متاح واحد لدمج المواد الوسيطة من الإندول والكيونولون لإنتاج المركبات المرغوبة. ويوضح الرسم التخطيطي ج طريقة تخليق مركب تمثيلي خاص بالإختراع الحالي، ٣- (٥- ميثوكسي -1H- بيرول [٢، ٣- C] بيريدين -٢- يل) -1H- كوينولين -٢- ون C-6.

3-(5-methoxy-1H-pyrrolo [2,3-c]pyridin-2-yl)-1H-quinolin-2-one

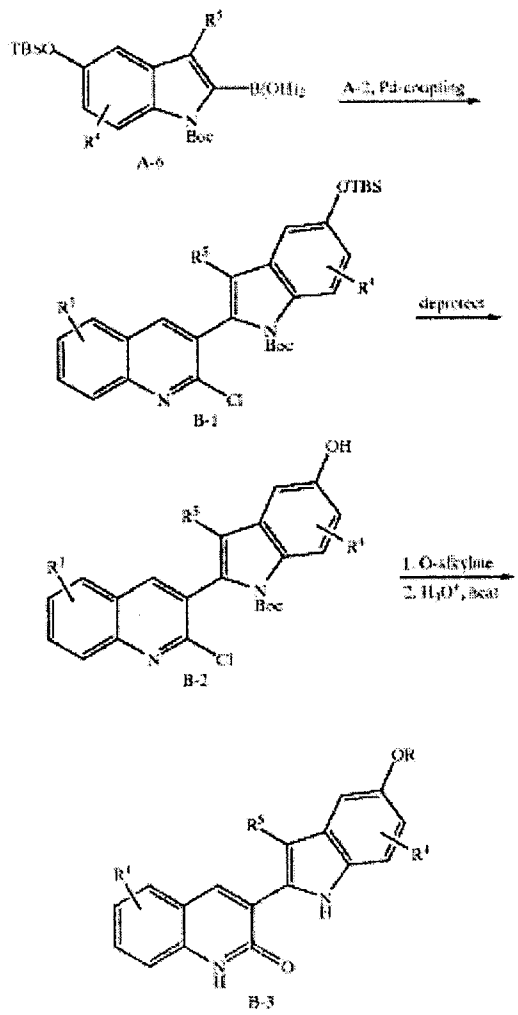
يبين الرسم التخطيطي (د) تخليق يوديد - نافثريدين iodo-naphthyridines ويوديد- بيريدو- بيريدينات iodo-pyrido-pyridines. يمكن دمج مركبات اليوديد iodo compounds الناتجة عن طريق حمض بورونيك إندول بيريدينات indole boronic acid. يمكن دمج مركبات اليوديد الناتجة عن طريق حمض بورونيك إندول appropriate indole boronic acid مناسب كما ذكر في الرسوم التخطيطية الأخرى لكي نصل إلى المنتج المرغوب. يمكن تحضير مركبات - الكلور chloro-compounds الأولية وفقاً للطريقة التي تخص

D. J. Pokorny and W. W. Paudler in J. Org. Chem. 1972, 37, 3101.

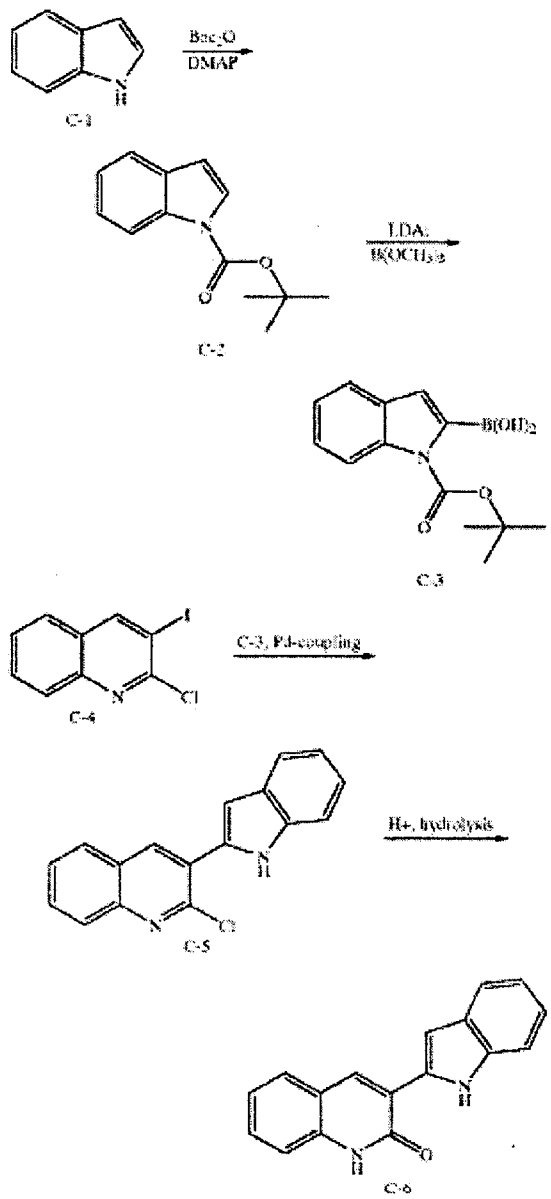
الرسم التخطيطي أ



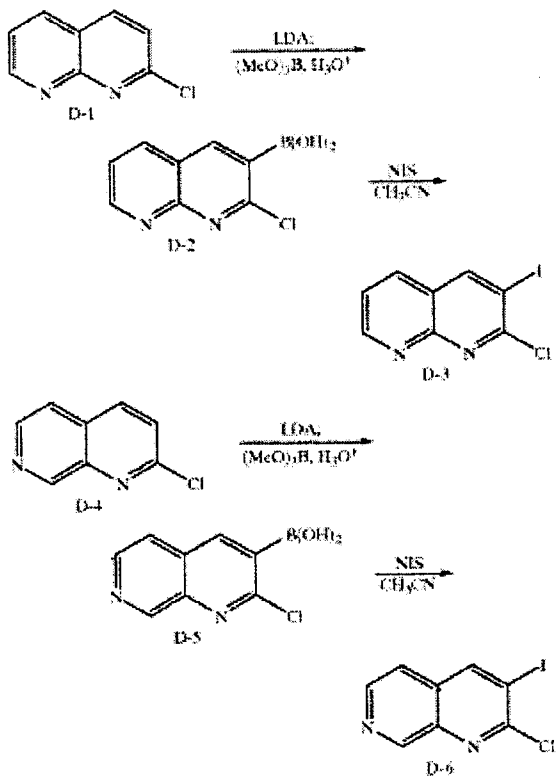
الرسم التخطيطي ب



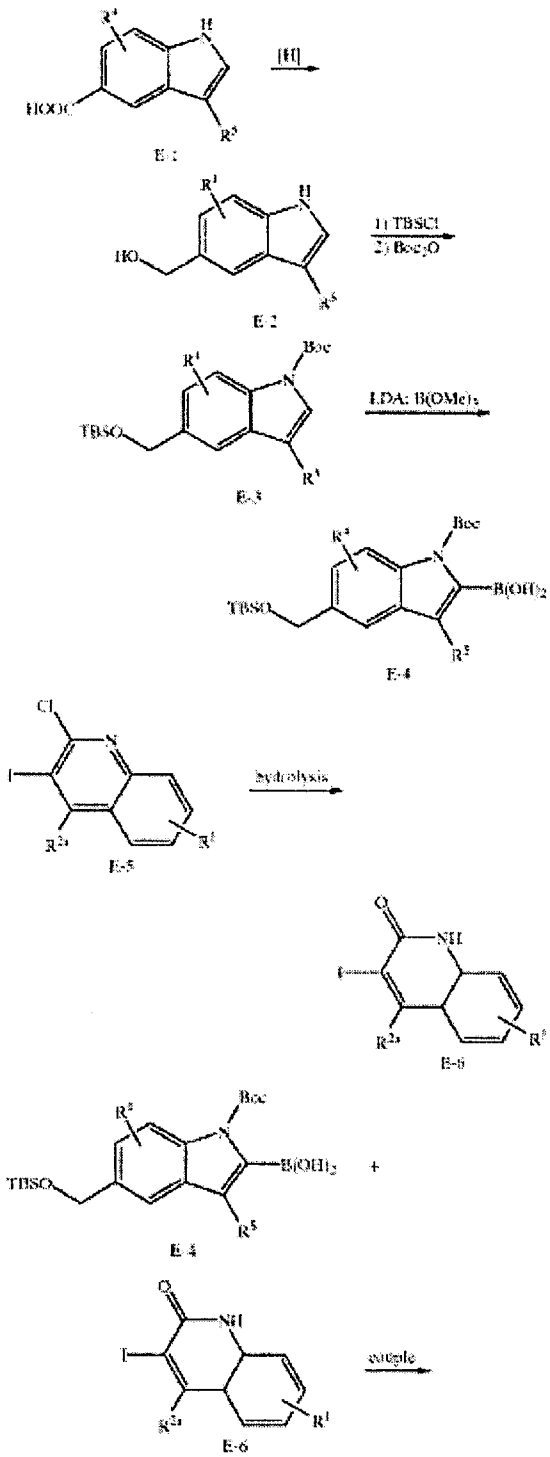
مخطط جـ


Boc2O
DMAP
C-1
LDA;
B(OCH3)3
C-2
B(OH)2
C-3
C-3, Pd-coupling
C-4
H+, hydrolysis
C-5
C-6

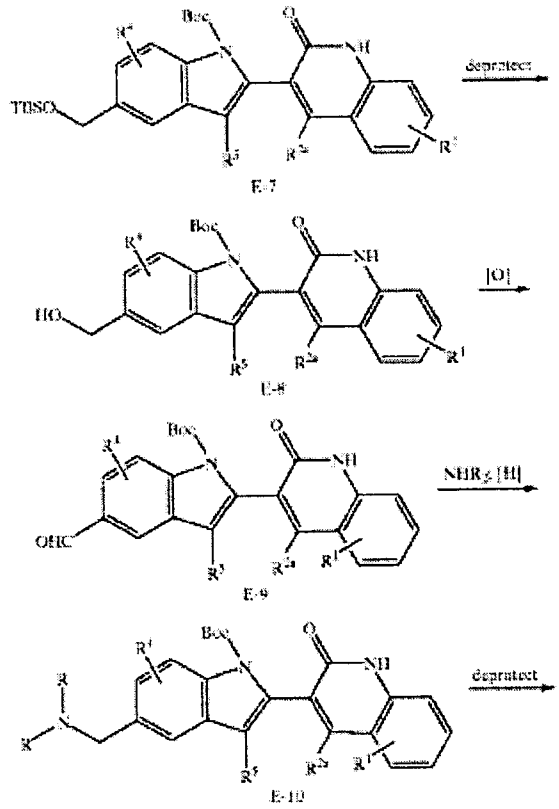
الرسم التخطيطي د



الرسم التخطيطي هـ



(تابع) الرسم التخططي هـ



الإستخدام

المركبات الحالية تكون عوامل صيدلانية مفيدة للثدييات، وخاصة الإنسان، في علاج الأمراض المعتمدة على إنزيم التيروسين كيناز، تلك الأمراض التي تشتمل على تكاثر خلايا الأورام، البناء المرضي الزائد للأوعية الدموية (تكوين الأوعية الدموية) التي تدعم نمو الأورام الصلبة، نمو الأوعية بداخل العين (مرض القرنية المعتمد على مرض السكر، تحلل الأصباغ المتعلق بالعمر، وما شابه) والإلتهاب (الصدفية، إلتهاب المفاصل الروماتيزمي، وما شابه ذلك).

مركبات الإختراع الحالي يمكن إستخدامها لعلاج المرضى الذين يعانون من السرطان Cancer. تثبط المركبات الحالية نمو الأوعية الخاصة بالورم، وبالتالي تؤثر على نمو الورم (J. Rak et al. Cancer Research, 55:4575-4580, 1995). خواص

المركبات الحالية والخاصة بالتأثير المضاد لبناء الأوعية تكون مناسبة لعلاج أنواع معينة من عدم الإبصار المتعلقة بتوصيل الأوعية الدموية إلى القرنية.

المركبات المبينة تكون كذلك في علاج بعض الأمراض المتعلقة بالعظام مثل أورام العظام، إلتهابات المفاصل، والكساح، وما يعرف كذلك بالأورام العظمية (Hasegawa et aI., Skeletal Radiol., 28, pp.41-45, 1999; Gerber et aI., Nature Medicine, Vol. 5, No.6, pp.623-628, June 1999).

وحيث أن VEGP يساعد بصورة مباشرة على الإقلال من خلايا العظم المعروفة بإسم osteoclastic من خلال KDR/FLK-1 المتواجد في خلايا osteoclasts الناضجة (FEBS Let. 473:161-164 (2000);Endocrinology, 141:1667 (2000)),

المركبات الحالية مفيدة كذلك في الوقاية والعلاج من الأمراض المتعلقة بقلة كثافة العظام، مثل هشاشة العظام ومرض باجيت Paget.

يمكن إستخدام المركبات المعلنة كذلك في الإقلاق أو ممنع تلف الأنسجة الحادث عقب موت جزء من أنسجة المخ مثل السكتة الدماغية، الإقلال من الأورام المائية الدماغية، تلف الأنسجة، والإصابة بإعادة إنصباب السوائل عقب موت الأنسجة.

(Drug News Perspect 11:265-270 (1998); J. Clin. Invest. 104:1613-1620 (1999)).

مركبات هذا الاختراع يمكن إعطاؤها إلى الثدييات وبصورة خاصة الانسان، سواء وحدها أو، مع مواد صيدلانية مقبولة مثل المواد الحاملة أو المالئة، إختيارياً مع إضافات معروفة، مثل الشبه في مركب صيدلي، طبقاً للممارسة الصدلية المثالية. يمكن إعطاء تلك المركبات عن طريق الفم أو بالحقن، متضمناً الحقن داخل الوريد، داخل العضل، داخل البطن، تحت الجلد، عن طريق الشرج وموضعياً. للاستخدام عن طريق الفم المواد الكيميائية العلاجية طبقاً لهذا الاختراع، يمكن إعطاء المركب، مثلاً، في صورة أقراص أو كبسولات أو محلول مائي أو معلق. في حالة الأقراص المعدة للاستخدام عن طريق الفم، المواد الحاملة لمستخدم عادة تضم اللاكتوز ونشا الذرة، ومواد مزلفة، مثل ماغنسيوم ستيارات، تضاف عادة.

للاستخدام عن طريق الفم في صورة الكبسول، المواد المالئة تضم اللاكتوز ونشا الذرة المجفف. عندما يستخدم معلق مائي عن طريق الفم. تتحد المادة الفعالة مع مادة تساعد على تكوين المعلق والمستحلب. عند الحاجة تضاف بعض المواد لاكساب النهكة و/ أو التحلية.

للاستخدام عن طريق الحقن داخل العضل، داخل البطن تحت الجلد وداخل الوريد، تحضر عادة محاليل معقمة للمادة الفعالة، ويتم ضبط قيمة pH للمحلول عن طريق الحقن في الوريد، فإن التركيز الكلي للمواد المذابة يجب أن يضبط من أجل جعل الناتج متساوي التوتر (isotonic).

مركبات هذا الاختراع يمكن أن تعطى بصورة مشتركة مع بعض المواج العلاجية المختارة والمعروفة بفائدتها في علاج هذه الحالات. مثلاً، في الحالات المرضية المتعلقة بالعظام، المزيج المفيد يتضمن مضادات تحلل العظم ثنائية الفوسفات bisphosphonates، مثل اليندرونات alendronate مثبطات انتجرين integrin (معرضة بصورة أوضح أسفل)، مثل مضادات V3، الاستروجينات estrogens المقترنة المستخدم العلاج بالاحلال الهرموني، مثل بريمرو PREMPRO R، بريمارين PREMARIN R وإيندومتروين ENDOMETRION R، منظمات إختيارية لمستقبلات الاستروجين (SERMs)، مثل رالوكسيفين raloxifene، دورلوكسيفين droloxifene, (Pfizer) CP-336,156 ولاسوفوكسيفين lasofoxifene مثبطات كاثيسبين cathespin K، ومثبطات مضخة بروتون ATP proton.

المركبات الحالية يمكن أن تستخدم ممتزجة مع مضادات السرطان المعروفة، مضادات السرطان تلك تتضمن الأتي: منظمات مستقبلات الاستروجين estrogen، منظمات مستقبلات الريتنويد retinoid، عوامل قابلة للخلية، عوامل توقف تكاثر الخلية، مثبطات إنزيم بربنيل prenyl-protein- بروتين الناقل، مثبطات إنزيم HMG-CoA المختزل، مثبطات إنزيم HIV بروتياز HIV protease، مثبطات إنزيم النسيج العكسي، ومثبطات البناء الوعائي الأخرى.

"منظمات مستقبلات الاستروجين" تعود على المركبات التي تتداخل أو تثبيط إتحاد الاستروجين مع المستقبل، بغض النظر عن طريق. أمثلة لمنظات مستقبلات الاستروجين تضمن، ولكنها ليست حكراً، تاموكسيفين tamoxifen، رالوكسيفين raloxifene، إيدوكسيفين idoxifene، LY117081, LY353381، تورميفين toremifene، فلوفيسترانت fulvestrant، ٤- [٧- (٢، ٢- ثنائي مثيل- ١- أوكسو بروبوكسي- ٤- مثيل- ٢-

[٤- [٢- (١- بيبريدينيل) إيثوكسي] فنيل]- 2H - ١- بنزوبيران- ٣- يل)- فنيل- ٢، ٢- ثنائي مثيل بروبانوات، ٤، ٤'- ثنائي هيدروكسي بنزوفينون- ٢، ٤- ثنائي نيترو فنيل هيدرازون

4-[7-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl) ethoxy] phenyl]-2H-1benzopyran-3-yI]-phenyl-2,2-dimethyIpropanoate,4,4'-dihydroxybenzophenone- 2,4-dinitropheny hydrazone

و SH646.

"منظمات مستقبلات الاندروجين" تعود على المركبات التي تتداخل أو تثبط إتحاد الاندروجين مع المستقبل، بغض النظر عن الطريقة. أمثلة لمنظمات مستقبلات الاندروجين تضم فيناستيرين finasteride ومثبطات إنزيم ٥ المختزل الاخرى نيلوتاميد nilutamide، فلوتاميد flutamide، باي كالوتاميد bicalutamide، لايرازول liarozole، وأسيتات الابيراتيرون abiraterone acetate.

"منظمات مستقبلات الريتونويد Retinoid " تعود المركبات التي تتداخل أو تثبط إتحاد الريتونويد مع المستقبل، بغض النظر عن الطريقة. أمثلة لتلك لمنظمات مستقبلات الريتونويد تضم بيكساروتين bexarotene، تريتونوين tretinoin، ١٣- سيس حمض ريتنويك 13-cis-retinoic acid، ٩- سيس حمض ريتنويك cis-retinoic acid -9، ثنائي فلورو مثيل أورنثين a-difluoromethylornithine، ILX23-7553، ترانس trans – N- (٤'- هيدروكسي فنيل 4'-hydroxypheny) ريتناميد retnamed، N- ٤- كربوكسي فنيل ريتناميد.

"العوامل التي تعمل على قتل الخلية" تعود على المركبات التي تسبب موت الخلية أساساً عن طريق التداخل بصورة مباشرة مع وظائف الخلية أو تثبيط أو تتداخل مع إنقسام الخلية، تشتمل على العوامل المتضمنة لمجموعة الكيل، عوامل متلفة لانسجة الورم، عوامل كبس، مثبطات ميكروتيوبولين ومثبطات إنزيم توبوأيزوميريز.

الأمثلة للعوامل التي تعمل على قتل الخلية تتضمن، ولكن هذا ليس حكراً، تيرابازيمين، سيرتينيف، كاسيكتين، إسيفوسفاميد، تاسونرمين، لونيدامين، كاربوبلاتين،

الترتيامين، برنيموستين، ثنائي بروسوديولكيتول، رانيموستين، فويتموستين، نيدابلاتين، أوكساليبلاتين، تيموزولوميد، هبتابلاتين، إستراميوستين، أمبروسولفان توسيلات improsulfan tosilate، تروسفاميد trofosfamide، نيموستين nimustine، ثنائي بروسيديم كلوريد dibrospidium chloride، بيوميتيبا pumitepa، لوبابلاتين lobaplatin، ساترابلاتين satraplatin، بروفيرميسين profiromycin، سيسبلاتين cisplatin، أيروفولفين irofulven، ديكسيفوسفاميد dexifosfamide، سيس أمين ثنائي كلورو (٢- مثيل بيريدين) بلاتين cis-aminedichloro(2-methylpyridine) platinum، بنزيل جوانين benzylguanine، جلوفوسفاميد glufosfamide، GPX100، (ترانس، ترانس، ترانس)- مكرر ثنائي- ميو- (هكسان-١ ،٦- ثنائي أمين)- ميو- [ثنائي أمين- بلاتين (II)] مكرر ثنائي [ثنائي أمين (كلورو) بلاتين (II) رباعي كلوريد، ثنائي أريزيدينيل سبيرمين، ثلاثي أكسيد الزرنيخ

(trans,trans,trans)-bis-mu-(hexane-1,6-diamine)-mu-[diamine-platinun(II)]bis] diamine(chloro)platinum (II)] tetrachloride, diarizidinylspermine arsenic trioxide

١- (١١- أُثنا عشر أمينو- ١٠- هيدروكسي أحد عشر) 1-(11dodecy lamino-1 0- hydroxyundecy 1)، ٣، ٧- ثنائي مثيل زانثين 3, 7 -dime methy Ixan thine، زوروبيسين zorubicin، إيداروبيسين idarubicin، بيس أنترين bisantrene، ميتوكسانترون mitoxantrone، بيراربيسين pirarubicin، بينافيد pinafide، فالروبيسين valrubicin، أمروبيسين amrubicin، أنتينيوبلاستون antineoplaston، ٣'- ثاني أمين- ٣- مورفولينو- ١٣- دايوكسو- ١٠- هيدروكسي كارمينو مايسين

3'-deamino3'-morpholino-13 -deoxo -10- hydroxycarminomycin, annamycin

إناميسين، جالاروبيسين galarubicin، إلينافيد elinafide، MEN10755، و ٤- ثنائي ميثوكسي- ٣- دي أمين- ٣- أزيريدنيل- ٤- مثيل سلفونيل- دانوروبيسين

4-deme thoxy - 3-de amino - 3- aziridinyl-4- methy lsulphonyldaunorubicin.

أمثلة لمثبطات ميكروتيوبلين microtubulin تضمن باكليتاكسيل paclitaxel، فيندسين سلفات vindesine sulfate- ٣'، ٤'- ثنائي هيدرو 3',4'-didehydro- ٤- ثاني أوكسي4'-deoxy- ٨'- نورفينكامليكوبلاستين 8'-norvincaleukoblastine-، دوكيتاكسول

docetaxol، ريزوكسين rhizoxin، دولاستاتين dolastatin، ميفوبولين أيزوإيثانوات mivobulin isethionate، أوريستاتين كيمادوتين auristatin, cemadotin، RPR1O9881، BMS184476، فين فلونين vinfiunine، كريبتوفايسين cryptophycin، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦- خامس فلورو- N- (٣- فلورو- ٤- ميثوكسي فنيل) بنزين سلفونامين، فينبلاستين لا مائي، N، N- ثنائي مثيل- L- مثيل- L- فالايل- L- فالايل- N- مثيل- L- فالايل- L- بروليل- L- برولين- T- بيوتيل أميد

2,3,4,5,6-pentafiuoro-N-(3-fiuoro-4-methoxyphenyl)benzenesulfonamide, anhydrovinblastineN,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-proline- t-buty lamide, TDX258, and BMS188797.

بعض أمثلة مثبطات إنزيم توبوايزومريز topoisomerase تكون توبوتيكان topotecan، هيكابتامين hycaptamine، إيرينوتيكان irinotecan، روبيتيكان rubitecan، ٦- إيثوكسي بروبيونيل- ٣'، ٤'- O- إكسو- بنزيليدين- كارتروسين

6 -ethoxypropionyl- 3' ,4'- O -exo -benzylidene –chartreusin

٩- ميثوكسي- N، N- ثنائي مثيل- ٥- نيتروبيازولو [٣، ٤، ٥- 1K] أكريدين- ٢- (6H) بروبان أمين

9-methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-k1] acridine-2-(6H)propanamine

١- أمين- ٩- إثيل- ٥- فلورو- ٢، ٣- ثنائي هيدرو- ٩- هيدروكسي- ٤- مثيل- 1H، 12H- بنزو [دي] بيرانو ['٣، ٤;: b، ٧] إندوليزينو [١، ٢b] كينولين- ١٠، ١٣ (9H، 15H)، دايون

1-amino-9-ethyl-5-fiuoro-2,3dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3', 4':b, 7]indolizino[2b]quinoline-10,13(9H,15H)dione

لورتوتيكان lurtotecan، ٧- [٢- (أيزوبروبيل أمين) إثيل]- (20S) كامبتوثيسين

7-[2-(N-isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin,BNP1350,BNPI11O0, BN80915, BN80942

إيتوبوسيد فوسفات etoposide phosphate، تينبوسيد teniposide، سوبوزوكسان sobuzoxane، ٢'- ثنائي مثيل أمين- ٢'- ديوكسي- إيتوبوسيد 2'-dimethylamino-2'-deoxy-etoposide، GL ٣٣١، N- [٢- (ثنائي مثيل أمين) إثيل]- ٩- هيدروكسي- ٥، ٦- ثنائي مثيل- 6H- بيريدو [٣، ٤- b] كاربازول- ١- كربوكسياميد، أسولاكرين

GL331, N -[2(dimethyl amino)ethyl]-9-hydroxy -5,6-dimethyl-6H -pyrido [4,3-b]carbazole-1-carboxamide , asulacrine

(٥a، aB ٥، aa٨، b٩)- ٩- [٢- N] [٢- (ثنائي مثيل أمين) إثيل]- N- مثيل أمين] إثيل]- ٥- [٤- هيدروكسي- ٣، ٥- ثنائي ميثوكسي فنيل]- ٥، a٥، ٦، ٨، a٨، ٩- هكسو هيدروفيورو (٣'، ٤': ٦، ٧) نافثو (٢، ٣- d)- ١، ٣- ثنائي أوكسول- ٦- ون

(5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N -[2-(dimethylamino)ethyl]-N -methylamino] ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5-a,6,8,8a,9-hexohydrofuro(3',4':6, 7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-one,

٢، ٣- (مثيل ثنائي أوكسي)- ٥- مثيل- ٧- هيدروكسي- ٨- ميثوكسي بنزو [c]- فين انثريدينيوم، ٦، ٩- مكرر ثنائي [(٢- أمين مثيل) أمين] بنزو [g] أيزوجينولين- ٥، ١٠- دايون

2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]-phenanthridinium, 6,9-bis[(2-aminoethyl) amino]benzo[g]isoguinoline -5,10-dione,

٥- (٣- أمين بروبيل أمين)- ٧، ١٠- ثنائي هيدروكسي- ٢- (٢- هيدروكسي إثيل أمين مثيل)- 6H- بيرازولو [٤، ٥، ١- دي] أكريدين- ٦- ون

5 -(3-amino propylamino) -7,10 - dihydroxy-2- (2- hydroxyethylaminomethyl)-6H -pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-one,

N- [١- [٢- (ثنائي إثيل أمين) إثيل أمين]- ٧- ميثوكسي- ٩- أوكسو- 9H- ثيوأوكسانثين- ٤- يل مثيل] فورماميد

N-[1-[2(diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamide

N- (٢- (ثنائي مثيل أمينو) إثيل) اكريدين- ٤- كربوكساميد، ٦- [[٢- (ثنائي مثيل أمين) إثيل] أمين]- ٣- هيدروكسي- 7H- اندينو [٢، ١- c] كينولين- ٧- ون، ودايمسنا N-(2(dimethylamino)ethyl)acridine-4-carboxamide,6-[[2(dimethylamino) ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c] quinolin-7-one, and dimesna.

"العوامل المضادة لتكاثر الخلية" تضم مضاد RNA و DNA وكذلك أوليجونيكلوتيدات oligonucleotides الخاصة بها مثل G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 و INX3001 ومضادات الأيض (البناء) مثل إينوسيتابين enocitabine، كارموفور carmofur، تيجانور tegafur، بنتوستاتين pentostatin، دوكسي فلوريدين doxifiuridine، ثلاثي متركسات trimetrexate، فلودارابين fiudarabine، كابيسيتابين capecitabine، جالوسيتابين galocitabine، سيتارابين أوكفوسفات cytarabine ocfosfate، فوستيابين صوديوم هيدرات fosteabine sodium hydrate، رالتيتركسيد raltitrexed، بلتيرتريكسيد paltitrexid، إميتيفور emitefur، تيازوفيورين tiazofurin ، دى سيتابين decitabine، نولاتركسيد nolatrexed ، بيمتركسيد pemetrexed ، نيلزارابين nelzarabine ، ٢'- دى أكس- ٢'- ميثيليدين سيتيدين 2'-deoxy2'-me thylidenecytidine ، ٢'- فلورو مثيلين- ٢'- دى أوكسي سيتيدين 2'deoxycytidine -2' -fi uoromethylene ، N- [٥- (٢، ٣- ثنائي هيدرو- بنزوفيوريل) سلفونيل]- N'- (٣، ٤- ثنائي كلورو فنيل) يوريا N -[5 -(2,3-dihydro-benzofury l)sulfony 1]- N'(3,4-dichlorophenyl)urea,

N- ٦- [٤- دى أوكسي- ٤- [N- ٢- [٢ (E) ، ٤- (E)- رباعي ديسا ثنائي إينويل] جلايسيل أمين]- L- جليسرو- B- L- مانو- هبتوبيرانوسيل] أدينين، أبليدين، إكتيناسيدين، تروكساسيتابين، ٤- [٢- أمين- ٤- أوكسو- ٤، ٦، ٧، ٨- رباعي هيدرو- 3H- بيراميدينو [٥، ٤- b] [١، ٤] ثيازين- ٦- يل- (S)- إثيل]- ٢، ٥- ثيونويل- L- حمض جلوتاميك، أمين برتين، ٥- فلوريوراسيل، ألانوسين، ١١- أسيتيل- ٨- (كاربامويل أوكسي مثيل)- ٤- فورميل- ٦- ميثوكسي- ١٤- أوكسا- ١، ١١- ثنائي أزا رباعي حلقي (٧. ٤. ١. صفر. صفر)- رباعي ديسا- ٢، ٤، ٦- ثلاثي إين- ٩- يل- إستر حمض خليك،

N6-[4-deoxy-4-[N2-[2(E),4(E) tetradecadienoyl]glycy lamino]-L-glycero-B-L-mannoheptopyr anos y 1] adenine, a plidine, ecteinascidin, troxacitabine, 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7 ,8-tetrahydro-3Hpyrimidino[5,4b][1,4]thiazin-6-y l-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutamic acid, aminopterin, 5 - fiurouracil, alanosine, 65 11-acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4formyl-6-methoxy-14oxa-1,11-diazatetracyclo(7.4. 1.0.0)-tetradeca -2,4,6-trien9-yl acetic acid ester

سواين سوانين swainsonine، لوميتركسول lometrexol، دكسرازوكسان dexrazoxane، ميثيونيناز methioninase، ٢'- سيانو- ٢'- ديوكسي- 4N- بالميتويل- ١- B- D- أرابينو فيورانوسيل سيتوسين

2'-cyano- 2'-deoxy- N 4-palmitoyl-1- B – D-arabino furanosyl cytosine,

و ٣- أمين بيريدين- ٢- كربوكسالدهيد ثيوسيميكاربازون

3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone.

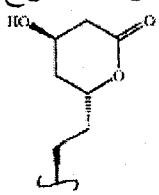
"مضادات التكاثر للخلية" تضمن كذلك الأجسام المضادة الأحادية للمستعمرة لعوامل النمو بخلاف تلك المذكورة تحت مسمى "مثبطات بناء الأوعية" مثل تراستوزوماب trastuzumab، وجينات مثبطة للورم، مثل p53، والتي يمكن توصيلها عن طريق دمج الجين مع فيروس ناقل (إنظر U.S. Pat. No. 6,069,134).

"مثبطات إنزيم HMG-CoA المختزل" تعود على مثبطات ٣- هيدروكسي- ٣- مثيل جلوتاريل 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA كإنزيم مختزل. المركبات التي لديها القدرة على تثبيط فعالية إنزيم HMG-CoA المختزل يمكن التعرف عليها بسهولة باستخدام وسائل المعايرة المعروفة. مثلاً إنظر تجارب المعايرة المذكورة في US. No. 4,231,938 Pat. عند العمود ٦ و WO 84/02131، عند صفحات ٣٠- ٣٣. مصطلح "مثبطات إنزيم HMG-CoA المختزل" له نفس المعنى الخاص بالمثبطات الخاصة بانزيم HMG-CoA المختزل.

أمثلة مثبطات ريداكتيز HMG-CoA التي قد تستخدم تضم لكن لا تقتصر على اللوفاستاتين

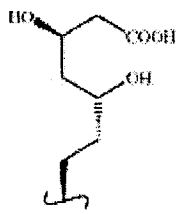
lovastatin (MEVACOR®; see U.S. Pat. Nos. 4,231,938; 4,294,926; 4,319,039), simvastatin (ZOCOR®; see U.S. Pat. Nos. 4,444,784; 4,820,850; 4,916,239), pravastatin (PRAVACHOL®; see US Pat. Nos. 4,346,227; 4,537,859; 4,410,629; 5,030,447 and 5,180,589), fiuvastatin (LESCOL®; see U.S. Pat. Nos. 5,354,772; 4,911, 165; 4,929,437; 5,189,164; 5,118,853; 5,290,946; 5,356, 896), atorvastatin (LIPITOR®; see U.S. Pat. Nos. 5,273, 995; 4,681,893; 5,489,691; 5,342,952) and cerivastatin (also known as rivastatin and BAYCHOL®; see U.S. Pat. No. 5,177,080).

الصيغ التركيبية لمثبطات الريداكتيز HMG-CoA والاضافة التي قد تستخدم في الطرق الحالية يتم وصفها في صفحة ٨٧ التي تخص "M. Yalpani عقارات خفض الكوليسترول Cholesterol"، الكيميائي والصناعة، صفحات ٨٥- ٨٩ (٥ فبراير ١٩٩٦) و U.S. Pat. Nos. 4,782,084 و 4,885,314. عبارة عن مثبط ريداكتيز HMG-CoA كما إستخدمت هنا تضم كل اللاكتون lactone المقبول صيدلياً وأشكال حمض- مفتوح (مثلاً، عندما تفتح حلقة اللاكتون lactone لتكوين الحمض الحر) بالاضافة لأشكال الملح والاستر salt and ester لهذه المركبات التي لها نشاط تثبيطي لريداكتيز HMG-CoA، وكذلك إستخدام تلك الاملاح، والاسترات، الحمض المفتوح وأشكال اللاكتون توجد ضمن مجال هذا الاختراع. شرح جزء اللاكتون وصورة الحمض- المفتوح المناظر له يتم توضيحه في الاشكال التركيبية I و II.



Lactone

-continued



Open-Acid

وفي مثبطات ريداكتيز HMG-CoA حيث يتواجد الحمض- المفتوح والملح والاستر يفضل تكوينهم من الحمض- المفتوح، وكل تلك الأشكال توجد ضمن معنى عبارة مثبط ريداكتيز HMG-CoA كما إستخدمت هنا. يفضل، أن يختار مثبط ريداكتيز HMG-CoA من اللوفاساتين lovastatin والسيمفاستاتين simvastatin، والافضل السيفاستاتين simvastatin. هنا عبارة "أملاح مقبولة صيدلياً" بالنسبة لمثبط ريداكتيز HMG-CoA ستعني أملاح غير- سامة من المركبات المستخدمة في هذا الاختراع التي تنحضر عامة عن طريق تفاعل الحمض الحر مع قاعدة عضوية وغير عضوية مناسبة، بصفة خاصة تلك المتكونة من كاتيونات cations مثل الصوديوم sodium، البوتاسيوم potassium، الالومنيوم aluminum، الكالسيوم calcium,، الليثيوم lithium، الماغنسيوم magnesium، الزنك zinc ورابع مثيل الامونيوم tetramethylammonium، بالاضافة إلى تلك الاملاح المكونة من الامينات amines مثل الامونيا ammonia، إثيلين ثنائي الامين ethylenediamine، N- مثيل جلوكامين عادي N-methylglucamine، ليسين lysine، أرجينين arginine، أورنيثين ornithine، كولين choline، N، 'N- ثاني بنزيل إثيلين ثاني أمين N,N'-dibenzylethylenediamine، كلور بروكايين chloroprocaine ، ثاني إيثانول أمين diethanolamine، بروكايين procaine، n- بنزيل فين إثيل الامين N- benzylphenethylamine ، ١- بارا- كلورو بنزيل- ٢- بيروليدين- ١'- يل- مثيل بنزيميدازول I-p-chlorobenzyl- 2-pyrrolidine-l'- yl-methy lbenzimidazole، ثاني إثيل الامين diethylamine، بيبرازين piperazine ومكرر ثلاثي (هيدروكسي مثيل) أمين الميثان tris(hydroxymethyl) aminomethane. الأمثلة الأخرى لصور ملح مثبطات ريداكتيز HMG-CoA قد تضم، لكن لا تقتصر على، الخلات، بنزين سلفونات، بنزوات، بيكربونات، بيسلفات، بيترتارات، بورات، بروميد، أديبات الكالسيوم، كامسيلات، كربونات، كلوريد، كلافيولانات، سيترات، ثاني هيدروكلوريك، إديتات، إديسيلات، إستولات، فيومارات، جلوسبتات، جلوكونات، جلوتامات، جليكوليل أرسانيلات، هكسيل يريزورسينات، هيدرابامين، هيدروبروميد، هيدروكلوريد، هيدروكسي نافثوات، يوديد،

أيزوثيونات، لاكتات، لاكتوبيونات، لاورات، مالات، ماليات، مانديلات، ميسيلات، مثيل سلفات، ميوكات، مابسيلات، نيترات، أولييات، أوكسالات، باموات، بالميتات، بانثوثينات، فوسفات، ثاني فوسفات، بولي جالاكتورونات، ساليسيلات، ستيارات، خلات تحتية، سكسينات، تانات، ترترات، تيوكلات، توسيلات، ثالث إيثوديد وفاليرات

acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, bromide, calcium edetate, camsylate, carbonate, chloride, clavulanate, citrate, dihydrochloride, edetate, edisylate, estolate fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycollylarsanilate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, hydroxynapthoate, iodide, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, oleate, oxalate, pamaote, palmitate, panthothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodide, and valerate.

مشتقات الاستر لمركبات مثبط الريداكتيز HMG-CoA قد تعمل كعقارات أولية التي، عندما تمتص داخل تيار الدم لحيوان ذو الدم- الحار، قد تنشطر في هذه الحالة لتطلق الدواء وتسمح للدواء بأن يعطي كفاءة دوائية محسنة.

عبارة "مثبط ناقل بروتين- البرينيل Prenyl-protein" تشير إلى مركب يثبط أي واحد أو أي إتحاد من إنزيمات ناقل بروتين- البرينيل Prenyl-protein، متضمنة ناقل بروتين، الفارنيسيل (FPTase)، ناقل بروتين جيرانيل- جيرانيل geranylgeranyl-protein من النوع I (GGPTase-I)، وناقل بروتين جيرانيل جيرانيل من النوع II (GGPTase-II)، يسمى أيضاً Rab GGPTase. أمثلة مركبات تثبيط ناقل بروتين- البرينيل تضم (+)- ٦- [أمين (٤- كلورو فنيل) (١- مثيل- 1H- إيميدازول-٥- يل) مثيل]- ٤- (٣- كلورو فنيل)- ١- مثيل- ٢- (1H)- كيولينولينون

(+)-6-[amino(4-chlorophenyl)(I-methylIH-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorophenyl)-I-methyl-2 (IH)-quinolinone,

(-)- ٦- [أمين (٤- كلورو فنيل) (١- مثيل- 1H-إيميدازول- ٥- يـل) مثيـل]- ٤- (٣- كلورو فنيل)- ١- مثيل- ٢- (1H)- كيولينون

(-)-6-[amino(4-chlorophenyl)(I-methylIH-imidazol-5-yl)methyl]4-(3-chlorophenyl)-I-methyl-2 (IH)-quinolinone,

(+)- ٦- [أمين (٤- كلورو فنيل) (١- مثيل- 1H- إيميدازول-٥- يـل) مثيـل]- ٤- (٣- كلورو فنيل)- ١- مثيل- ٢- (1H)- كيونولينون

(+)-6-[amino(4-chlorophenyl)(1-methyl]-IH-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorophenyl)lme th yl- 2-(1 H) –quinolinone,

٥- (S)- بيوتيل عادي- ١- (٢، ٣- ثاني مثيل فنيل)- ٤- [١- (٤- سيانو بنزيـل)- ٥- إيميدازوليل مثيل]- ٢- بيبرازينون

5(S)-n-butyl-1-(2,3-dimethylphenyl)-4-[1-(4-cyanabenzyl)-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinone,

(S)- ١- (٣- كلورو فنيل)- ٤- [١- (٤- سيانو بنزيل)- ٥- إيميدازوليل مثيل]- ٥- [٢- (إيثان سلفونيل) مثيل)- ٢- بيبرازينون

(S)-1-(3-chlorophenyl)4- [1- (4- cyanabenzyl) -5 -imidazolylme thyl] -5 - [2-(ethanesulfonyl)methyl)-2-piperazinone,

٥ (S)- بيوتيل عادي- ١- (٢- مثيل فنيل)- ٤- [١- (٤- سيانو بنزيل)- ٥- إيميدازوليل مثيل]- ٢- بيبرازينون

5(S)-n-Butyl-l-(2methylphenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl] piperazinone,

١- (٣- كلورو فنيل)٤- [١- (٤- سيانو بنزيل)- ٢- مثيل- ٥- إيميدازوليل مثيل]- ٢- بيبرازينون

1-(3-chlorophenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)2- me thyl-5 - imidazoly lmethy 1]-2-piperazinone,

١-(٢، ٢- ثاني فنيل إثيل)- ٣- [N- (١- (٤- سيانو بنزيل)- 1H- إيميدازول-

٥- يل إثيل) كربامويل] بيبريدين

1-(2,2diphenylethyl)-3-[N-(1-(4-cyanobenzyl)-IH-imidazol-5-ylethyl)carbamoyl]piperidine,

٤- {٥- [٤- هيدروكسي مثيل- ٤- (٤- كلورو بيريدين- ٢- يل مثيل)- بيبريدين- ١- يل مثيل]- ٢- مثيل إيميدازول- ١- يل مثيل} بنزونيتريل

4-{5-[4-Hydroxymethyl-4(4-chloropyridin -2- ylmethyl)-piperidine-l-y lmethyl]-2 methy limidazol-l-y lmethy I} benzonitrile,

٤- {٥- [٤- هيدروكسي مثيل- ٤- (٣- كلورو بنزيل)- بيبريدين- ١- يل مثيل]- ٢- مثيل إيميدازول- ١- يل مثيل} بنزونيتريل

4-{5-[4-hydroxymethyl-4-(3-chlorobenzyl)-piperidine-l-ylmethyl-2-methylimidazol-l- y lmethy I}benzonitrile,

٤- {٣- [٤- (٢- أوكسو- 2H- بيريدين- ١- يل) بنزيل]- 3H- إيميدازول- ٤- يل مثيل} بنزونيتريل

4-{3-[4-(2-oxo-2H-pyridin-l-yl)benzyl]-3H-imidazol-4-ylmethyl}benzonitrile,

٤- {٣- [٤- (٢- أوكسو- 2H- [١، ٢'] بيبيريدين- ٥'- يل مثيل]- 3H- إيميدازول- ٤- يل مثيل} بنزونيتريل

4-{3-[4-(5-chloro-2-oxo-2H-[1,2']bipyridin-5'-ylmethyl]3H-imidazol-4-ylmethyl}benzonitrile,

٤- [٣- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدروبيريدين- ٤- يل مثيل)- 3H- إيميدازول- ٤- يل مثيل} بنزونيتريل

4-{3-[4-(2-0xo-2H[1,2']bipyridin -5'-ylmethyl] -3H -imidazol-4-ylmethyI} benzonitrile,

٤- [٣- (٢- أوكسو- ١- فنيل- ١، ٢- ثاني هيدروبيريدين- ٤- يل مثيل)- 3H- إيميدازول- ٤- يل مثيل} بنزونيتريل

4-[3-(2-0xo-l-phenyl- 1,2-dihydrop yridin - 4-ylmethyl) -3 H - imid azo 1- 4-

ylmethyl }benzonitrile,

١٨، ١٩- ثاني هيدرو- ١٩- أوكسو- 5H- 17H- ٦، ١٠: ١٢، ١٦- ثاني ميثانو- 1H- إيميدازو [٣، ٤- c] [١، ١١، ٤] ثاني أوكسا أزا حلقي- نونا ديسين- ٩- كربونيتريل

18,19-dihydro-19-oxo-5H,17H-6, 10: 12,16 -dimetheno -1H -imidazo[4,3-c][1,11,4]dioxaazacyclo-nonadecine-9-carbonitrile,

(±)- ١٩، ٢٠- ثاني هيدرو- ١٩- أوكسو- 5H- ١٨، ٢١- إيثانو- ١٢، ١٤- إيثانو- ٦، ١٠- ميثانو- 22H- بنزو [d] إيميدازو [٣، ٤- k] [١، ٦، ٩، ١٢] أوكسا ثالث أزا- أوكتاديسين- ٩- كربونيتريل

(:t)-19,20-Dihydro -19 -oxo -5H -18 ,21-ethano-12, 14-etheno- 6, 10metheno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]oxatriazacyclooctadecine-9-carbonitrile,

١٩، ٢٠- ثاني هيدرو- ١٩- أوكسو- 5H، 17H- ١٨، ٢١- إيثانو- ٦، ١٠: ١٢، ١٦- ثاني ميثانو- 22H- إيميدازو [٣، ٤- h] [١، ٨، ١١، ١٤] أوكسا ثالث أزا إيكوسين حلقي- ٩- كربونيتريل

19,20-dihydro-19-oxo-5H,17H-18,21-ethano-6,10: 12,16-dimetheno-22H -imidazo[3,4h][1,8,11,14]oxatriazacycloeicosine-9-carbonitrile,

و (±)- ١٩، ٢٠- ثاني هيدرو- ٣- مثيل- ١٩- أوكسو- 5H- ١٨، ٢١- إيثانو- ١٢، ١٤- إيثانو-٦، ١٠- ميثانو- 22H- بنزو [d] إيميدازو [٣، ٤- k] [١، ٦، ٩، ١٢] أوكسا- ثالث أزا أوكتاديسين حلقي- ٩- كربونيتريل

(±)19,20-Dihydro-3-methyl-19-oxo-5H-18,21-ethano-12,14etheno-6,10-metheno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]oxa-triazacyclooctadecine-9-carbonitrile.

قد توجد أمثلة أخرى من مثبطات ناقل برينيل- بروتين- في الاصدارات والبراءات التالية:

WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, U.S. Pat. Nos. 5,420,245, 5,523,430,

5,532,359, 5,510,510,5,589,485,5,602,098, European Pat. Publ. 0 618 221, European Pat. Publ. 0 675 112, European Pat. Publ. 0 604181, European Pat. Publ. 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95111917, WO 95/12612, WO 95112572, WO 95/10514, U.S. Pat. No. 5,661,152, WO 95110515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/2461 1, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, U.S. Pat. No. 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96131501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, and U.S. Pat. No. 5,532,359. For an example of the role of a prenyl-protein transferase inhibitor on angiogenesis see European J. of Cancer, Vol. 35, No.9, pp. 1394-1401 (1999).

أمثلة مثبطات بروتياز HIV تضمر أمبرينافير amprenavir، أباكافير abacavir، CGP-73547، CGP-61755، DMP-450، انديناڤير indinavir، نيلفينافير nelfinavir، تيبرانافير tipranavirن ريتونافير ritonavir، ساكوينافير saquinavir، ABT-378، AG 1776 و BMS-232,632. أمثلة مثبطات الترانسكريبتاز transcriptase العكسي تضمن ديلافيريدين delaviridine، إفافيرنيز efavirenz، GS-840، HB Y097 لاميفودين lamivudine، نيفيرابين AZT، 3TC، ddC و ddI.

"مثبطات تكوين الأوعية" تشير إلى مركبات تثبيط تكوين أوعية دموية جديدة،، وإهمال ميكانيكية التفاعل. تضم أمثلة تكوين الاوعية ، لكن لا تقتصر على، مثبطات تيروسين كيناز tyrosine kinase مثل مثبطات مستقبلات تيروسين كيناز Flt-l (VEGFRl) و Flk-l/KDR (VEGFR20)، مثبطات عوامل النمو المشتقة من البشرة،

الخلايا الليفية أو الصفائح الدموية، مثبطات MMP (بروتياز معدني في المادة الأساسية)، مجمعات الانتجرين integrin، أنترفيرون- الفا interferon-∝ ، انترليوكين- ١٢ interleukin-12، بولي سلفات بنتوسان pentosan polysulfate، مثبطات أوكسيجيناز حلقي cyclooxygenase، متضمنة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) مثل الاسبرين aspirin وايبوبروفين ibuprofen بالاضافة لمثبطات الاوكسجيناز الحلقي المختارة- ٢- مثل سيلكوكسيب celecoxib وروفيكوكسيب

(PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Opthalmol., Vol. 108, p.573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p. 83 (1995); Clin, Orthop. Vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p.1O7 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, p. 705 (1998); IntI. J. Mol Med., Vol. 2, p. 715 (1998); J. BioI. Chem., Vol. 274, p. 9116 (1999)), carboxyamidotriazole, combretastatin A-4, squalamine, 6 -0 -chloro ace ty I-carbon y 1) - fumagillol, thalidomide, angiostatin, troponin-1, angiotensin II antagonists (see Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)), and antibodies to VEGF. (see, Nature Biotechnology, Vol. 17, pp.963-968 (October 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993)).

أمثلة أخرى لمثبطات تكوين الأوعية تضم، لكن دون تحديد إلى، الاندوستاتين endostation ، اليوكراين ukrain، راينيرناز ranpirnase، IM862، ٥- ميثوكسي- ٤- [٢- مثيل- ٣- (٣- مثيل- ٢- بيوتنيل) أوكسيرانيل]- ١- أوكسيرانيل [٢، ٥] أوكت- ٦- يل (كلورو أسيتيل) كربامات

5-methoxy-4-[2-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)oxiranyl]-1-oxaspiro[2,5]0ct- 6 -yl(chlo ro ace tyl)carbamate,

أسيتيل ثاني نانالين acetyldinanaline، ٥- أمين- ١- [[٣، ٥- ثاني كلورو- ٤- (٤- كلورو بنزيل) فنيل] مثيل]- 1H- ١، ٢، ٣- تريازول- ٤- كربوكساميد

chloro benzoy l)pheny 1]me thy 1]-lH -1 ,2,3 - triazole-4carboxamide,CM101,

سكوالامين squalamine، كومبراتاستاتين combretastatin، RPI1461O، NX31838،

فوسفات مانوبنتاز سلفات sulfated mannopentaose phosphate، ٧، ٧- (كربونيل- مكرر ثنائي [إيمينو- N- مثيل- ٤، ٢- بيرولو كربونيل أيمينو [N- مثيل- ٢، ٤- بيرول]- كربونيل إيمينو]- مكرر ثنائي (١، ٣- نفثالين ثاني سلفونات)

7,7 -(carbonyl-bis[imino -N -methyl-4,2 p yrrolo carbon ylimino [N - methyl-4,2 -pyrrole] carbonylimino]-bis-(1,3-naphthalene disulfonate),

و ٣- [(٢، ٤- ثاني مثيل بيراول- ٥) مثيلين]- ٢- اندولينون

3- [[(2,4dimethy Ipyrrol-5 -y l)methy lene]-2-indolinone (SU5416).

كما إستخدمت بأعلى، عبارة عن مجمعات انتجرين تشير إلى مركبات تضاد إنتقائياً، تثبط أو تعاكس إرتباط الليجاند الفسيولوجي مع أنتجرين ∝vβ3، مع مركبات أخرى تضاد إنتقائياً، تثبط أو تعاكس إرتباط الليجاند الفسيولوجي مع ∝vβ3 وبمركبات تضاد، تثبط أو تعاكس نشاط الأنتجرين الخاص الذي يعبر عن الخلايا الداخلية. تشير العبارة أيضاً إلى أجسام مضادة لكل من أنتجرينات ∝vβ6، ∝vβ8، ∝1β1، ∝2β1، ∝5β1، ∝6β1 و ∝6β4. وتشير العبارة كذلك إلى أجسام مضادة لأي إتحاد من أنتجرينات ∝vβ3، ∝vβ5، ∝vβ6، ∝vβ8، ∝1β1، ∝2β1، ∝5β1، ∝6β1 و ∝6β4.

بعض الأمثلة المحددة لمثبطات تيروسين كيناز تضم N- (ثالث فلورو مثيل فنيل)- ٥- مثيل أيزوكسازول- ٤- كربوكساميد

N -(trifiuoromethylphenyl)-5- methy lisoxazol-4- carboxamide,

٣- [(٢، ٤- ثاني مثيل بيرول- ٥- يل) مثيل اندنيل) اندولين- ٢- ون

3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl) 50 indolin-2-one,

١٧ (اليل أمين)- ١٧- ديميثوكسي جليدانواميسين

17-(allylamino)-17 deme thoxy geldanamycin,

٤- (٣- كلورو- ٤- فلورو فنيل أمين)- ٧- ميثوكسي- ٦- [٣- (٤- مورفولينيل) بروبوكسيل] كيونازولين

4 - (3 -chloro – 4- fiuorophenylamino)-7 -methoxy-6-[3-(4-morpholinyl) propoxyl]quinazoline,

N- (٣- إثينيل فنيل) ٦، ٧- مكرر ثنائي (٢- ميثوكسي إيثوكسي)- ٤- كيونازولين أمين

N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, BIBX1382

٢، ٣، ٩، ١٠، ١١، ١٢- سادس هيدرو- ١٠- (هيدروكسي مثيل)- ١٠- هيدروكسي – ٩- مثيل- ٩، ١٢- إيبوكسي- 1H- ثاني إندول [١، ٢، ٣- fg: ٣'، ٢'، ١'- k] بيرول [٣، ٤- i] [١، ٦] بنزوديازوسين- ١- ون

2,3,9,10, 11,12- hexahydro -10-(hydroxyl methyl)-10- hydroxy - 9-methyl-9,12-epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',l'-k1]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-one, SH268, genistein, STI571, CEP2563,

٤- (٣- كلورو فنيل أمين)- ٥، ٦- ثاني مثيل- 7H- بيرول [٢، ٣- d] بيريميدين ميثان سلفونات

4-(3-chlorophenylamino)-5,6-dimethyl-7Hpyrrolo[2,3-d]pyrimidinemethane sulfonate,

٤- (٣- بروم- ٤- هيدروكسي فنيل) أمين- ٦، ٧- ثاني ميثوكسي كيونازولين

4-(3-bromo-4hydroxyphenyl)amino-6,7 -dimethoxyquinazoline,

٤- (٤'- هيدروكسي فنيل) أمين- ٦، ٧- ثاني ميثوكسي كيونازولين

4-(4'hydroxyphenyl)aminO-6,7 -dimethoxyquinazoline, SU 6668, STI1571A,

N- ٤- كلورو فنيل- ٤- (٤- بيريديل مثيل)- ١- فثالازينامين

N -4-chlorophenyl-4-(4-pyridylmethyl)-1phthalazinamine,

و EMD121974.

تستخدم المركبات الحالية أيضاً، بمفردها أو كمزيج مع أجسام مضادة لمستقبل الفيبرنوجين fibrinogen للصفائح الدموية (GP IIb/IIIa)، مثل التيروفيبان tirofiban

لتثبيط إنبثاث الخلايا السرطانية. خلايا الورم قد تنشط الصفائح الدموية بشكل كبير عن طريق توليد التجلط (فثرين). هذا التنشيط يصاحب بانطلاق VEGF تحرر VEGF يحسن الإنبثاث بزيادة التسرب (النضج) عند نقاط التصاق الأوعية الداخلية (Amirkhosravi، الصفائح الدموية ١٠، صفحات ٢٨٥- ٢٩٢، ١٩٩٩). كذلك، قد تعمل المركبات الحالية على تثبيط الانبثاث، بمفرده أو في مزيج مع الأجسام المضادة GP IiblIIIa). أمثلة الأجسام المضادة لمستقبل الفيبروجين الأخر تضم أبسيكسيماب abciximab، إبتيفاتيد eptifibatide، سيبرافيبان sibrafiban، ليميفيبان lamifiban، لوترافيبان lotrafiban، كروموفيبان cromofiban و CT50352.

إذا تم صياغتها في صورة جرعة ثابتة، فإن مزيج المنتجات يستخدم مركبات هذا الاختراع ضمن حدود الجرعة الموصوفة باسفل والعامل (العوامل) النشط صيدلياً الأخر ضمن المدى المقبول للجرعة. مركبات الاختراع الحالي يمكن إستخدامها بشكل متتابع مع عامل مقبول صيدلياً عندما تكون الصياغة الممزوجة غير مناسبة.

عبارة "إعطاء" وما يشبهها (مثلاً "يعطي" المركب) بالمرجعية لمركب الاختراع يعني إدخال المركب أو العقار التحضيري من المركب داخل النظام الخاص بالحيوان الذي بحاجة للعلاج. عندما يستخدم مركب الاختراع أو العقار التحضير في مزيج مع واحد أو أكثر من العوامل النشطة الأخرى (مثلاً عامل سام للخلايا، وما شابه ذلك)، لفظ "إعطاء" يضم الادخال المتتابع للمركب العقار التحضيري منه والعوامل الأخرى.

كما هو مستخدم هنا، لفظ "تركيب" يتضمن منتج يشمل المكونات المحددة بكميات محددة بالاضافة إلى أي منتج يتم إنتاجه، مباشرة أو بشكل غير مباشر، من مزيج من المكونات المعينة بالكميات المحددة.

عبارة "كمية فعالة دوائياً" كما إستخدمت هنا تعني أن كمية المركب النشط أو العامل الصيدلي الذي يسهل الاستجابة البيولوجية أو الطبية داخل الأنسجة، الأجهزة، الحيوان أو الانسان الذي يقع عليه البحث، الطبيب البيطري، الطبيب البشري أو العياديين الأخرين.

عبارة "علاج السرطان" أو "معالجة السرطان" تشير إلى إعطاء ثديي مريض

بحالة سرطانية وتشير إلى التأثير الذي يخفف (يلطف) الحالة السرطانية عن طريق قتل الخلايا السرطانية، لكن ليعطي تثبيط لنمو و/ أو إنتشار السرطان.

يتضمن الاختراع الحالي أيضاً تركيب صيدلي يفيد في علاج السرطان مشتملاً على كمية فعالة دوائياً من مركبات هذا الاختراع مع أو بدون مخففات أو حوامل مقبولة صيدلياً. التركيبات المناسبة لهذا الاختراع تضم المحاليل المائية التي تشتمل مركبات هذا الاختراع وحوامل مقبولة صيدلياً، مثل المحلول الملحي، بمستوى أس هيدروجيني، مثلاً ٧,٤. يمكن إدخال المحاليل في تيار دم المريض عن طريق الحقن الموضعي.

عندما يعطي المركب الخاص بهذا الاختراع داخل جسم المريض، سيتم تحديد الجرعة اليومية عن طريق وصف الطبيب بالجرعة التي تختلف حسب سن المريض، وزن المريض وإستجابة المريض للعلاج، بالاضافة لحدة الأعراض المرضية على الشخص.

في تطبيق تمثيلي واحد، تعطي كمية مناسبة من المركب إلى ثديي يخضع لعلاج السرطان. يحدث الإعطاء بكمية بين حوالي ٠,١ مجم/ كجم من وزن الجسم حتى حوالي ٦٠ مجم/ كجم من وزن الجسم يومياً، يفضل بين ٠,٥ مجم/ كجم من وزن الجسم حتى حوالي ٤٠ مجم/ كجم من وزن الجسم يومياً.

التحليلات

تم إختبار مركبات الاختراع الحالي الموصوفة في الأمثلة عن طريق التحليلات الموصوفة بأسفل ووجد أنها تحتوي على نشاط مثبط للكيناز. وهناك تحليلات أخرى تكون معروفة في هذه البراءة ويمكن إنجازها بسهولة عن طريق ذوي الخبرة في المجال (إنظر على سبيل المثال

, Dhanabal et al., Cancer Res. 59:189-197; Xin et al., J. Bioi. Chern. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Bioi. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Nati. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538-549).

١- تحليل مستقبل كيناز VEGF

يتم قياس نشاط مستقبل كيناز VEGF عن طريق دمج فوسفات معنون- مشع داخل حمض بولي جلوتاميك polyglutamic acid، تيروسين tyrosine، ٤: ١ مادة أساسية (pEY). يتم تجمع pEY فوسفوريل فوق غشاء ترشيح ودمج الفوسفات المعنون- المشع عن طريق حساب الومضات.

المواد

مستقبل كيناز VEGF

تم عمل مستعمرة من تيروسين كيناز السائد خارج الخلايا الذي يخص KDR البشري

(Terman, B. I. et al. Oncogene (1991) vol. 6, pp. 1677-1683.) and Flt-1 (Shibuya, M. et al. Oncogene (1990) vol. 5, pp. 519-524)

في صورة بروتينات إنتشار جين جلوتاثيون S- ترانسفيراز glutathione S-transferase (GST). سينجز ذلك عن طريق إستعمار السيتوبلازم ytoplasmic السائد لكيناز KDR في صورة إطار دمج عند الكربوكسي carboxy الطرفي لجين GST.

بروتينات دمج GST- كيناز الذائية الغير متحدة تم التعبير عنها في خلايا حشرة Spodoptera frugiperda (Sf21) insect cells (Invitrogen)

باستخدام عامل التعبير (pAcG2T, Pharmingen).

المواد الأخرى المستخدمة وتركيباتهم تكون كما يلي:

منظم التحليل:

٥٠ ملي مول مكرر ثلاثي أس هيدروجيني ٧,٤، ٠,٥ مولاري من كلوريد الصوديوم NaCl، ٥ ملي مول من DTT، ١ ملي مول من EDTA، ٠,٥٪ تريتون triton X- ١٠٠، ١٠٪ من جليسرول glycerol، ١٠ مجم/ ملي لتر لكل الليوببتين leupeptin، البيبستاتين pepstatin والأبروتينين aprotinin و ١ ملي مول من فلوريد فنيل مثيل سلفونيل phenylmethylsulfonyl fluoride (كل من سيجما).

كاشف الغسيل:

٥٠ ملي مول مكرر ثلاثي، أس هيدروجيني ٧,٤، ٠,٥ مولاري من كلوريد الصوديوم NaCl، ٥ ملي مول من DTT، ١ ملي مول من EDTA، ٠,٥٪ تريتون triton X- ١٠٠، ١٠٪ من جليسرول glycerol، ١٠ مجم/ ملي لتر لكل الليوبيتين leupeptin، البيبستاتين pepstatin والأبروتينين aprotinin و ١ ملي مول من فلوريد فنيل مثيل سلفونيل phenylmethylsulfonyl fluoride.

منظم التحليل الغشائي:

٥٠ ملي مول مكرر ثلاثي، أس هيدروجيني ٧,٤، ٠,٥ مولاري من كلوريد الصوديوم NaCl، ٥ ملي مول من DTT، ١ ملي مول من EDTA، ٠,٥٪ تريتون triton X- ١٠٠، ٥٠٪ من جليسرول glycerol، ١٠ مجم/ ملي لتر لكل الليوبيتين leupeptin، البيبستاتين pepstatin والأبروتينين aprotinin و ١ ملي مول من فلوريد فنيل مثيل سلفونيل phenylmethylsulfonyl fluoride.

منظم التفاعل X ١٠:

٢٠٠ ملي مول مكرر ثلاثي، أس هيدروجيني ٧,٤، ١ مولاري من كلوريد الصوديوم NaCl، ٥٠ ملي مول من كلوريد المنجنيز، ١٠ ملي مول من DTT و ٥ مجم/ ملي لتر من مصل البومين بقري (سيجما).

منظم تخفيف الإنزيم:

٥٠ ملي مول مكرر ثلاثي، أس هيدروجيني ٧,٤، ٠,١ مولاري من كلوريد الصوديوم NaCl، ١ ملي مول من DTT، ١٠٪ من جليسرول glycerol، ١٠٠ مجم/ ملي لتر من BSA.

المادة الأساسية X ١٠ :

ميكروجرام/ ملي لتر من بولي (حمض جلوتاميك، ٤: ١ glutamic acid, tyrosine; 4:1) (سيجما Sigma).

محلول الإيقاف:

٣٠٪ حمض ثالث كلورو الخليك 30٪ trichloroacetic acid ، ٠,٢ مولاري من بيروفوسفات الصوديوم sodium pyrophosphate (كل منها شركة فيشر).

محلول الغسيل:

١٥٪ حمض ثالث كلورو الخليك 15٪ trichloroacetic acid ، ٠,٢ مولاري من بيروفوسفات الصوديوم sodium pyrophosphate.

الواح المرشح:

ميليبور رقم MAFC NOB، مرشح زجاجي GF/C ذو ٩٦ عين.

الطريقة

أ) تنقية البروتين:

١) تم إصابة خلايا Sf21 بفيروس أعيد مزجه بعدد من الإصابات كل منا ٥ جسيمات فيروس/ خلية وتنمو عند ٢٧°م لممدة ٤٨ ساعة.

٢) أجريت كل الخطوات عند ٤°م وتم حصد الخلايا المصابة عن طريق الطرد المركزي عند ١٠٠٠ X جم وتم تحليلها عند ٤°م لمدة ٣٠ دقيقة بحجم ١/ ١٠ من كاشف التحليل بالطرد المركزي عند ١٠٠٠٠٠ X جم لمدة ساعة واحدة.. ثم مرت المادة الطافية خلال عمودين جلوتاثيون سيفاروز glutathione Sepharose (فارماسيا Pharmacia) الذي يتعادل في كاشف تحليل وغسلت بواسطة ٥ أحجام من نفس الكاشف متبوعاً بـــ ٥ أحجام من كاشف الغسيل. تم تنقية البروتين GST-KDR المعاد مزجه مع كاشف الغسيل/ ١٠ ملي مول من جلوتاثيون (سيجما) ويتم التحليل مقابل كاشف التحليل.

ب) طريقة تقدير مستقبل عامل نمو الأوعية الوريدية VEGF كينيز

١- يضاف ٥ ميكرولتر من المثبط أو الضابط إلى التفاعل في ٥٠٪ DMSO (ثاني مثيل سلفوكسيد).

٢- يضاف ٣٥ ميكرولتر من مخلوط التفاعل المحتوي على ٥ ميكرولتر من المحلول المنظم (١٠ أضعاف التركيز الأصلي)، ٥ ميكرولتر من ٢٥ ملي مول ATP/l0 ,uCi [33]ATP (Amersham) و ٥ ميكرلتر من المادة موضع عمل الانزيم (substrate) (١٠ أضعاف التركيز الأصلي).

٣- يبدأ التفاعل بإضافة ١٠ ميكرولتر من مادة KDR (بتركيز ٢٥ نانومول)

في المحلول المنظم الخاص بتخفيف الانزيم.

٤- يقلب المحلول جيداً يتم يترك في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة.

٥- يوقف التفاعل بإضافة ٥٠ ميكرولتر من محلول الايقاف.

٦- يحضن المحلول لمدة ١٥ دقيقة في ٤°م.

٧- ينقل ٩٠ ميكرولتر من مخلوط التفاعل إلى لوح الترشيح.

٨- يسحب المحلول ويغسل ثلاث مرات بمحلول الغسيل.

٩- يضاف ٣٠ ميكرولتر من مخلوط الوميض، يغلق اللوح، ويتم حساب الومضات باستخدام جهاز حساب الومضات من نوع "والاك ميكروبيتا Wallac "Microbeta

II تقرير مدى قابلية خلايا الوريد السري (في الانسان) للدخول في الانقسام الميتوجيني (مسبب الانتقال الفتيلي)

تتضاعف خلايا الأوردة السرية (المتعلقة بالسرية) البشرية في مزرعة النتكاثر إستجابة للمعالجة (HUVECs)، ويمكن إستخدام ذلك كأداة لتحديد أثر مثبط أنزيم KDR كيناز على التنشيط الذي يسببه (VEGF). في هذا التحليل الموصوف، معالجة الطبقات الأحادية HUVEC الخامدة بمادة حاملة أو مركب الاختبار قبل إضافة VEGF أو عامل نمو الفيبروبلاست الأساسي (bFGF) بساعتين. والاستجابة الميتوجينية للخلايا نتيجة إضافة VEGF أو Bfgf يمكن تقديرها بقياس اندماج الثيميدين رقم [^{3}H] داخل DNA الخاص بالخلية.

المواد

HUVECs: HUVECs المجمدة كمزرعة أولية يتم الحصول عليها من شركة كلونيتكس (Clonetics Corp). هذه الخلايا يتم حفظها في الوسط الملائم لها (EGM; Clone tics) ويستخدم كوسيلة لتقدير إستجابة الخلايا للانقسام الميتوجيني mitogenic التي سيتم شرحها في الفقرات (٣- ٧) بأسفل.

الواح المزرعة: الألواح المسماة NUNCLON المحتوي على ٩٦ عين والموضوع من مادة البولي سيترين polystyrene tissue (NUNC رقم ١٦٧٠٠٨).

وسط التحليل:

تعديل دولبيكو (Dulbecco) من وسط إيجابي Eagle's المحتوي على ١ جرام لكلي ملي لتر سكر جلوكوز glucose (السكر المنخفض DMEM، Mediatech) بالاضافة إلى ١٠٪ حجم/ حجم مصل بقري جنيني (Clonetics).

٥ مركبات الاختبار:

يخفف مخزون تغذية من مركبات الاختبار المخففة تخفيفاً متسلسلاً في ١٠٠٪ ثنائي مثيل سلوكسيد (DMSO) إلى ٤٠٠ ضعف أكبر من التركيز النهائي المراد. التخفيف النهائي إلى (X1) يحضر مباشرة في وسط التفاعل أو التقدير في الحال قبل إضافته إلى الخلايا.

١٠ عوامل النمو المخفف عشرة أضعاف:

محاليل من VEGF165 الآدمي (٥٠٠ نانوجرام/ ملي، أنظمة R&D) و bFGF (١٠ نانوجرام/ ملي، أنظمة R&D) تحضر في وسط التفاعل.

الثيميدين المحتوي على الهيدروجين المرقم والمخفف ١٠ أضعاف [^{3}H]:-

الثيميدين [مثيل- ^{3}H] (٢٠ وحدة قياس إشعاعي لكل ملي جزئ جرامي، ١٥ ديوبونت Dupont-NEN) تخفف إلى ٨٠ ميكرون وحدة قياس لكل ملي لتر من الجلوكوز المنخفض DMEM.

وسط غسيل الخلية:

محلول الملح المتزن هنكس (Mediatech) المحتوي على ١ ملي جرام لكلي ملي لتر مصل بقري زلالي (بورنجر- مانهايم Boehringer – Mannheim).

٢٠ محلول تحلل الخلية:

هيدروكسيد الصوديوم NaOH واحد عياري، ٢٪ (حجم/ حجم) من كربونات الصوديوم Na_2CO_3.

الطريقة

١- الطبقات الأحادية (HUVEC) المحفوظة في (EGM) تجمع بالتخمر في ٢٥ الواح كثافتها ٤٠٠٠ خلية لكل ١٠٠ ميكرولتر وسط تفاعل في كل عين في ٩٦ لوح.

يتم إيقاف نمو الخلايا لمدة ٢٤ ساعة عند ٣٧°م في هواء مرطب يحتوي على ٥٪ ثاني أكسيد الكربون CO_2.

٢- يتم إستبدال الوسط المتوقف النمو بواسطة ١٠٠ ميكرولتر وسط تقدير أو تفاعل المحتوى على إما مادة سواقة (٠,٢٥٪ [حجم/ حجم] DMSO) أو التركيز النهائي المطلوب لمركب الاختبار. كل التحديدات تتم في ثلاث أضعاف. توضع الخلايا بعد ذلك في درجة حرارة ٣٧°م و ٥٪ ثاني أكسيد الكربون CO_2 لمدة ساعتين للسماح لمركب الاختبار أن يدخل الخلايا.

٣- بعد ساعتين من فترة ما قبل المعالجة. تحفز الخلايا بإضافة ١٠ ميكرولتر لكل عين إما محلول وسط التحليل VEGF مخفف عشرة أضعاف أو محلول bFGF المخفف عشرة أضعاف. الخلايا بعد ذلك توضع في الحضانة عند ٣٧°م و ٥٪ ثاني أكسيد الكربون CO_2.

٤- بعد ٢٤ ساعة في وجود عوامل النمو، يضاف إلى التفاعل الثيميدين المحتوي على الهيدروجين المرقم [^3H] ١٠ ميكرولتر لكل عين.

٥- بعد ثلاث أيام من إضافة الثيميدين [^3H]، يزال الوسط بالسحب وتغسل الخلايا بوسط الغسيل (٤٠٠ ميكرولتر لكل عين متبوعة بـ ٢٠٠ ميكرولتر لكل عين). الخلايا المغسولة الملتصقة تذاب بإضافة محلول تحلل الخلية (١٠٠ ميكرولتر لكل عين) ويتم تدفئتها حتى ٣٧°م لمدة ٣٠ دقيقة. الخلايا المحللة تنقل إلى قنينات زجاجية وميضية حجمها ٧ ملي لتر تحتوي على ١٥٠ ميكرولتر ماء. يضاف المخلوط الوميضي (٥ ملي لتر لكل قنينة) ويحدد النشاط الإشعاعي المصحوب بجهاز قياس أطياف الوميضات من السوائل.

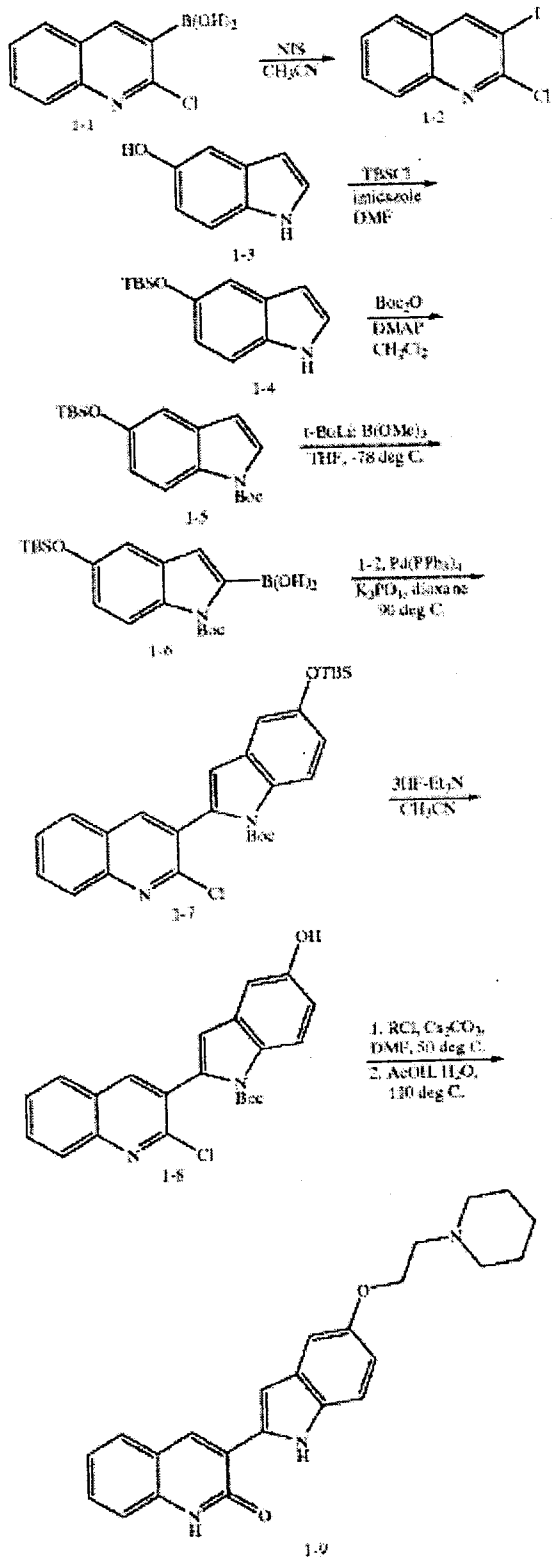
بناءاً على التقديرات السابقة يتضح أن مركبات الصيغة (I) تعتبر مثبطات (VEGF) ولذلك تكون مفيدة في تثبيط الأورام الوعائية لعلاج مرض العيون مثل مرض الشبكية الناتجة عن إرتفاع نسبة السكر وفي علاج السرطانات مثل الأورام الصلبة. هذه المركبات تخمد تحفيزات VEGF الميتوجينية في خلايا الأوعية الدموية في الانسان في مزرعة بقيم IC_{50} بين ٠,٠٠١- ٥ ميكرومول. هذه المركبات أيضاً

تبين الاختبار خلال المرتبطة بالتيروسين كيناز (مثلاً FGFR1 وعائلة Srs، للعلاقة بين كيناز VEGFR، إنظر

Eliceiri et al., Molecular Cell, Vol. 4, pp.915-924, December 1999).

الأمثلة

يتم إعداد الأمثلة المعنية المساعدة في شرح الإختراع. المواد الخاصة، النوعيات والحالات المستخدمة بغرض توضيح الإختراع ولا تقتصر عليها فقط.



الرسم التخطيطي ١

٢- كلور -٣- يوديد- كوينولين (١-٢)

2-Chloro-3-iodo-quinoline (1-2)

تم تقليب معلق من (٣- (٢- كلور) - حمض كوينولين بورونيك 3-(2-chloro)-quinolineboronic acid (١-١، ٥,٠٥ جم، ٢٤,٣ مللي جزئ جرامي، ١ مكافئ، محضر بواسطة طريقة

of Marsais, F; Godard, A; Queguiner, G. 1. Heterocyclic Chern. 1989,26,1589-1594)

و N- سكسينيميد N-iodosuccinimide (٥,٤٨ جم، ٢٤,٤ مللي جزئ جرامي، ١ مكافئ) في الأسيتونيتريل acetonitrile (٣٠٠ مللي لتر) عند ٢٣°م في الظلام لمدة ٢٠ ساعة. ويركز خليط التفاعل حتى الجفاف وقسم الصلب الأصفر الناتج بين محلول بيكربونات صوديوم sodium bicarbonate مائية مشبعة وثاني كلور الميثان dichloromethane. وتغسل الطبقة العضوية بالماء، ثم تجفف عبر سلفات الماغنسيوم وتركز لتعطي ٢- كلور -٣- يوديد كوينولين 2-chloro-3-iodo-quinoline في صورة صلب أصفر باهت.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, lH), 7.99 (br d, lH, J=8.4 Hz), 7.75 (br t, lH, J=7.7 Hz), 7.72 (br d, lH, J=7.8 Hz), 7.57 (br t, lH, J=7.6 Hz).

٥- (رباعي بيوتيل - ثاني مثيل- سيلانيل أوكسي) -1H- إندول (١-٤)

5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-lH-indole(1-4)

تم تقليب محلول من ٥- هيدروكسي إندول ١-٣ 5-hydroxyindole 1-3 (٥,٥٠ جم، ٤١,٣ مللي جزئ جرامي، ١ مكافئ)، كلوريد رباعي بيوتيل ثاني مثيل سيليل tert-butyldimethylsilyl chloride (٧,٤٧ جم، ٤٩,٦ مللي جرامي، ١,٢ مكافئ) وإيميدازول imidazole (٧,٠٣ جم، ١٠٣ مللي جزئ جرامي، ٢,٥ مكافئ) في N، N- ثاني مثيل فورماميد N,N-dimethylformamide (٢٠ مللي لتر) عند ٢٣°م لمدة ٢٠ ساعة. ركز خليط التفاعل، ويقسم الراسب بين خلات الإثيل والماء. وتغسل الطبقة العضوية بالماء (٣ مرات) ثم تجفف عبر سلفات الماغنسيوم وتركز. وتتم تنقية الراسب بكروماتوجرافية

عمود الوميض (٤٠٪ ثاني كلور الميثان في الهكسان، ثم ٦٠٪ من ثاني كلور الميثان في الهكسان) ليعطي ٥- (رباعي بيوتيل- ثاني مثيل- سيلانيل أوكسي) -1H- إندول

5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-lH-indole

في صورة زيت عديم اللون الذي تصلب عند بقاؤه.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (br s, lH), 7.22 (d, lH, J=8.7 Hz), 7.17 (t, lH, J=2.8 Hz), 7.06 (d, lH, J=2.3 Hz), 6.76 (dd, lH, J=8.6, 2.3 Hz), 6.44 (m, lH), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

٥- (رباعي بيوتيل - ثاني مثيل- سيلانيل أوكسي) -1H- إندول -١- حمض ثلاثي بيوتيل الإستر (١-٥)

5-(tert - Butyl-dimethyl silanyloxy)- indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1-5)

تم تقليب محلول من ٥- (رباعي بيوتيل- ثاني مثيل - سيلانيل أوكسي) -1H- إندول (١-٤) 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-lH-indole(1-4) (١٠,٢ جم، ٤١,٣ كللي جزئ جرامي، ١ مكافئ)، ثاني بيوتيل رباعي ثاني كربونات di-tert-butyl dicarbonate (١٤,٤ جم، ٦٦ مكافئ) و ٤- ثاني مثيل أمين بيريدين 4-dimethylaminopyridine (١,٠١ جم، ٨,٢٥ مللي جزئ جرامي، ٠,٢ مكافئ) في ثاني كلور الميثان dichloromethane (١٠٠ ملي لتر) عند ٢٣°م لمدة ٢٠ ساعة. ركز خليط التفاعل وتم تنقية الراسب بكروماتوجرافية عمود الوميض (٤٠٪ ثاني كلور الميثان dichloromethane في الهكسان hexanes) ليعطي ٥- (رباعي بيوتيل ثاني مثيل- سيلانيل أوكسي) - إندول -١- حمض كربوكسيلي رباعي بيوتيل إستر (١-٥)

5-(tert - Butyl-dimethyl silanyloxy)- indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1-5)

في صورة زيت عديم اللون.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 7.54 (br d, lH, J=3.1 Hz), 6.98 (d, lH, J=2.4 Hz), 6.83 (dd, lH, J=9.0, 2.4 Hz), 6.45 (d, lH, J=3.7 Hz), 1.66 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

١- (رباعي بيوتوكسي كربونيل) -٥- {[رباعي بيوتيل (ثاني مثيل) سيليل] أوكسي} -1H- أندول -٢- يل حمض بورونيك (١-٦)

1-(tert-butoxycarbonyl)-5-{[tert-butyl (dimethyl)silyl] oxy}1H-indol-2-ylboronic acid (1-6)

أضيف محلول من ثلاثي بيوتيل الليثيوم في البنتان (١,٧ مولاري، ٢٠,٧ ملي لتر، ٣٥,٢ مللي جزئ، ١,٢ مكافئ) إلى محلول من ٥- (ثلاثي بيوتيل- ثاني مثيل- سيلانيل أوكسي)- إندول -١- حمض كربوكسيلي ثلاثي بيوتيل الإستر (١-٥، ١٠,٢ جم، ٢٩,٣ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) في رابع هيدروفيوران (١٠٠ ملي لتر) عند -٧٨°م، قلب المحلول البني- الفاتح الناتج عند -٧٨°م لمدة ٣٠ دقيقة، ثم أضيف ثالث مثيل البورات (٦,٦٧ ملي لتر، ٥٨,٧ مللي جزئ جرامي، ٢ كافئ)، تم تدفئة الخليط الناتج حتى صفر°م، ثم خفف بمحلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع (١٠٠ ملي لتر) وإثيل الإثير (٢٠٠ ملي لتر). تم تحويل الطبقة المائية للحامض بمحلول هيدروجيني سلفات بوتاسيوم مائية ١٠٪. فصلت الطبقة العضوية ثم غسلت بمحلول ملحي، جففت عبر كبريتات الماغنسيوم وركزت. تم سحق الصلب الأصفر المتبقي بالهكسان ليعطي ١- (رباعي بيوتوكسي كربونيل) -٥- {[رباعي بيوتيل (ثاني مثيل) سيليل] أوكسي} -1H- إندول -٢- يل حمض بورونيك (١-٦) في صورة صلب أبيض باهت.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, lH, J=8.9 Hz), 7.37 (s, 50 lH), 7.01 (d, lH, J=2.4 Hz), 6.97 (br s, 2H), 6.88 (dd, lH, J=9.0, 2.4 Hz), 1.73 (s, 9H), 1.00 (s,9H), 0.20 (s,6H).

رباعي بيوتيل -٥- {[رباعي بيوتيل (ثاني مثيل) سيليل] أوكسي} -٢- (٢- كلور -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -١- كربوكسيلات (١-٧)

tert-butyl -5 - {[tert- butyl (dimethyl)silyl]oxy} - 2-(2-chloro -3quinolinyl)-lH-indole-1-carboxylate (1-7)

تم تسخين خليط منزوع الأكسجين من ١- (رباعي بيوتوكسي كربونيل) -٥- {[رباعي بيوتيل (ثاني مثيل) سيليل] أوكسي} -1H- أندول -٢- يل حمض بورونيك (١-٦)

1-(tert-butoxycarbonyl)-5-{[tert-butyl (dimethyl)silyl] oxy}1H-indol-2-ylboronic acid (1-6)

(٤,١ جم، ١٠,٥ مللي جزئ جرامي)، ٢- كلور -٣- يوديد- كيولين 2-chloro-3-iodo-quinoline (١-٢، ٢,٦٤ جم، ١٢,٦ مللي جزئ جرامي، ١,٢ مكافئ)، فوسفات البوتاسيوم potassium phosphate (٦,٦٧ جم، ٣١,٤ مللي جزئ، ٣ مكافئ) ومكرر رباعي tetrakis (ثالث فنيل فوسفين triphenylphosphine) البلاديوم palladium (٠,٦٠٥ جم، ٠,٥٢٤ مللي جزئ جرامي، ٠,٠٥ مكافئ) في الدايوكسان dioxane (١٠٠ ملي لتر) عند ٩٠°م لمدة ٢٠ ساعة، يبرد خليط التفاعل، ثم يقسم بين خليط من الماء وخلات الإثيل ethyl acetate. وتفصل الطبقة العضوية، غسلت بمحلول ملحي، جففت عبر كبريتات الماغنسيوم magnesium sulfate وركزت. وتتم تنقية الراسب بكروماتوجرافية عمود الوميض (٢٠٪ ثاني كلور الميثان dichloromethane في الهكسانات hexanes تدريجيا حتى ٩٠٪ ثاني كلور الميثان في الهكسان) ليعطي رباعي بيوتيل -٥- {[رباعي بيوتيل (ثاني مثيل) سيليل] أوكسي} -٢- (٢- كلور -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -١- كربوكسيلات (١-٧) في صورة رغوة ذات لون أسمر ضارب إلى الصفرة.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, lH), 8.15 (d, lH, J=9.0 Hz), 8.07 (d, lH, J=8.2 Hz), 7.86 (d, lH,J=7.8 Hz), 7.77 (br t, lH, J=8.4 Hz), 7.60 (br t, lH, J=8.1 Hz), 7.03 (d, lH, J=2.4 Hz), 6.92 (dd, lH, J=9.0,2.4 Hz), 6.55 (s, lH), 1.26 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

رباعي بيوتيل ٢- (٢- كلور -٣- كوينولينيل) -٥- هيدروكسي -1H- إندول -١- كربوكسيلات (١-٨)

tert- Butyl 2-(2-chloro-3-quinolinyl)-5-hydroxy-1H-indole-1-carboxylate (1-8)

تم تقليب محلول من ثلاثي بيوتيل -٥- رباعي بيوتيل (ثاني مثيل) سيليل] أوكسي} -٢- (٢- كلور -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -١- كربوكسيلات (١-٧)

tert-butyl -5 - {[tert- butyl (dimethyl)silyl]oxy} - 2-(2-chloro -3quinolinyl)-lH-indole-1-carboxylate (1-7)

(٢,٥ جم، ٤,٩١ مللي جزئ جرامي، ١ مكافئ) وثالث إثيل أمين ثالث هيدروفلوريد triethylamine trihy drofluoride (٣,٦ مللي لتر، ٢٢,١ مللي جزئ جرامي، ٤,٥ مكافئ) في الأسيتونيتريل (١٠٠ مللي لتر) عند ٢٣°م لمدة ٢٠ ساعة. ركز خليط التفاعل، وقسم الراسب بين محلول بيكروبونات صوديوم مائي مشبع وخلات الإثيل. وتغسل الطبقة العضوية بمحلول ماحي، وتجفف عبر كبريتات الماغنسيوم وتركز لتعطي ثلاثي بيوتيل ٢- (٢- كلور -٣- كوينولينيل) -٥- هيدروكسي -1H- إندول -١- كربوكسيلات (١-٨) في صورة رغوة ذات لون أسمر ضارب إلى الصفرة.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, lH, J=9.0 Hz), 8.17 (s, lH), 8.07 (d, lH, J=8.4 Hz), 7.86 (d, lH, J=8.1 Hz), 7.77 (br t, lH, J=8.4 Hz), 7.61 (br t, lH, J=8.1 Hz), 7.03 (d, lH, J=2.6 Hz), 6.93 (dd, lH, J=8.8, 2.6 Hz), 6.55 (s, lH), 1.26 (s, 9H).

٣- [٥- (٢- بيبريدين -١- يل- إيثوكسي) -1H- إندول -٢- يل] -1H- كوينولين -٢- ون (١-٩)

3-[5-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-lH- indol-2-yl]-1H-quinolin-2-one (1-9)

سخن خليط من ثلاثي بيوتيل ٢- (٢- كلور -٣- كوينولينيل) -٥- هيدروكسي -1H- إندول -١- كربوكسيلات (١-٨) (٣٩٥ مجم، ١ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ)، ١- (٢- كلور إثيل) - هيدروكلوريد بيبريدين (٢٧٦ مجم، ١,٥ ملي جزئ جرامي، ١,٥ مكافئ) وكربونات السيزيوم (٩٧٨ مجم، ٣ ملي جزئ جرامي، ٣ مكافئ) في N، N- ثاني مثيل فورماميد (٥ ملي لتر) عند ٥٠°م لمدة ساعتين. ويركز خليط التفاعل، ويقسم الراسب بين الماء وخلات الإثيل. وتغسل الطبقة العضوية بالماء ثم محلول ملحي، وتجفف عبر كبريتات الماغنسيوم وتركز لتعطي رغوة صفراء باهتة. وتذاب الرغوة في خليط ١: ١ من الماء وحمض الخليك (٦٠ ملي لتر)، وسخن المحلول الناتج عند ١١٠°م لمدة ٢٠

ساعة. ركز خليط التفاعل، وقلب الراسب في محلول بيكربونات صوديوم مائية مشبعة الذي ينتج صلب أسمر ضارب إلى الصفرة. ويرشح الصلب الضارب إلى الصفرة، ثم تم تعليقه في إيثانول دافئ (٢ × ٢٠ ملي لتر) ورشح ليعطي ٣- [٥- (٢- بيبريدين -١- يل- إيثوكسي) -1H- إندول -٢- يل] -1H- كوينولين -٢- ون (١-٩)

3-[5-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-lH - indol-2-yl]-lHquinolin-2-one (1-9)

كصلب أصفر. ويركز الراشح الإيثانولي وتتم تنقية الراسب بكروماتوجرافية عمود الوميض ٥٪ إيثانول مشبع بالأمونيا في خلات الإثيل ليعطي مركب ١-٩ إضافي.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.14 (s, lH), 11.41 (s, lH), 8.50 (s, lH), 7.73 (br d, lH, J=7.9 Hz), 7.51 (br t, lH, J=7.6 Hz), 7.41 (d, lH, J=8.6 Hz), 7.37 (br d, lH, J=8.2 Hz), 7.24 (br t, lH, J=7.7 Hz), 7.21 (br s, lH), 7.06 (brs, lH), 6.76 (dd, lH, J=8.6,2.2 Hz), 4.06 (t, 2H, J=5.9 Hz), 2.67 (t, 3H, J=5.5 Hz), 2.45 (br m, 4H), 1.51 (br m, 4H), 1.39 (br m, 2H).

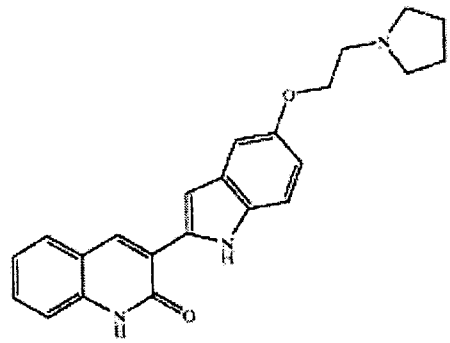
تم تحضير المركبات ١١٠- خلال ١- ١٩ بأسفل والمركبات ١-٢٠ خلال ١٥٥ في جدول ١ بأسفل عن طريق تعديلات بسيطة بالبروتوكولات الموصوفة بأعلى. عاليدات الألكيل المستخدمة في الأمثلة التالية كانت إما متاحة تجارياً أو محضرة عن طريق ألكلة الأمين المناظر بأي من ١- بروم -٢- كلور الإيثان في وجود كربونات البوتاسيوم في الأسيتون بواسطة طريقة

Miyahara, M.; Sueyoshi, S.; Kamiya, S. Chern. Pahrrn. Bull. 1985,33,5557-5561

أو ١- بروم -٣- كلور بروبان في البنزين 1-bromo-3-chloropropane in benzene وفقاً لطريقة Adams and Whitmore J Am. Chern. Soc. 1945,67,735. تم تحضير المسيلات المتاحة تجارياً أو الكحوليات المتاحة بسهولة (MsCl, Et_3N) وإستخدام مكان كلوريدات الألكيل المناظرة.

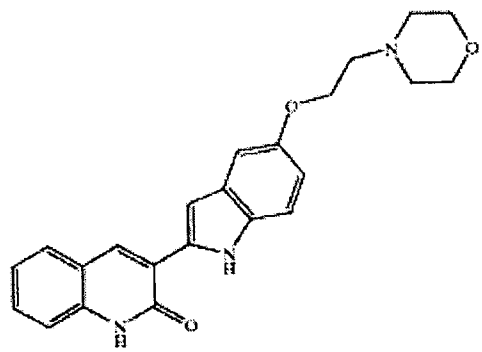
٣- [٥- بيروليدين -١- يل- إيثوكسي) -1H- إندول -٢- يل] -1H- كوينولين -٢- ون (١-١٠)

3-[5-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-lH -indol-2-yl]-1H-quinolin-2-one (1-10)



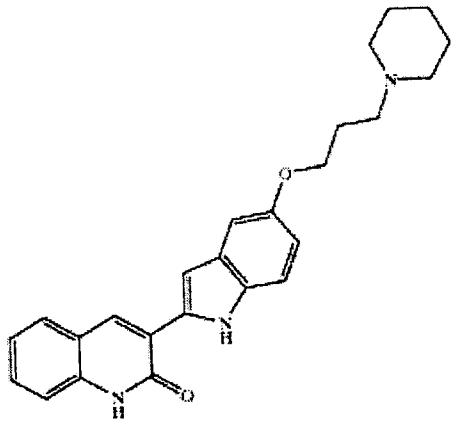
^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12.14 (s, lH), 11.41 (s, lH), 8.50 (s, lH), 7.73 (br d, lH, J=7.7 Hz), 7.51 (br t, lH, J=7.2 Hz), 7.41 (d, lH, J=8.6 Hz), 7.37 (br d, lH, J=8.2 Hz), 7.24 (br t, lH, J=7.7 Hz), 7.21 (d, lH, J=1.3 Hz), 7.06 (d, lH, J=2.2 Hz), 6.76 (dd, lH, J=8.6, 2.2 Hz), 4.07 (t, 2H, J=5.9 Hz), 2.81 (t, 3H, J=5.9 Hz), 2.55 (br m, 4H), 1.70 br m,4H).

٣- [٥- (٢- مورفولين -٤- يل- إيثوكسي) -1H- إندول -٢- يل] -1H- كوينـــولين - ٢- ون (١-١١)



^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12.15 (s, lH), 11.42 (s, lH), 8.51 (s, lH), 7.73 (br d, lH, d, lH, J=7.9 Hz), 7.51 (br t, lH, J=7.3 Hz), 7.41 (d, lH, J=8.8 Hz), 7.37 (br d, lH, J=8.2 Hz), 7.24 (br t, lH, J=7.6 Hz), 7.21 (br s, lH), 7.07 (d, lH, J=1.7 Hz), 6.76 (dd, lH, J=8.7, 1.8 Hz), 4.09 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.59 (br t, 4H, J=4.5 Hz), 2.71 (t, 3H, J=5.7 Hz), 2.50 (br m, 4H).

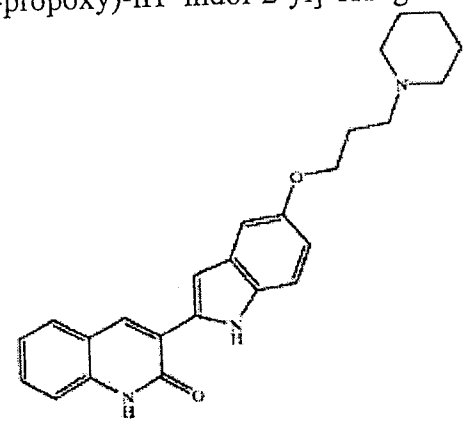
٣- [٥- (٣- ثاني مثيل أمين -٢- مثيل- بروبوكسي) -1H- إنـــدول -٢- يـــل] -1H- كوينولين -٢- ون (١-١٢)



^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12.15 (s, lH), 11.41 (s, 25 lH), 8.50 (s, lH), 7.73 (br d, lH, J=7.9 Hz), 7.51 (br t, lH, J=8.2 Hz), 7.41 (d, lH, J=8.8 Hz), 7.37 (br d, lH, J=8.2 Hz), 7.24 (br t, lH, J=7.9 Hz), 7.20 (d, lH, J=1.1 Hz), 7.03 (d, lH, J=2.0 Hz), 6.76 (dd, lH, J=8.8, 2.4 Hz), 3.95 (dd, lH, J=9.3, 4.4 Hz), 3.77 (dd, lH ,J=9.2,6.2 Hz), 2.31 (m, lH), 2.15 (s, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.01 (d, 3H, J=6.0 Hz).

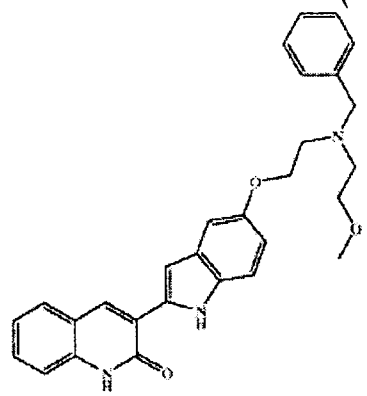
٣- [٥- (٣- بيبريدين -١- يل- بروبوكسي) -1H- إندول -٢- يل] -1H- جوينولين - ٢- ون (١-١٣)

3-[5-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-lH -indol-2-yl]-1H -guinolin-2-one (1-13)



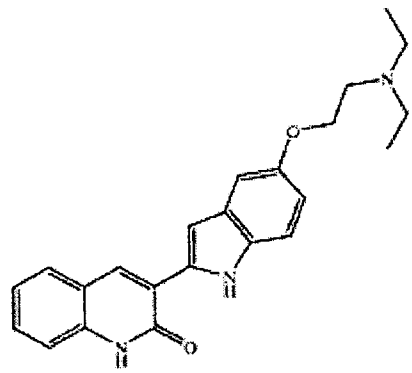
^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12.15 (s, lH), 11.41 (s, lH), 8.50 (s, lH), 7.73 (br d, lH, J=8.0 Hz), 7.51 (br t, lH, J=7.2 Hz), 7.41 (d, lH, J=8.8 Hz), 7.37 (br d, lH, J=8.2 Hz), 7.24 (br t, lH, J=7.7 Hz), 7.21 (br s, lH), 7.04 (d, lH, J=2.1 Hz), 6.76 (dd, lH, J=8.7, 2.3 Hz), 3.99 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.41 (t, 2H, J=7.1 Hz), 2.34 (br m, 4H), 1.87 pentet, 2H, J=7.2 Hz), 1.50 (br m, 4H), 1.39 (m, 2H).

٣- (٥ {٢- [بنزين- (٢- ميثوكسي - إثيل) - أمين]- إيثوكسي} -1H- إندول -٢- يل) -1H- كوينولين -٢- ون (١-١٤)



^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12.15 (s, 1H), 11.41 (s, 1 H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.1 Hz), 7.40 (d, IH, J=8.8 Hz), 7.37 (brd, IH, J=8.2 Hz), 7.37 (br d, 2H, J=9.0 Hz), 7.32 (br t, 2H, J=7.9 Hz), 7.24 (br t,1H, J=7.9 I Iz), 7.24 (br t, 1H, .J=7.9 Hz.), 7.20 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.02 (d, IH, J=2.2 Hz), 6.73 (dd, IH, J=8.6, 2.2 Hz), 4.05 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.75 (s, 2H), 3.46 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.23 (s, 3H), 2.89 (t, 2H, J=6.2 Hz), 2.74 (t, 2H, J=6.2 Hz).

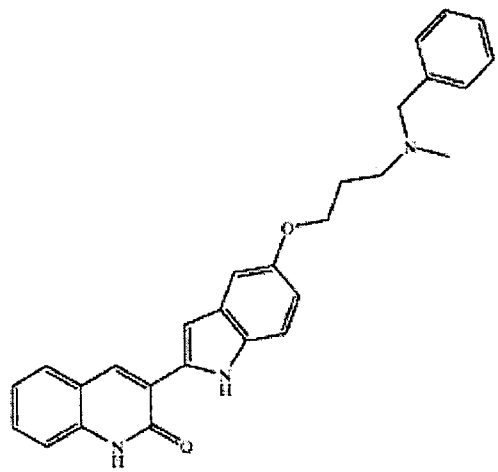
٣- [٥- (٢- ثاني إثيل أمين- إيثوكسي) -1H- إندول -٢- يل] -1H- كوينولين -٢- ون (١-١٥)



^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12.15 (s, lH), 11.41 (s, lH), 8.51 (s, lH), 7.73 (br d, lH, J=7.9Hz), 7.51 (br t, lH, J=7.9 Hz), 7.41 (d, lH, J=8.8 Hz), 7.37 (br d, lH, J=8.1 Hz), 7.24 (br t, lH, J=7.3 Hz), 7.21 (br s, lH), 7.05 (d, lH, J=2.2 Hz), 6.75

(dd, lH, J=8.8, 2.4 Hz), 4.02 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.79 (t, 2H, J=6.2 Hz), 2.57 (q, 4H, J=7.1 Hz), 0.99 (t, 6H, J=7.1 Hz).

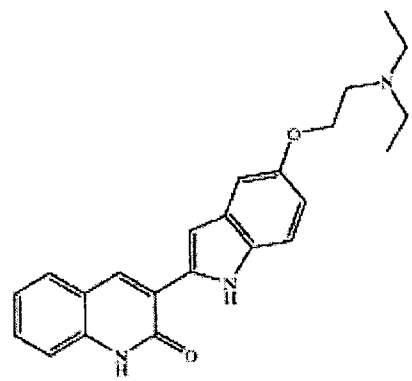
3- {٥- [٣- (بنزيل - مثيل- أمين)- بروبوكسي] -1H- إندول -٢- يل] -1H- كيونولين -٢- ون (١-١٦)



^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12.14 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1 H, J7.7 Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.3 Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.2 Mz), 7.32 (br m, 5H), 7.24 (br t, 1H, J=7.5 Hz), 7.22 (br s, HI), 7.04 (d, 1H, J=l.7 Hz), 6.73 (dd, 1 H, J=8.6, 2.2 Hz), 4.03 (br m, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.70 (br m, 2H), 2.16 (br s, 311), 1.94 (br m, 2H).

١- {٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو- كوينولين -٣- يل) -1H- إندول -٥- يل أوكسي] - إثيل}- بيبريدين -٤- كربونيتريل (١-١٧)

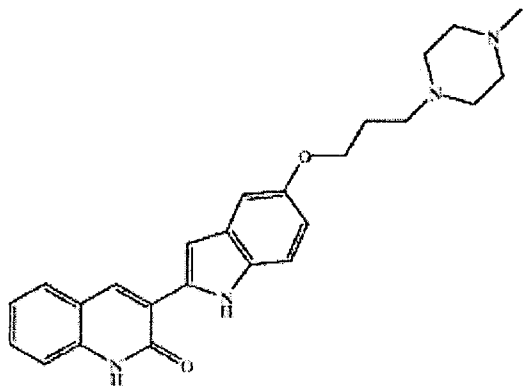
1-{2-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lH-indol5-yloxy]-ethyl}-piperidine-4-carbonitrile (1-17)



^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12.14 (s, lH), 11.41 (s, lH), 8.50 (s, lH), 7.73 (br d, lH, J=7.5 Hz), 7.51 (br t, lH, J=7.8 Hz), 7.41 (d, lH, J=8.6 Hz), 7.37 (br d, lH, J=7.9 Hz), 7.24 (br t, lH, J=7.1 Hz), 7.21 (d, lH, J=1.3 Hz), 7.06 (d, lH, J=2.2 Hz), 6.76 (dd, lH, J=8.6, 24 Hz), 4.07 (t, 2H, J=5.7 Hz), 2.86 (m, lH), 2.72 (t, 2H, J=5.7 Hz), 2.67 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

٣- {٥- [٣- (٤- مثيل - بيبرازين -١- يل)- بروبوكسي] -1H- إندول -٢- يـل] - 1H- كوينولين -٢- ون (١-١٨)

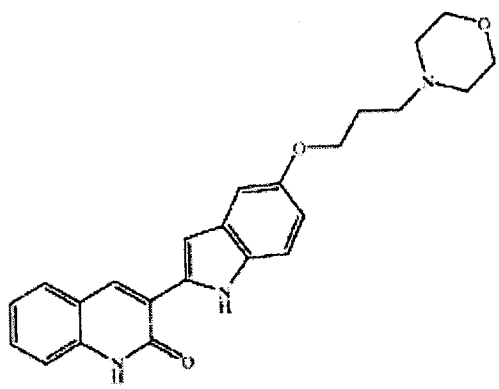
3-{5-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-lHindol-2-yl}-lH-quinolin-2-one (1-18)



^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12.15 (s, lH), 11.41 (s, lH), 8.49 (s, lH), 7.72 (br, d, lH, J=7.9 Hz), 7.51 (br t, lH, J=7.7 Hz), 7.40 (d, lH, J=8.8 Hz), 7.37 (br d, lH, J=8.2 Hz), 7.24 (br t, lH, J=7.5 Hz), 7.20 (br s, lH), 7.03 (br s, lH), 6.75 (dd, lH, J=8.8,1.8 Hz), 3.99 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.44 (t, 3H, J=7.1 Hz), 2.36 (br m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (m, 2H).

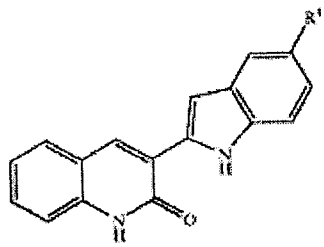
٣- [٥- (٣- مورفولين -٤- يل- بروبوكسي) -1H- إندول -٢- يل] -1H- كوينولين - ٢- ون (١-١٩)

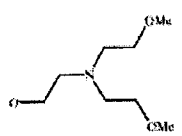
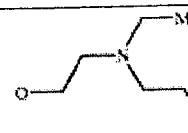
3-[5-(3- morpholin-4-yl- propoxy)-lH - indol- 2-yl]1H-quinolin-2-one (1-19)

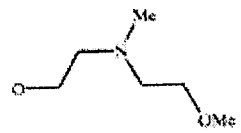
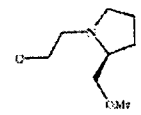
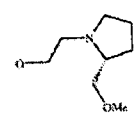
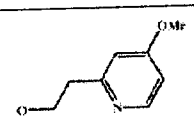
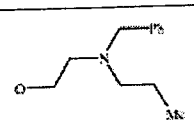
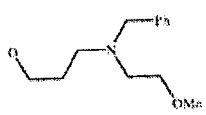
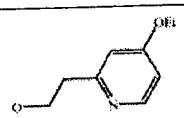
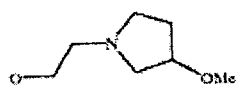
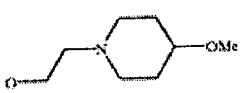


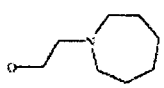
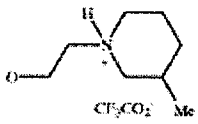
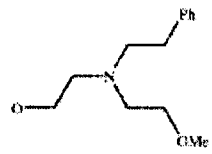
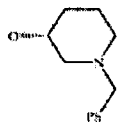
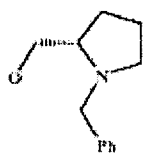
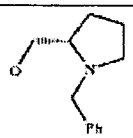
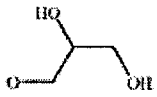
^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 12.14 (s, lH), 11.41 (s, lH), 8.50 (s, lH), 7.73 (br d, lH, J=7.1 Hz), 7.51 (br t, lH, J=7.6 Hz), 7.41 (d, lH, J=8.8 Hz), 7.37 (br d, lH, J=8.2 Hz), 7.24 (br t, lH, J=7.7 Hz), 7.21 (d, lH, J=1.5 Hz), 7.04 (d, lH, J=2.2 Hz), 6.76 (dd, lH, J=8.6,2.2 Hz), 4.01 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.58 (t, 4H, J=4.6 Hz), 2.45 (t, 2H, J=7.1 Hz), 2.38 (br m, 4H), 1.89 (pentet, 2H, J=7.0 Hz).

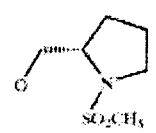
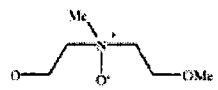
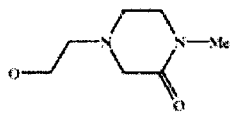
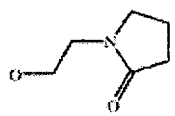
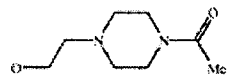
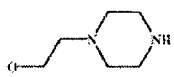
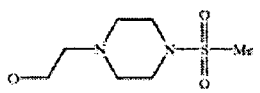
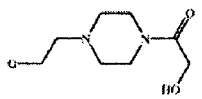
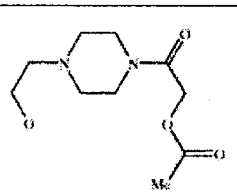
جدول ١

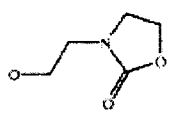
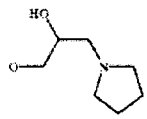
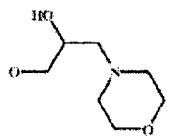


رقم المركب	الإسم	R
١-٢٠	3-(5-{2-[bis(2-methoxyethyl) amino] ethoxy}-lH-indol- 2-yl)- 2 (lH)- quinolinone	
١-٢١	3-(5-{2-[ethyl(2-methoxyethyl) amino] ethoxy}-lH-indol- 2yl)- 2(lH)-quinolinone	

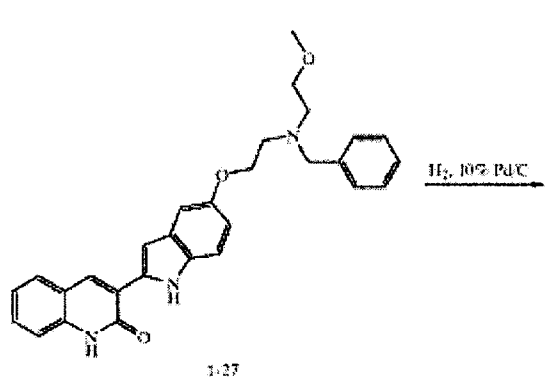
	3-(5-{2-[(2methoxyethyl)(methyl)amino] ethoxy}1H -indo 1- 2- y1)- 2(1H)- quinolinone	٢٢-١
	3-(5-{2-[(2S)-2 (methoxymethyl)pyrrolindinyl]ethoxy}- lH-indol- 2- y1)- 2(1H)-quinolinone	٢٣-١
	3-(5-{2-[(2R)-2- (methoxymethyl)pyrrolidinyl]ethoxy}-lH- indol- 2- y1)- 2(1H)-quinolinone	٢٤-١
	3-{5-[(4-methoxy-2-pyridinyl)methoxy]- 1H - indo1- 2- yl}- 2(1H)-quinolinone	٢٥-١
	3-(5-{ 2-[benzyl(butyl)amino]ethoxy}- lH-indol- 2- y1)- 2(1H)-quinolinone	٢٦-١
	3-(5-{3-[benzyl(2 methoxyethyl)amino]propoxy}-lH-indol2- y 1)- 2(1H)- quinolinone	٢٧-١
	3-{ 5-[(4-ethoxy- 2-pyridinyl)methoxy]- 1H - indo 1- 2- yl}- 2(1 H)-quinolinone	٢٨-١
	3-{ -[2-(3-methoxy-1- pyrrolidinyl)ethoxy]-lH-indol-2-yl}2(lH)- quinolinone	٢٩-١
	3-{5-[2-(4-methoxy-1 piperidinyl)ethoxy]- lH-indol- 2-yl}2(lH)- quinolinone	٣٠-١

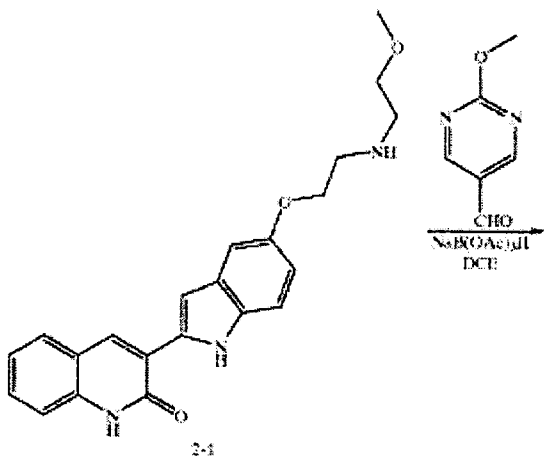
	3-{5-[2-(1-azepanyl)ethoxy]-lH-indol- 2-yl}- 2(lH)-quinolinone	٣١-١
	3-(methoxymethyl)-1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy}ethyl)piperidinium trifluoroacetate	٣٢-١
	3- (5-{2-[(2- methoxyethy1)(2-phenylethyl)amino]ethoxy}-lH-indol- 2-yl)- 2(lH)-quinolinone	٣٣-١
	3-(5-{[(3R)-1-benzylpiperidinyl]oxy}-lH-indol- 2- y 1)- 2(1H)- quinolinone	٣٤-١
	3-(5-{[(2S)-1-benzylpyrrolindinyl]methoxy }-lH-indol-2yl)- 2(lH)-quinolinone	٣٥-١
	3-{ 5-[(2S)-pyrrolidinylmethoxy]-lH-indol- 2- yl}- 2(1H)-quinolinone	٣٦-١
OMe	3-(5-methoxy-1H-indol-2-yl)-2(lH)-quinolinone	٣٧-١
OCH_2CH_2OMe	3-[5-(2-methoxyethoxy)-lH-indol- 2-yl]-2(lH)-quinolinone	٣٨-١
	3-[5-(2,3-dihydroxypropoxy)-lH- indol-2-yl]- 2(lH)-quinolinone	٣٩-١

	3-(5-{[(2S)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidinyl]methoxy}-1H - indo 1- 2- yl)- 2(1 H)-quinolinone	٤٠-١
	3-(5-{2-](2-methoxyethyl)(methyl)nitroryl]ethoxy}-1H - indo1- 2- yl)- 2(1 H)-quinolinone	٤١-١
	3-{ 5-[2-(4-methyl-3-oxo-1-piperazinyl)ethoxy]-lH-indol-2-yl}2(lH)-quinolinone	٤٢-١
	3-{ 5-[2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethoxy]1H - indo1- 2- yl}- 2(1H)-quinolinone	٤٣-١
	3-{5-[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethoxy]-1H - indo1- 2- yl}- 2(1 H)-quinolinone	٤٤-١
	3-{5-[2-(1-piperazinyl)ethoxy]-lH-indol-2- y1}- 2(1H)-quinolinone	٤٥-١
	3-(5-{2-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]ethoxy}-lH-indol- 2-yl)2(lH)-quinolinone	٤٦-١
	3-{5-[2-(4-g1ycoloyl-1-piperazinyl)ethoxy]-lH-indol-2-yl}2(lH)-quinolinone	٤٧-١
	2-oxo-2-[4-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy}ethyl)-1-piperazinyl]ethyl acetate	٤٨-١

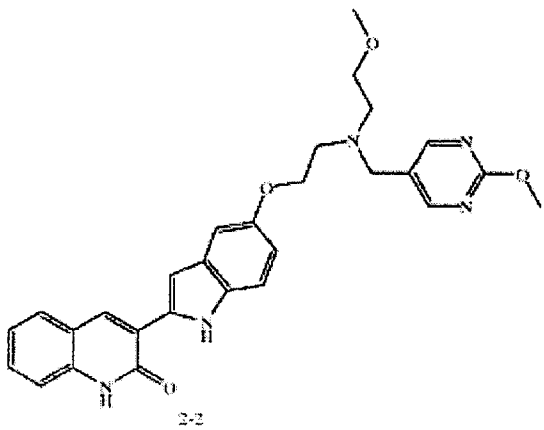
	3-{5-[2-(2-oxo-1 ,3-oxazolidin-3-yl)ethoxy]-lH-indol-2-yl}- 2(lH)-quinolinone	٤٩-١
	3-{ 5-[2-hydroxy-3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]-lH-indol- 2-yl}-2(lH)-quinolinone	٥٠-١
	3-{5-[2-hydroxy-3-(4-morpholinyl)propoxy]-lH-indol-2-yl}-2(lH)-quinolinone	٥١-١
OCH_2CO_2H	{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy}acetic acid	٥٢-١
OCH_2CN	{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy} acetonitrile	٥٣-١
OH	3-(5- hydroxy-lH-indol-2-yl)- 2(lH)-quinolinone	٥٤-١
H	3- (lH - indo1- 2- yl)- 2(1H)-quinolinone	٥٥-١

مخطط ٢





2-1



2-2

٣- (٥- {٢- [٢-(٢- ميثوكسي إثيل) أمين] إيثوكسي} -1H- إنـــدول -٢- يـــل) -٢- (1H)- كوينولين (٢-١)

3-(5-{2-](2-methoxyethyl)amino]ethoxyl}-lH-indol2-yl)-2(lH)-quinolinone (2-1)

أضيف ١٠٪ بلاديوم/ كربون (٨٤٠ مجم) إلى محلول (١٥٠ ملي لتر) مـــن ٣- (٥- {٢- [بنزيل - (٢- ميثوكسي إثيل) أمين] إيثوكسي} -1H- إنـــدول -٢- يـــل) ٢- (1H) كوينولين،

3-(5-{2-[Benzyl-(2-methoxyethyl)-amino]-ethoxy} –1H- indol-2-yl)-2(1H)-quinolinone

المركب (١-٢٧)، (٨٤٠ مجم، ١,٨ ملي جزئ جرامي) في خلات الإثيـــل (١٥٠ ملـــي لتر) وقلب الخليط الناتج تحت بالون من الهيدروجين لمـــدة ١٨ ســـاعة. أزيـــل الحفـــاز

بالترشيح وركز الرشيح حتى صلب أصفر الذي تم تنقيته بالكروماتوجرافية على عمود السليكا. التنقية بخلات الإثيل حتى ٢٥٪ NH3-EtOH/ خلات الإثيل أعطى ٣- (٥- {٢- [(٢- ميثوكسي إثيل) أمين] إيثوكسي} -1H- إندول -٢- يل) -٢ (1H) كوينولين (٢-١)

3-(5-{2- [(2-methoxyethyl)amino]ethoxyl}-lH-indol2-yl)-2(lH)-quinolinone (2-1)

في صورة صلب أصفر.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.05 (s, lH), 9.65 (br s, lH), 8.32 (s, lH), 7.67 (d, lH, J=8 Hz), 7.51 (t, lH, J=8 Hz), 7.34 (d, lH, J=8 Hz), 7.29 (t, lH, J=8 Hz), 7.24 (d, lH, J=8 Hz), 7.09 (s, lH), 6.96 (s, lH), 6.90 (dd, lH, J=8, 2 Hz), 4.15 (t, 2H, J=5 Hz), 3.55 (t, 2H, J=5 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.07 (t, 2H, J=5 Hz), 2.91 (t, 2H, J=5 Hz).

٣- [٥- (٢- {٢- ميثوكسي إثيل) [(٢- ميثوكسي -٥- بيريميدينيل) مثيل] أمين} إيثوكسي) -1H- إندول -٢- يل] -٢ (1H)- كوينولين (٢-٢)

3-[5 -(2-{ (2- methoxyethy1)[(2-methoxy - 5- pyridiny1) methyl] amino} ethoxy) -lH -indol-2-yl]-2(lH)quinolinone (2-2)

تم تقليب محلول من ٣- (٥- {٢- [٢-(٢- ميثوكسي إثيل) أمين] إيثوكسي} -1H- إندول -٢- يل) -٢- (1H)- كوينولين (٢-١)

3-(5-{2- [(2-methoxyethyl)amino]ethoxyl}-lH-indol2-yl)-2(lH)-quinolinone (2-1)

(١٥٠ مجم، ٠,٤ ملي جزئ جرامي)، ٢- ميثوكسي بيريميدين -٥- كربوكسالدهيد (١١٥٠ مجم، ٠,٨ ملي جزئ جرامي) وثالث أسيتوكسي بوروهيدريد الصوديوم (١٦٨ مجم، ٠,٨ ملي جزئ جرامي) في DCE (٢٥ ملي لتر) تحت الظروف المحيطة لمدة ١٨ ساعة. ركز خليط التفاعل، وقسم الراسب بين خلات الإثيل ومحلول بيكربونات صوديوم مشبعة. غسلت الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وجففت عبر كبريتات الماغنسيوم وركزت. تم تعليق الراسب في إثيل الإثير بمساعدة الموجات الصوتية ثم رشح وجفف بالهواء ليعطي ٣- [٥- (٢- {٢- ميثوكسي إثيل) [(٢- ميثوكسي -٥- بيريميدينيل) مثيل] أمين} إيثوكسي) -1H- إندول -٢- يل] -٢ (1H)- كوينولين (٢-٢)

3-[5 -(2-{ (2- methoxyethyl)[(2-methoxy - 5- pyridinyl) methyl] amino} ethoxy) -lH -indol-2-yl]-2(lH)quinolinone (2-2)

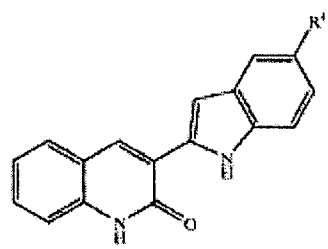
في صورة صلب أصفر.

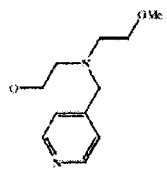
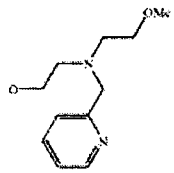
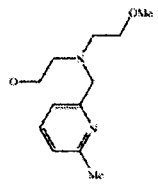
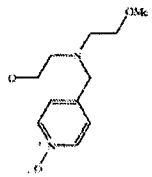
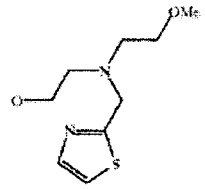
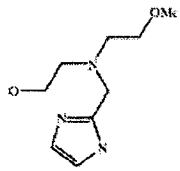
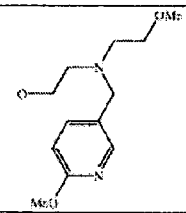
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.05 (s, lH), 9.60 (s, lH), 8.53 (s, 2H), 8.33 (s, lH), 7.68 (d, lH, J=8 Hz), 7.52 (t, lH, J=8 Hz), 7.34 (d, lH, J=8 Hz), 7.27 (t, lH, J=8 Hz), 7.22 (d, lH, J=8 Hz), 7.05 (s, lH), 6.96 (s, lH), 6 J=8,2 Hz), 4.13 (t, 2H, J=6 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, 3.34 (s, 3H), 3.01 (t, 2H, J=6 Hz), 2.84 (t, 2H, J=6 Hz).

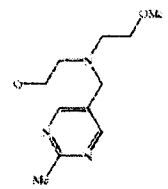
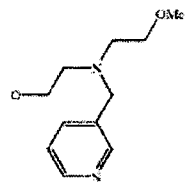
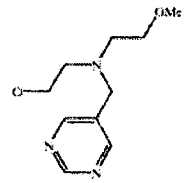
تم تحضير المركبات ٢-٣ حتى ٢-١٢ في جدول ٢ بالتعديلات البسيطة للبروتوكولات الموصوفة بأعلى. يكون طيف NMR المنتقى لكل من ٢-٣ و ٢-٤ كما يلي:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.05 (s, lH), 9.65 (s, lH), 8.54 (dd, lH, J=4,1 Hz), 8.33 (s, lH), 7.68 (d, lH, J=7 Hz), 7.52 (t, lH, J=8 Hz), 7.33 (m, 3 H), 7.28 (t,lH, J=7 Hz), 7.24 (d, lH, J=8 Hz), 7.03 (d, lH, J=2 Hz), 6.96 (d, lH, J=2 Hz), 6.85 (dd, lH, J=8, 2 Hz), 4.13 (t, 2H, J=6 Hz), 3.85 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, J=6 Hz), 3.33 (s, 3H), 3.03 (t, 2H, J=6 Hz), 2.86 (t, 2H, J=6 Hz). 2-4, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.05 (s,lH), 9.40 (br s, lH), 8.53 (d, lH, J=5 Hz), 8.32 (s, lH), 7.68 (d, lH, J=8 Hz), 7.64 (t, lH, J=7 Hz), 7.56 (d, lH, J=8 Hz), 7.51 (t, lH, J=8 Hz), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.14 (t, lH, J=7 Hz), 7.05 (s, lH), 6.95 (s,lH), 6.85 (d, lH, J=8 Hz), 4.14 (t, 2H, J=6 Hz), 3.99 (s, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6 Hz), 3.33 (s, 3H), 3.09 (t, 2H, J=6 Hz), 2.93 (t, 2H, J=6 Hz).

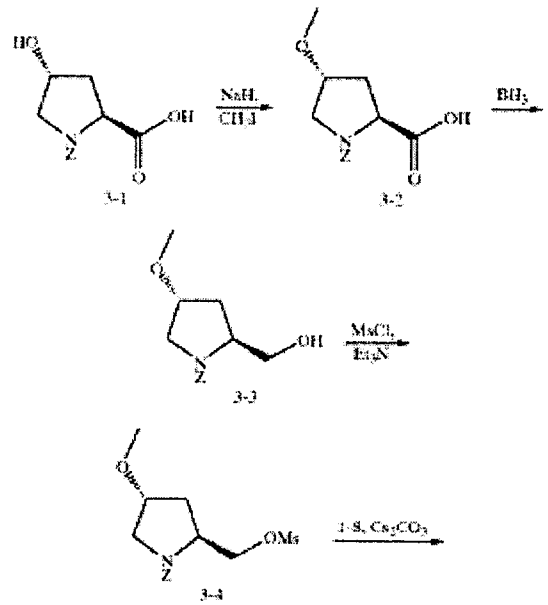
جدول ٢



رقم المركب	الإسم	R
٢-٣	3-(5 -{ 2-[(2- methoxyethy 1) (4- pyridin ylmethyl)amino] ethoxy}-lH-indol- 2-yl)- 2(lH)-quinolinone	
٢-٤	3-(5 -{2-[(2- methoxyethy 1) (2- pyridin ylmethyl)amino] ethoxy}-lH-indol- 2-yl)- 2(lH)-quinolinone	
٢-٥	3-[5-(2-{(2-methoxyethyl)[(6-methyl- 2- pyridinyl)methyl]amino}ethoxy)-lH-indo 1- 2- yl]- 2(1H)-quinolinone	
٢-٦	3-[5-(2-{ (2-methoxyethyl)[(1-oxido-4- pyridinyl)methyl] amino}ethoxy)-lHindo 1- 2- yl]- 2(1 H)-quinolinone	
٢-٧	3-(5 -{ 2-[(2- methoxyethy 1) (1,3 thiazo 1- 2ylmethyl)amino] ethoxy}-lH-indol-2- yl)2 (lH)-quinolinone	
٢-٨	3-(5 -{ 2-[(1H - imidazo 1- 2- ylmeth yl) (2methoxyethyl)amino] ethoxy}-lH-indol- 2yl)- 2(lH)-quinolinone	
٢-٩	3-[5-(2-{ (2-methoxyethyl)[(6-methoxy- 3pyridinyl)methyl]amino }ethoxy)-lHindo 1- 2- yl]- 2(1 H)-quinolinone	

	3-[5-(2-{ (2-methoxyethyl)[(2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]amino }ethoxy)-lH-indo 1- 2- yl]- 2(1 H)-quinolinone	١٠-٢
	3-(5 -{ 2-[(2- methoxyethy 1) (3- pyridin ylmethyl)amino }ethoxy-1H-indol- 2-yl)-2(lH)-quinolinone	١١-٢
	3-(5 -{ 2-[(2- methoxyethy 1) (5 - pyrimidin ylmethyl)amino] ethoxy }-lH-indol- 2-yl)2(lH)-quinolinone	١٢-٢

الرسم التخطيطي ٣



(4R ،2S) -١- [(بنزيل أوكسي) كربونيل] -٤- ميثوكسي -٢- حمض كربوكسيليك بيروليدين (٣-٢)

يضاف هيدريد الصوديوم (٥٤٣ مجم، ٢٢,٦ ملي جزئ جرامي، ٢ مكافئ) بعناية إلى محلول من (4R ،2S) -١- [(بنزيل أوكسي) كربونيل] -٤- هيدروكسي -٢- حمض كربوكسيليك بيروليدين (٣-١، ٣ جم، ١١,٣ ملي جزئ جراني، ١ مكافئ) في

رابع هيدروفيوران (١٠٠ ملي لتر) عند صفر°م، وتم تقليب الخلط الناتج لمدة ٢٠ دقيقة. ويضاف يوديد الميثان (٢,١١ ملي لتر، ٣٣,٩ ملي جزئ جرامي، ٣ مكافئ) وتتم تدفئة الخليط حتى ٢٣°م ويقلب لمدة ٢٠ ساعة. ثم خفف خليط التفاعل بمحلول بيكربونات صوديوم مشبعة ويغسل بخلات الإثيل (٢ × ١٠٠ ملي لتر). ثم يتم تحميض الطبقة المائية بمحلول HCl ١ عياري حتى أس هيدروجيني pH ٣ وتستخلص بخلات الإثيل (١٠٠ ملي لتر). ثم تخفف هذه الطبقة العضوية خلال سلفات الصوديوم وتركز لتعطي (4R ،2S) -١- [(بنزيل أوكسي) كربونيل] -٤- ميثوكسي -٢- حمض كربوكسيليك بيروليدين (٣-٢)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) major rotamer: δ 7.40-7.25 (br m, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.52 (t, lH, J=7.4 Hz), 4.00 (m, lH), 3.67 (dd, lH, J=11.4, 2.8 Hz), 3.57 (dd, lH, J=11.4, 4.6 Hz), 3.32 (s, 3H), 2.34 (m, 2H).

بنزيل (4R ،2S) -٢- (هيدروكسي مثيل) -٤- ميثوكسي -١- بيروليدين كربوكسيلات (٣-٣)

Benzyl (2S,4R)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxy-1- pyrrolidinecarboxylate (3-3)

يضاف محلول من معقد بوران- رابع هيدروفيوران في THF (١ مولاري، ٥٣ ملي لتر، ٥٣ ملي جزئ جرامي، ٣,٥ مكافئ) إلى محلول من (4R ،2S) -١- [(بنزيل أوكسي) كربونيل] -٤- ميثوكسي -٢- حمض بيروليدين طربوكسيلي (٣-٢، ٤,٢٣ جم، ١٥,١ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) في رابع هيدروفيوران (٢٠٠ ملي لتر) عند صفر°م. تم تدفئة الخليط الناتج حتى ٢٣°م ويقلب لمدة ساعة واحدة. ويتم إخماد البوران الزائد بعناية بالماء. ثم يقسم الخليط بين خليط ١: ١ من محلول كربونات صوديوم مشبعة ومحلول ملحي (٣٠٠ ملي لتر) وخلات الإثيل (٣٠٠ ملي لتر). وتجفف الطبقة العضوية عبر كبريتات الصوديوم وتركز بعد ذلك. وتم تنقية الراسب بكروماتوجرافي عمود الوميض (١٠٠٪ هكسان في البداية، تتدرج حتى ١٠٠٪ خلات الإثيل) ليعطي بنزيل (4R ،2S) -٢- (هيدروكسي مثيل) -٤- ميثوكسي -١- بيروليدين كربوكسيلات (٣-٣) في صورة زيت عديم اللون.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) major rotamer: δ 7.37-7.25 (br m, 5H), 5.18 (d, lH, J=12.4 Hz), 5.13 (d, lH, J=12.2 Hz), 4.51 (dd, lH, J=8.3,2.2 Hz), 3.86 (m, lH), 3.78 (dd, lH, J=11.7, 2.2 Hz), 3.72 (br d, lH, J=11.7 Hz), 3.61 (ddd, lH, J=9.8, 7.4, 60 2.2 Hz), 3.44 (dd, lH, J=12.2, 4.4 Hz), 3.30 (s, 3H), 2.18 (m, lH), 1.64 (m, lH).

بنزيل (2S، 4R) -٤- ميثوكسي -٢- {[(مثيل سلفونيل) أوكسي] مثيل} -١- بيروليدين كربوكسيلات (٣-٤)

Benzyl (2S,4R)-4-methoxy-2-{[(methy lsulfonyl) oxy] methyl}-l-pyrrolidinecarboxylate (3-4)

يضاف كلوريد ميثان سلفونيل (٠,١٧٥ ملي، ٢,٢٦ ملي جزئ جرامي، ١,٢ مكافئ) إلى محلول من بنزيل بنزيل (2S، 4R) -٢- (هيدروكسي مثيل) -٤- ميثوكسي -١- بيروليدين كربوكسيلات (٣-٣) ٠,٥ جم، ١,٨٨ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) وثالث إثيل الأمين (٠,٣٩٤ ملي، ٢,٨٣ ملي جزئ جرامي، ١,٥ مكافئ) في ثاني كلور الميثان (٣٠ مللي لتر) عند صفر°م. وتتم تدفئة الخليط الناتج حتى ٢٣°م ويقلب لمدة ساعة واحدة، وتم تقسيم خليط التفاعل بين محلول بيكربونات صوديوم مشبعة وثاني كلور ميثان (٢ × ٤٠ ملي لتر). وتجفف الطبقات العضوية المتحدة عبر سلفات الصوديوم وتركز. وتم تنقية الراسب بكروماتوجرافية عمود الوميض (١٠٠٪ هكسان في البداية، يتدرج حتى ١٠٠٪ من خلات الإثيل) ليعطي بنزيل بنزيل (2S، 4R) -٤- ميثوكسي -٢- {[(مثيل سلفونيل) أوكسي] مثيل} -١- بيروليدين كربوكسيلات (٣-٤)

Benzyl (2S,4R)-4-methoxy-2-{[(methy lsulfonyl) oxy] methyl}-l-pyrrolidinecarboxylate (3-4)

في صورة زيت أصفر فاتح.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) major rotamer: δ 7.37-7.25 (br m, 5H), 5.17 (d, 1H, J=11.8 Hz), 5.10 (d, lH, J=11.8 Hz), 4.65 (dd, lH, J=8.3, 3.8 Hz), 4.24 (br m, 2H), 3.95 (m, lH), 3.68 (br d, lH, J=12.0 Hz), 3.45 (dd, lH, J=12.0, 4.4 Hz), 3.30 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.39 (m, lH), 2.12 (m, lH).

رباعي بيوتيل ٥- (4R ،2S) -١- [(بنزيل أوكسي) كربونيل] -٤- ميثوكسي بيروليدينيل} ميثوكسي) -٢- (٢- كلور -٣- كيونولينيل) -1H- إندول -١- كربوكسيلات (٣-٥)

tert- Butyl 5-({(2S,4R)-1-[(benzyloxy)carbonyl]4-methoxyl pyrrolidiny1] methoxy)- 2-(2-chloro- 3 quinolinyl)-lH-indole-1-carboxylate (3-5)

تم تسخين خليط من بنزيل بنزيل (4R ،2S) -٤- ميثوكسي -٢- {[(مثيل سلفونيل) أوكسي] مثيل} -١- بيروليدين كربوكسيلات (٣-٤)

Benzyl (2S,4R)-4-methoxy-2-{[(methy lsulfonyl) oxy] methyl}-l-pyrrolidinecarboxylate (3-4)

٣٨٠ مجم، ١,١١ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ)، ٢- ب (٤٣٧ مجم، ١,١١ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) وكربونات السيزيوم (٤٣٣ مجم، ١,٣٣ ملي جزئ جرامي، ١,٢ مكافئ) في DMF (٥ ملي لتر) عند ٧٠°م لمدة ٣ ساعات. يقسم خليط التفاعل بين الماء وخلات الإثيل (٢ × ٥٠ ملي لتر). وتجفف الطبقات العضوية المتحدة عبر سلفات الصوديوم وتركز. وتتم تنقية الراسب بكروماتوجرافية عمود الوميض (١٠٠٪ هكسان، يتدرج حتى ٤٠٪ خلات الإثيل في الهكسان) ليعطي مركب رباعي بيوتيل ٥- (4R ،2S) -١- [(بنزيل أوكسي) كربونيل] -٤- ميثوكسي بيروليدينيل} ميثوكسي) -٢- (٢- كلور -٣- كوينولينيل) -1H- إندول -١- كربوكسيلات (٣-٥).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) major rotamer: δ 8.17 (m, 2H), 8.08 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.87 (br d, lH, J=8.6 Hz), 7.78 (t, lH, J=8.4 Hz) 7.61 (t, lH, J=8.4 Hz), 7.38-7.22 (br m, 5H), 7.10 (br s, lH), 6.94 (br m, lH), 6.56 (s, lH), 5.17 (br s, 2H), 4.35 (br m, 2H), 4.16 (br m, 2H), 3.60 (br m, 2H), 3.34 (s,3H), 2.88 (s, 3H), 2.32 (m, lH), 2.23 (m, lH).

رباعي بيوتيل ٢- (٢- كلور -٣- كوينولينيل) -٥- {[(4R ،2S) -٤- ميثوكسي بيروليدينيل] ميثوكسي} -1H- إندول -١- كربوكسيلات (٣-٦)

tert- Butyl 2-(2-chloro-3-quinolinyl)-5- }[(2S,4R)4 ethoxypyrrolidinyl] methoxy}-lH-indole-1- carboxylate (3-6)

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, lH), 8.23 (d, lH, J=9.3 Hz), 8.02 (br t, 2H, J=7.1 Hz), 7.86 (br t, lH, J=7.9 Hz), 7.70 (br t, lH, J=8.1 Hz), 7.25 (d, lH, J=2.4 Hz), 7.09 (dd, lH, J=9.0, 2.7),6.73 (s, lH), 4.45 (m, lH), 4.23 (br m, 3H), 3.51 (br d, lH, J=12.7 Hz), 3.41 (dd, lH, J=12.7, 3.4 Hz), 3.40 (s, 3H), 2.47 (m, lH), 2.06 (m, lH).

٣- (٥- {[٢- (2S، 4R) -٤- ميثوكسي بيروليدينيل] ميثوكسي} -1H- إندول -٢- يل) -٢- (1H)- كوينولينون (٣-٧)

3-(5 -{[(2S,4R)-4- methoxypyrrolidinyl] methoxy lH -indol-2-yl)-2(lH)-quinolinone (3-7)

يسخن محلول من رباعي رباعي بيوتيل ٢- (٢- كلور -٣- كوينولينيل) -٥- {[(2S، 4R) -٤- ميثوكسي بيروليدينيل] ميثوكسي} -1H- إندول -١- كربوكسيلات (٣-٦)

tert- Butyl 2-(2-chloro-3-quinolinyl)-5- }[(2S,4R)4 ethoxypyrrolidinyl] methoxy}-lH-indole-1- carboxylate (3-6)

(٣-٦، ٩٢ مجم، ٠,٠٥٧ ملي جزئ جرامي) في خليط ٨: ١ من حمض الخليك والماء (٥ ملي لتر) عند ٩٠°م لمدة ١,٥ ساعة. ويبرد خليط التفاعل ويركز، وتتم تنقية الراسب بكروماتوجرافية السائل عكسي- الطور (ماء H_2O /CH_3CN بنسبة وزن ٠,١٪ TFA) ليعطي ٣- (٥- {[٢- (2S، 4R) -٤- ميثوكسي بيروليدينيل] ميثوكسي} -1H- إندول -٢- يل) -٢- (1H)- كوينولينون (٣-٧)

3-(5 -{[(2S,4R)-4- methoxypyrrolidinyl] methoxy lH -indol-2-yl)-2(lH)-quinolinone (3-7)

في صورة صلب أصفر.

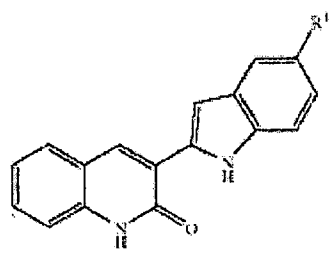
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, lH), 7.75 (d, lH, J=7.8 Hz), 7.53 (br t, lH, J=7.8 Hz), 7.38 (d, lH, J=8.9 Hz), 7.38 (d, lH, J=8.1 Hz), 7.29 (br t, lH, J=7.3 Hz),

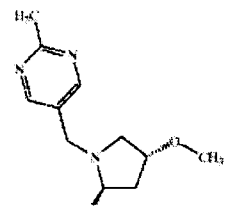
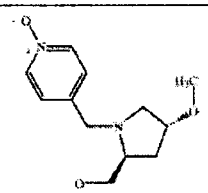
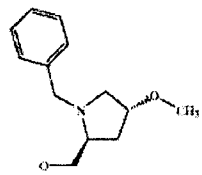
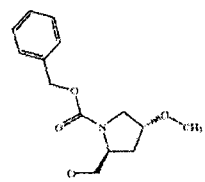
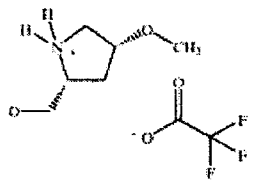
7.19 (s, lH), 7.17 (d, lH, J=2.4 Hz), 6.89 (dd, lH, J=8.8, 2.4 Hz), 4.39 (dd, lH, J=10.2,2.8 Hz), 4.25 (m, lH), 4.20 (m, lH), 4.14 (m, lH), 3.49 (dd, lH, J=13.9,6.9 Hz), 3.41 (dd, lH, J=12.6, 3.6 Hz), 3.39 (s, 3H), 2.45 (br dd, lH, J=13.9,6.5 Hz), 2.05 (m, lH).

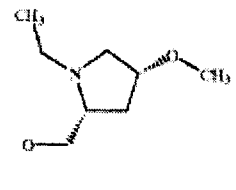
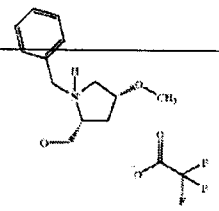
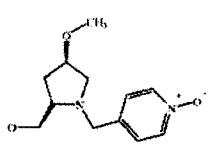
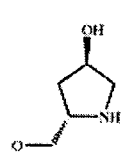
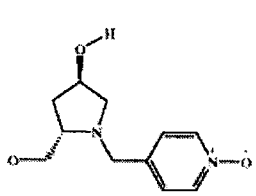
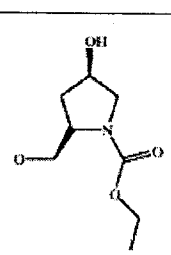
تحضر المركبات ٣-٨ حتى ٣-٢١ في جدول ٣ بأسفل بالتعديل البسيط للبروتوكولات الموصوفة بأعلى. بالنسبة للأمثلة ٣-١٣ حتى ٣-١٥، تم إستخدام (2S، 4R) -١-[(بنزيلوكسي) كربونيل] -٤- هيدروكسي -٢- بيروليدين حمض كربوكسيلي في صورة مادة أولية. وللأمثلة ٣-١٧ حتى ٣-١٩، يتم إستخدام TBSCl في مكان يوديد الميثان في الخطوة الأولى للتتابع الموصوف في الرسم التخطيطي ٣. للأمثلة ٣-٢٠ و ٣-٢١، يتم إستخدام ١- (ثلاثي بيوتوكسي كربونيل) -٤- حمض بيبريدين كربوكسيلي و ١-(رباعي بيوتوكسي كربونيل) -٣- حمض بيبريدين كربوكسيلي كمادة أولية، على الترتيب. يكون طيف الرنين النووي المغناطيسي المختار لكل من ٣-٨ و ٣-٩ كما يلي:

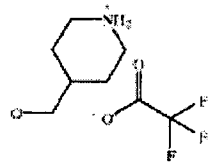
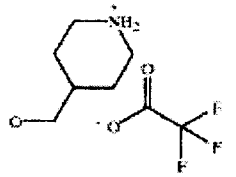
3-8, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.1 (s, lH), 9.27 (br s, lH), 8.62 (s, 2H), 8.32 (s, lH), 7.68 (d, lH, J=8 Hz), 7.51 (t, lH, J=8 Hz), 7.34 (d, lH, J=8 Hz), 7.29 (t, lH, J=7 Hz), 7.19 (d, lH, J=8 Hz), 7.07 (d, lH, J=2 Hz), 6.96 (br s, lH), 6.87 (dd, lH, J=8, 2 Hz), 4.25 (d, lH, J=14 Hz), 4.05 (m, 2H), 3.94 (m, lH), 3.58 (d, lH, J=14 Hz), 3.36-3.22 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.38 (m, lH), 2.12 (m, lH), 1.96 (m, lH). 3-9, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.2 (s, lH), 11.4 (s, lH), 8.51 (s, lH), 8.13 (d, 2H, J=7 Hz), 7.72 (d, lH, J=7 Hz), 7.51 (t, lH, J=8 Hz), 7.42-7.32 (m, 4 H), 7.24 (t, lH, J=8 Hz), 7.20 (s, lH), 7.05 (s, lH), 6.74 (dd, lH, J=8,2 Hz), 4.13 (d, lH, J=14 Hz), 4.04 (m, lH), 3.91 (m, 2H), 3.54 (d, lH, J=14 Hz), 3.20 (s, 3H), 3.20-3.13 (2H), 2.31 (m, lH), 2.01 (m, lH), 1.86 (m, lH).

جدول ٣

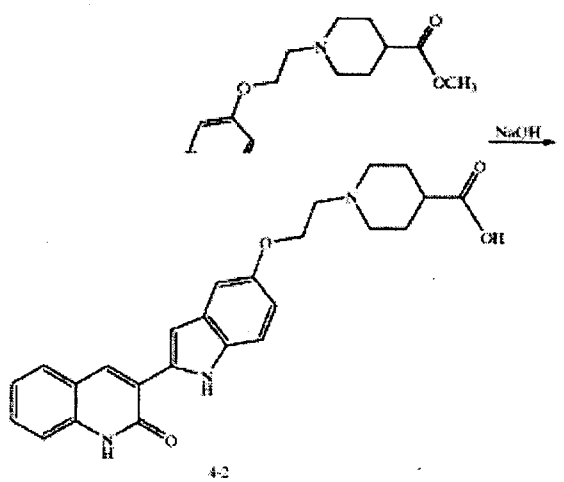


رقم المركب	الإسم	R
٨-٣	3-[5-({(2S,4R)-4-methoxy-1-[(2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]pyrrolidinyl {methoxy)-lH-indol-2-yl]-2(lH)-quinolinone	
٩-٣	3-[5-({(2S,4R)-4-methoxy-1-[(1-oxido-4-pyridinyl)methyl]pyrrolidinyl} methoxy)-1 H - indol- 2- y1]-2(1H)-quinolinone	
١٠-٣	3-(s-{[(2S,4R)-1-benzyl-4-methoxypyrrolidinyl]methoxy}-lH-indol-2- y1)- 2(1H)-quinolinone	
١١-٣	Benzyl (2S,4R)-4-methoxy- 2-({[2-(2-oxo1,2-dih ydro- 3-quinoliny1)-1H- indol-5yl]oxy}methyl)-l-pyrrolidinecarboxylate	
١٢-٣	3-(5-{[(2S,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidinyl]methoxy}-lH-indol- 2-yl)- 2(lH)-quinolinone	
١٣-٣	(2R,4R)-4-methoxy- 2-({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy} methyl)pyrrolidinium trifluoroacetate	

	3-(5-{[(2R,4R)-1-ethyl-4methoxy pyrrolidinyl]methoxy}-lH-indol 2- y1)-2(1H)-quinolinone	١٤-٣
	(2R,4R)-1- benzyl-4-methoxy-2-({[2-(2-oxo-1,2-dihidro 3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy} methyl)pyrrolidinium trifluoroacetate	١٥-٣
	3-[5-{[(2R,4R)-4- methoxy-1-[(1-oxido-4-pyridinyl)methyl] pyrrolidinyl} methoxy)-1H-indol-2-yl] 2(1H)-quinolinone	١٦-٣
	3-(5-{[(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidinyl] methoxy}-1H-indol-2-yl)- 2(1H)-quinolinone	١٧-٣
	3-[5-{[(2R,4R)-4- methoxy-1-[(1-oxido-4-pyridinyl)methyl] pyrrolidinyl} methoxy)-1H-indol-2-yl] 2(1H)-quinolinone	١٨-٣
	benzyl(2R,4R)-4- hydroxy- 2-({[2-(2-oxo1 ,2-dih ydro- 3-quino liny 1)-1 H - indol- 5yl]oxy}methyl)-l-pyrrolidinecarboxylate	١٩-٣

	3-({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy}methyl)piperidinium trifluoroacetate	٢٠-٣
	4-({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy}methyl)piperidium trifluoroacetate	٢١-٣

مخطط ٤



4-2

١-(٢- {[٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -١- هيدروجين- إندول -٥- يل] أوكسي} إثيل) -٤- بيبريدين حمض كربوكسيليك إثيل إستر (٤-١)

1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH - indol - 5-yl]oxy}ethyl)-4-piperidinecarboxylic acid ethyl ester (4-1)

تم تخليق المركب ٤-٢ بالبروتوكول الموصوف في الرسم التخطيطي ١ بأعلى.

١-(٢- {[٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -١- هيدروجين- إندول -٥- يل] أوكسي} إثيل) -٤- بيبريدين حمض كربوكسيليك (٤-٢)

1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH - indol - 5-yl]oxy}ethyl)-4-piperidinecarboxylic acid (4-2)

يذاب ١-(٢- {[٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -١- هيدروجين- إندول -٥- يل] أوكسي} إثيل) -٤- بيبريدين حمض كربوكسيليك إثيل إستر

(٤-١، ١٣٨ مجم، ٠,٣٠ مللي جزئ جرامي، ١ مكافئ) في MeOH (٢٠ ملي لتر). يضاف هيدروكسيد صوديوم ١ عياري (٦ ملي لتر، ٢٠ مكافئ) ويدفء المحلول عند ٥٠°م لمدة ٥ ساعات. ويركز التفاعل، ويتم تعليق الراسب في ٤ ملي لتر من الماء. ثم يعادل هذا المعلق بحمض هيدروكلوريك ١ عياري ليعطي ١-(٢- {[٢- (٢- أوكسو - ١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولينيل) -١- هيدروجين- إندول -٥- يل] أوكسي} إثيل) -٤- بيبريدين حمض كربوكسيليك (٤-٢)

1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH - indol - 5-yl]oxy}ethyl)-4-piperidinecarboxylic acid (4-2)

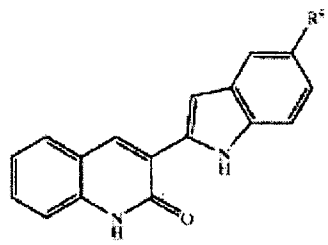
في صورة صلب أصفر.

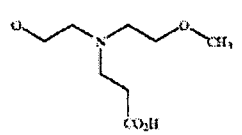
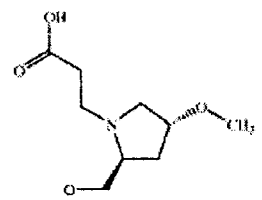
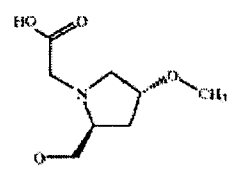
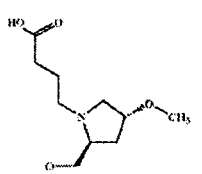
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, lH), 20 7.74 (d, lH, J=8 Hz), 7.53 (t, lH, J=8 Hz), 7.38 (m, 2H), 7.28 (t, lH, J=8 Hz), 7.19 (s, lH), 7.16 (s, lH), 6.88 (dd, lH, J=9, 2 Hz), 4.34 (t, 2H, J=5 Hz), 3.53 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.42 (m, lH), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 2H).

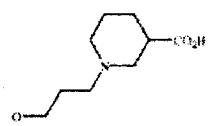
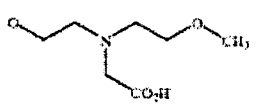
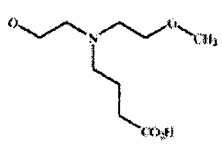
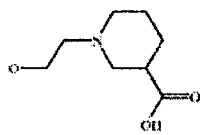
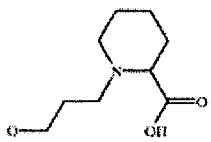
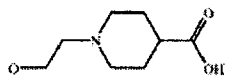
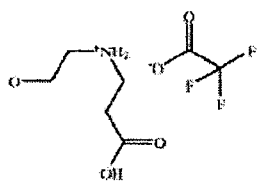
ويتم تصنيع المركبات ٤-٣ حتى ٤-١٦ في جدول ٤ بأسفل عن طريق تعديلات بسيطة في ظروف التحلل المائي الموصوف بأعلى. ويتم تحضير المواد السابقة المناظرة للإستر بالألكلة الكيميائية بشكل مشابه للموصوف في المخططات ١ و ٣.

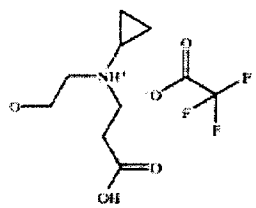
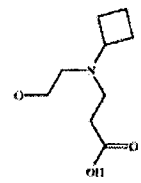
4-3, ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, lH), 7.74 (d, lH, J=8 Hz), 7.52 (t, lH, J=7 Hz), 7.34 (d, lH, J=8 Hz), 7.28 (t, lH, J=7 Hz), 7.18 (br s, lH), 6.92 (d, lH, J=8 Hz), 4.36 (t, (t, 2H, J=5 Hz), 3.74 (t, 2H, J=5 Hz), 3.62 (t, 2H, J=5 Hz), 3.45 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.61 (t, 2H, J=5 Hz). 4-4, lH NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.1 (s, lH), 11.5 (s, lH), 8.50 (s, lH), 7.73 (d, lH, J=8 Hz), 7.51 (t, lH, J=8 Hz), 7.42 (d, lH, J=8 Hz), 7.37 (d,lH, J=8 Hz), 7.25 (t, lH, J=8 Hz), 7.21 (s, lH), 7.05 (s, lH), 6.76 (dd, lH,J=8,2 Hz), 4.02 (m, 2H), 3.15-2.75 (m, 4H), 2.4-1.5 (m, 9H).

جدول ٤

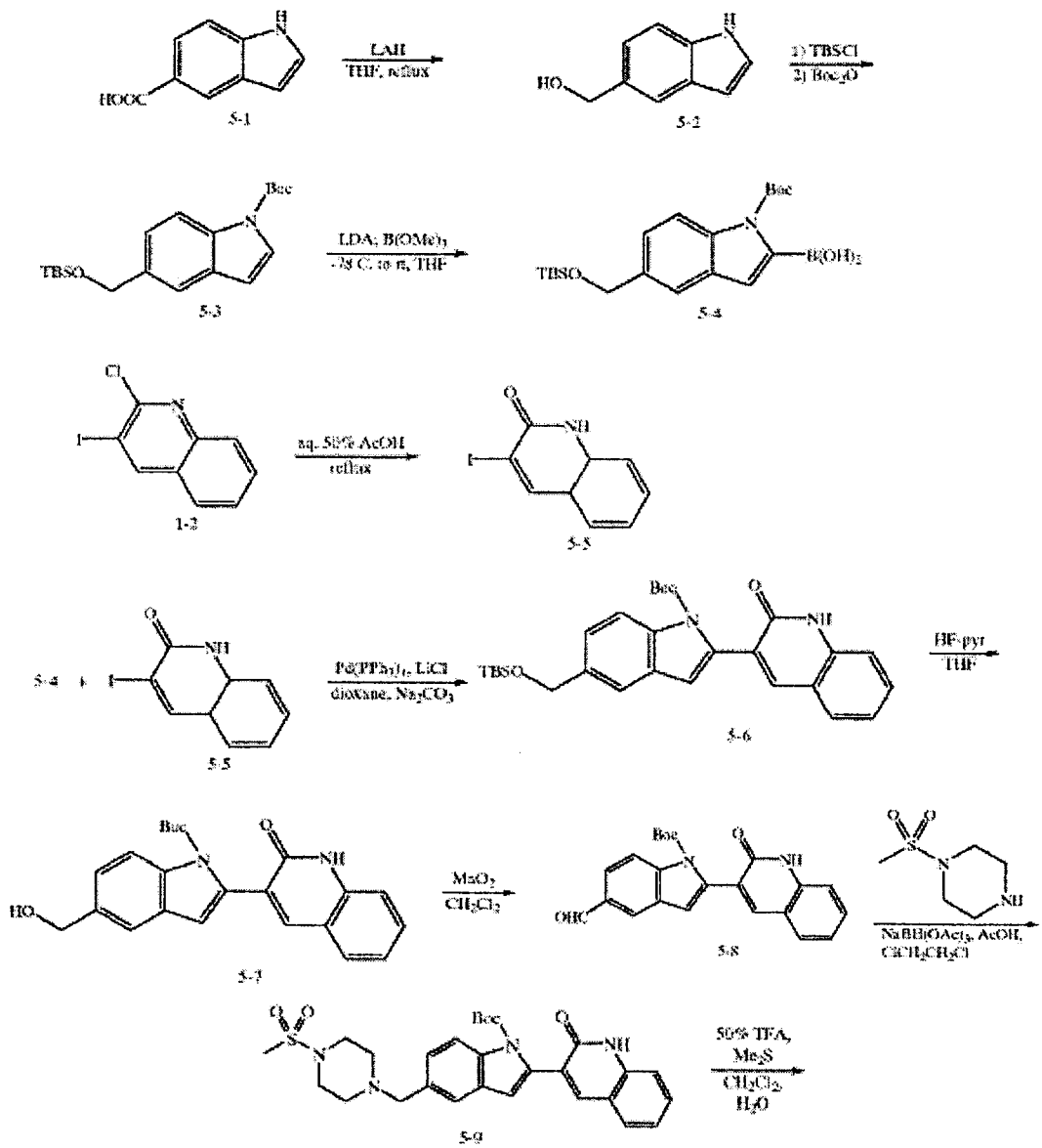


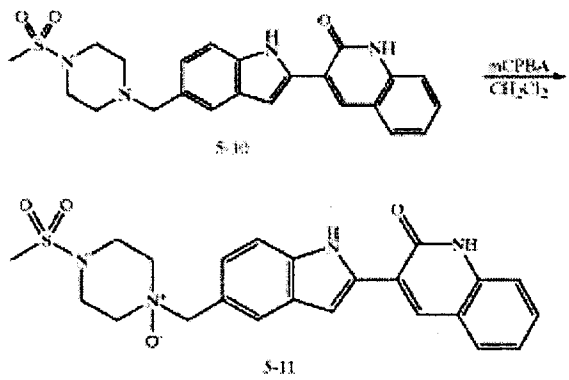
رقم المركب	الإسم	R
٣-٤	N-(2-methoxyethyl)-N-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy}ethyl)-beta-alanine	
٤-٤	1-(3-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy}propyl)-4-piperidinecarboxylic acid	
٥-٤	3-[(2S,4R)-4-methoxy- 2-({[2-(2-oxo-1 ,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5 y1] oxy} methyl) pyrrolidiny1 Jpropanoic acid	
٦-٤	[(2S,4R)-4-methoxy-2-({[2-(2-oxo-1 ,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy}methyl)pyrrolidinyl]acetic acid	
٧-٤	4-[(2S,4R)-4-methoxy-2-({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5}methyl)pyrrolidinyl]butanoic acid	

	1-(3-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy}propyl)-3-piperidinecarboxylic acid	٨-٤
	[(2-methoxyethyl)(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5- yl] oxy}ethyl)amino] acetic acid	٩-٤
	4-[(2-methoxyethyl)(2-{[2-(2-oxo-1 ,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH- indol-5-yl]oxy}ethyl)amino] butanoic acid	١٠-٤
	1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3quinolinyl)-lH-indol-5-yl] oxy}ethyl)-3-piperidinecarboxylic acid	١١-٤
	1-(3-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy}propyl)- 2-piperidinecarboxylic acid	١٢-٤
	1-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy}ethyl)-4-piperidinecarboxylic acid	١٣-٤
	2-carboxy-N-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy}ethyl) etha-naminium trifluoroacetate	١٤-٤

	N-(2-carboxyethyl)- N-(2-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]oxy}ethyl)cyclopropanaminium trifluoroacetate	١٥-٤
	N-cyclobutyl- N-(2-{[2-(2-oxo-1,2dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5yl]oxy}ethyl)-beta-alanine	١٦-٤

الرسم التخطيطي ٥





(١- هيدروجين - إندول -٥- يل)- ميثانول (٥-٢)

(1H-Indol-5-yl)-methanol (5-2)

يضاف إلى محلول مقلب ميكانيكياً من ١- هيدروجين - إندول -٥- حمض كربوكسيليك (٥-١، ٢٠,٠١ جم، ١٢٤ ملي جزئ جرامي) في رابع هيدروفيوران (THF) (٥٠٠ ملي لتر) عند درجة الحرارة المحيطة ببطء محلول من LAH ١ مولار (1M) في الطولوين (١٨٦ ملي لتر، ١٨٦ ملي جزئ جرامي، ١,٥ مكافئ). ويسخن خليط التفاعل بالإرتجاع لمدة ساعة واحدة، ويبرد فجائياً بالثلج، ويقسم بين خلات الإثيل وبيكربونات صوديوم مائية مشبعة $NaHCO_3$. وتغسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتفصل، وتجفف على كبريتات ماغنسيوم ($MgSO_4$) وتركز في الفراغ. ويتصلب المنتج الخام عند بقاؤه تحت ضغط مختزل. تم تعليق الصلب الخام في الهكسان (٢٠٠ ملي لتر) وخلات الإثيل (١٠ ملي لتر)، ويقلب طوال الليل، ويجمع بالترشيح ويجفف بالهواء ليعطي المنتج المرغوب في صورة صلب بني فاتح.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (br s, lH), 7.62 (s, lH), 7.36 (d, lH, J=8.4 Hz), 7.23 (d, lH,J=8.4 Hz), 7.20 (s, lH), 6.54 (s, lH), 4.75 (s, 2H), 1.68 (s, lH).

٥- (رباعي بيوتيل- ثاني مثيل- سيلانيل أوكسي مثيل)- إندول -١- حمض كربوكسيليك ثلاثي بيوتيل إستر (٥-٣)

5-(tert- Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (5-3)

تم معالجة محلول مقلب من (١- هيدروجين - إندول -٥- يل)- ميثانول (lH-Indol-5-yl)-methanol (5-2) (٥-٢، ١٦,٥ جم، ١١٢,١ ملي جزئ جرامي) في ثاني كلور الميثان dichloromethane (٣٠٠ ملي لتر) عند درجة الحرارة المحيطة بثاني أيزوبروبيل إثيل أمين diisopropyl ethylamine (٣٩ ملي لتر، ٢٢٤,٢ ملي جزئ جرامي، ٢ مكافئ)، كلوريد ثلاثي- بيوتيل ثاني مثيل سيليل tertbutyldimethylsilyl chloride (١٨,٦ جم، ١٢٣,٣ ملي جزئ جرامي، ١,١٠ مكافئ) و ٤- (N، N- ثاني مثيل أمين) بيريدين 4-(N,N-dimethylamino) pyridine (١,٣٧ جم، ١١,٢ ملي جزئ جرامي، ١,٠ مكافئ) يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة، يركز في الفراغ، ويقسم بين خلات الإثيل ethyl acetate وحمض هيدروكلوريك -٠,٥ عياري 0.5N-HCl، وتغسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، تفصل، تجفف على كبريتات ماغنسيوم ($MgSO_4$)، تركز في الفراغ لتعطي سيليل إثيل silylether خام في صورة صلب بني فاتح. ويذاب المنتج الخام وثاني- رباعي- بيوتيل ثاني كربونات (٢٦,٩ جم، ١٢٣,٣ ملي جزئ جرامي) في ثاني كلور الميثان (٣٠٠ ملي لتر) ويقلب عند درجة الحرارة المحيطة في وجود (N، N- ثاني مثيل أمين) بيريدين 4-(N,N-dimethylamino) (١,٣٧ جم، ١١,٢ ملي جزئ جرامي) لمدة ساعتين. ويركز خليط التفاعل في الفراغ، ويقسم بين خلات الإثيل ethyl acetate وحمض هيدروكلوريك -٠,٥ عياري 0.5N-HCl. وتغسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتفصل، وتجفف كبريتات ماغنسيوم ($MgSO_4$) وتركز في الفراغ لتعطي الزيت الخام. كروماتوجرافية (SiO_2، ١٠٪ خلات الإثيل في الهكسان) أعطت ٥- (ثلاثي بيوتيل- ثاني مثيل- سيلانيل أوكسي مثيل) - إندول -١- حمض كربوكسيليك ثلاثي بيوتيل إستر (٥-٣)

5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (5-3)

كصلب أبيض.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, lH, J=8.0 Hz), 7.47 (d, lH, J=3.2 Hz), 7.41 (s, lH), 7.15 (d, lH, J=7.7 Hz), 6.44 (d, lH, J=3.6 Hz), 4.72 (s, 2H), 1.56 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

٥- (رباعي بيوتيل- ثاني مثيل- سيلانيل أوكسي مثيل)- إندول -١- رباعي بيوتيل أوكسي كربونيل إندول -٢- حمض بورونيك (٥-٤)

5-(tert- Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (5-4)

إلى محلول مقلب من (رباعي بيوتيل- ثاني مثيل- سيلانيل أوكسي مثيل)- إندول -١- حمض كربوكسيليك رباعي بيوتيل إستر (٥-٣، ٣٨,٦ جم، ١٠٦,٧ ملي جزئ جرامي) في رابع هيدروفيوران THF (٤٠٠ ملي لتر) ثم ببطء إضافة عند -٧٨°م محلول من ثاني أيزوبروبيل أميد الليثيوم في رابع هيدروفيوران 2M، ٨٠,١ ملي لتر، ١٦٠,١ ملي جزئ، ١,٥ مكافئ). ويقلب خليط التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعة واحدة، ويعالج برابع مثيل البورات، وتتم التدفئة حتى درجة الحرارة المحيطة ويقسم بين خلات الإثيل ethyl acetate وحمض هيدروكلوريك -٠,٥ عياري 0.5N-HCl. وتغسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتفصل، وتجفف كبريتات ماغنسيوم ($MgSO_4$) وتركز في الفراغ لتعطي الصلب الخام. ويسخن المنتج الخام مع الهكسان متبوعاً بالترشيح والتجفيف بالهواء يعطي حمض البورونيك المرغوب (٥-٤) في صورة مسحوق أبيض.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, lH, J=6.8 Hz), 7.54 (s, lH), 7.47 (s, lH), 7.32 (d, lH, J=6.8 Hz), 7.10 (s, lH), 4.82 (s, 2H), 1.74 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

٣- يوديد -١- هيدروجين - كوينولين -٢- ون (٥-٥)

3-Iodo-1H-quinolin-2-one (5-5)

تم وزن ٢- كلور -٣- يوديد كوينولين 2-chloro-3-iodoquinoline (١-٢، ٢٠ جم) داخل دورق ٢٥٠ ملي لتر وعلق في حمض خليك acetic acid مائي ٥٠٪ (١٢٥

ملي لتر). سخن الخليط حتى ١٠٠°م وسمح له بالإرتداد لمدة ١٦ ساعة حتى إكتمال تحليل TLC لخليط التفاعل الخام. سمح للخليط بالتبريد حتى درجة الحرارة المحيطة متبوعاً بالتخفيف بالماء ٢٠٠ ملي لتر. وتم عزل معلق الناتج المطلوب الناتج بالترشيح المفرغ متبوعاً بالغسل بالماء (٥٠ ملي لتر). ويزال الماء وبقايا حمض الخليك تحت التفريغ لمدة ٥ ساعات ليعطي الكوينولينون quinolinone المرغوب في صورة مسحوق أسمر ضارب إلى الصفرة (٥-٥).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.13 (br s, lH), 8.71 (s, lH), 7.65 (d, lH, J=7.5 Hz), 7.54 (m, lH), 7.31 (d, lH, J=8.0 Hz), 7.20 (m, lH).

٥- هيدروكسي مثيل -٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو- كوينولين -٣- يل)- إندول -١- حمض كربوكسيليك ثلاثي بيوتيل إستر (٥-٧)

5 - H ydroxymethy 1- 2-(2-oxo-1 ,2-dihydro-quinolin - 3yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (5-7)

ينزع غاز من خليط مقلب من أيوديد كوينولينون iodoquinolinone (٥-٥، ١٠ جم، ٣٦,٩ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ)، حمض البورونيك boronic acid (٤-٥، ٧,٥ جم، ١٨,٤٥ كلي جزئ جرامي، ٠,٥ مكافئ)، مكرر رباعي (ثالث فنيل فوسفين triphenylphosphine) البلاديوم palladium (١,٧١ جم، ١,٤٨ ملي جزئ جرامي، ٠,٠٤ مكافئ) وكلوريد الليثيوم lithium chloride (٤,٦٩ جم، ١١٠,٧ ملي جزئ جرامي، ٣ مكافئ) ثاني أوكسان dioxane / 2M من كربونات صوديوم مائية aqueous Na_2CO_3 وسخن حتى ٨٠°م حتى لا يظهر حمض البورونيك عن طريق كروماتوجرافية الطبقة الرقيقة. أضيف كمية أخرى من حمض البورونيك (٠,٢ مكافئ) إلى خليط التفاعل حتى يستهلك كل يوديد كوينولينون iodoquinolinone (٥-٥) بالكامل (١,٥ مكافئ من حمض البورونيك boronic acid، ٥-٤، كلية). ويقسم خليط التفاعل بين خلات الإثيل وبيكربونات صوديوم مائية مشبعة. وتغسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتفصل، وتجفف على كبريتات ماغنسيوم ($MgSO_4$) وتركز في الفراغ. ويذاب الزيت الخام (٥-٦) في رابع هيدروفيوران THF (١٠٠ ملي لتر). وتنقل إلى زجاجة PEG، ويعالج عند

صفر°م بواسطة HF- بيريدين pyridine (١٥ ملي لتر) ويقلب لمدة ساعة واحدة عند درجة الحرارة المحيطة. ويقسم خليط التفاعل بين خلات الإثيل وبيكربونات صوديوم مائية مشبعة. وتغسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتفصل، وتجفف (كبريتات ماغنسيوم) وتركز في الفراغ. ويسحق الصلب الخام مع خلات الإثيل والهكسان، ويجمع الترشيح ويجفف بالهواء ليعطي المنتج المرغوب (٥-٧) في صورة صلب أصفر فاتح.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.1 (s, lH), 8.07 (s, lH), 8.03 (d, lH,J=8.5 Hz), 7.74 (d, lH, J=7.5 Hz), 7.55 (s, lH), 7.52 (t, lH, J=7.5 Hz), 7.35 (d, H, J=8.5 Hz), 7.30 (d, lH, J=7.5 Hz), 7.22 (t, lH, J=7.5 Hz), 6.77 (s, lH), 5.21 (t, lH, J=5.5 Hz), 4.60 (d, 2H, J=5.5 Hz), 1.35 (s, 9H).

٥- فورميل -٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو- كوينولين -٣- يل) إندول -١- رباعي بيوتيل إستر حمض الكربوكسيليك (٥-٨)

5-Formyl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (5-8)

تم وزن MnO_2 منشط من قبل (٣٤,٥ جم، ١٥ مكافئ) والكحول alcohol (٥-٧، ١٠,٣٢ جم، ١ مكافئ) داخل دورق سعته ١ لتر وتم تعليقه في ثاني كلور ميثان جاف dry dichloromethane (٥٠٠ ملي لتر). سخن خليط التفاعل حتى ٤٥°م وإكتمل بكروماتوجرافية الطبقة الرقيقة بعد ساعة واحدة. وسمح للخليط بالتبريد حتى درجة الحرارة وأزيل أكسيد (أكاسيد) المنجنيز بالترشيح التفريغي. وتم سحق الوسادة الناتجة من الأكاسيد على المرشح مع THF ساخن ورشح المذيب خلاله تحت التفريغ لإزالة أي منتج من الأكاسيد. وركز الرشيح الناتج في الفراغ ليعطي الألدهيد الخام في صورة صلب أصفر. وسحق الصلب مع الميثانول (١٠ ملي لتر) وخلات الإثيل (١٥ ملي لتر) متبوعاً بالترشيح التفريغي لعزل المنتج الخام. وجفف الألدهيد الأصفر- الفاتح تحت التفريغ (٥-٨).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12.15 (s, lH), 10.08 (s, lH), 8.26 (d, lH, 1=1.5 Hz), 8.24 (d, lH, 1=8.5 Hz), 8.15 (s, lH), 7.90 (dd, lH, 1=8.5, 1.5 Hz), 7.77 (d, lH, 1=7.5 Hz), 7.55 (m, lH), 7.37 (d, lH, 1=8.5 Hz), 7.24 (m, lH), 7.01 (s, lH).

٥- (٤- ميثان سلفونيل بيبرازين -١- يل مثيل) -٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو -٣- كوينولين -٣- يل) إندول -١- رباعي بيوتيل إستر حمض كربوكسيليك (٥-٩)

5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-2-(2oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (5-9)

إلى محلول مقلب من الألدهيد aldehyde (٥-٨، ٢,٠١ جم، ٥,١٥ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) وملح حمض الخليك N- ميثان سلفونيل بيبرازين N-methanesulfonylpiperazine acetic acid salt (٤,٦٢ جم، ٢٠,٦ ملي جزئ جرامي، ٤ مكافئ) في ثاني كلور الإيثان dichloroethane (٤٠٠ ملي لتر) عند درجة حرارة المحيطة حمض الخليك acetic acid (١,٢ ملي لتر). وتتم معالجة خليط التفاعل بثالث أسيتوكسي بوروهيدريد الصوديوم sodium triacetoxyborohydride ويقلب لمدة ٣ ساعات. ويوقف التفاعل عند ٧٦٪ من التحويل ويعالج بكبريتات الماغنسيوم و ١ جم أخرى من الهيدريد hydride. بعد التقليب الإضافي لمدة ساعة واحدة يكتمل التفاعل. ويقسم خليط التفاعل بين خلات الإثيل وبيكربونات صوديوم مائية مشبعة. ويعاد غسل الطبقة العضوية مرة واحدة بواسطة بيكربونات صوديوم مائية مشبعة ثم محلول ملحي، وتفصل، وتجفف عبر كبريتات الصوديوم، وتركز في الفراغ. ويذاب الصلب الخام في ثاني مثيل فورماميد ويعالج بواسطة كربون منشط. ويركز المحلول المرشح سيليت حتى يصبح شراباً الذي تم سحقه بسرعة مع الميثانول (١٠٠ ملي لتر). ويجمع الصلب الناتج بالترشيح، ويعاد ذوبانه في ثاني مثيل فورماميد dimethylformamide، ويركز ليصبح شراباً، ويسحق مع الميثانول methanol (١٠٠ ملي لتر)، ويجمع بالترشيح ويجفف في الفراغ ليعطي ٥- (٤- ميثان سلفونيل- بيبرازين -١- يل مثيل) -٢- (أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو كوينولين -٣- يل) إندول -١- ثلاثي بيوتيل إستر حمض كربوكسيليك (٥-٩) في صورة مسحوق أبيض.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, lH), 8.06 (s, lH), 8.04 (d, lH, 1=8.5 Hz), 7.74 (d, lH, 1=8.0 Hz), 7.55 (s, lH), 7.53 (dt, lH, 1=8.0,1.5 Hz), 7.35 (d, lH, 1=8.5 Hz), 7.30 (dd, 5 lH,1=8.5, l.5Hz), 7.22 (t, lH, 1=7.5 Hz), 6.76 (s, lH), 3.62 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 1.35 (s, 9H).

٣- [٥- (٤- ميثان سلفونيل- بيبرازين -١- يل مثيل) -1H- إنـدول -٢- يـل] -1H- كوينولين -٢- ون (٥-١٠)

3-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-lHindol-2-yl]-lH-quinolin-2-one (5-10)

تم تقليب خليط من ٥- (٤- ميثان سلفونيل بيبرازين -١- يل مثيل) -٢- (٢- أوكسو -١، ٢- ثاني هيدرو - كوينولين -٣- يل) إندول -١- رباعي بيوتيـل إسـتر حمض كربوكسيليك (٥-٩، ١,٠٢ جم، ١,٨٦٣ ملي جزئ جرامي)، ثاني مثيـل سـلفيد (١,٢ ملي لتر)، الماء (٠,٦ ملي لتر) و TFA (٤٠ ملي لتر) في ثاني كلورو ميثان (٤٠ ملي لتر) لمدة ١,٥ ساعة. ركز خليط التفاعل في الفراغ، ويقسم بـين خـلات الإثيـل وبيكروبونات صوديوم مائية مشبعة. وتغسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتفـصل، وتجفف (كبريتات الصوديوم) وتركز في الفـراغ. تـم تنقيـة الـصلب الخـام النـاتج بكروماتوجرافية السائل الطور العكسي (محتوى الماء/ CH_3CN مع وجود ٠,١٪ TFA) ليعطي ملح حمض ثالث فلور الخليك ٥-١٠. كما تم تقسيم كل الأجزاء المحتويـة علـى المنتج المرغوب بين خلات الإثيل وبيكربونات صوديوم مائية مشبعة. وتغـسل الطبقـة بمحلول ملحي، تفصل، تجفف عبر كبريتات صوديوم وتركز في الفراغ لتعطي ٣- [٥- (٤- ميثان سلفونيل- بيبرازين -١- يل مثيل) -1H- إندول -٢- يل] -1H- كوينولين - ٢- ون (٥-١٠) في صورة صلب أصفر هش.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, lH), 11.54 (s, lH), 8.53 (s, lH), 7.73 (d, lH, J=7.5 Hz), 7.52 (t, lH, J=7.5 Hz), 7.47-7.46 (m, 2H), 7.38 (d, lH, J=8.5 Hz), 7.29 (br s, lH), 7.25 (t, lH, J=7.5 Hz), 7.08 (d, lH, J=9.0 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.48 (m, 4H).

٣- [٥- (٤- ميثان سلفونيل-١- أوكسي- بيبرازين -١- يل مثيل) -1H- إنـــدول -٢- يل] -1H- كوينولين -٢- ون (٥-١١)

3-[5-(4-Methanesulfonyl-1-oxy-piperazin-1ylmethyl)-lH-indol-2-yl]-lH-(quinolin-2-one (5-11)

تم معالجة محلول من ٥-١٠ (٥٠ جم، ٠,١١ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) في CH_2Cl_2 (١٢٥ ملي لتر) عند درجة الحرارة المحيطـــة بواســـطة mCPBA (٧٠٪، ٣٥ مجم، ٠,١٤٣ ملي جزئ جرامي). ويقلب خليط التفاعل لمدة ساعة واحدة، ويركـــز فـــي الفراغ. وتم تنقية الصلب الخام الناتج بكروماتوجرافية السائل الطور العكـــسي (محتـــوى ماء/ CH_3CN مع وجود ٠,١٪ TFA) ليعطي ملح حمض ثالث فلور الخليك ٥-١١.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, lH); 12.22 (s, lH); 11.86 (s, lH); 8.60 (s, lH); 7.79 (bs,lH); 7.74 (d, lH, J=7.6 Hz); 7.64 (d,lH, J=8.3 Hz); 7.54 (m,lH); 7.40 (m,2H); 7.28 (m,2H); 4.97 (s,2H); 3.85 (t, 2H, J=11.7 Hz); 3.73 (d, 2H, J=13.2 Hz); 3.61 (d, 2H, J=12.5 Hz); 3.34 (t, 2H, J=11.9 Hz); 3.04 (s,3H).

تم تحصير المركبات ٥-١٢ حتى ٥-٦٥ في الجدول ٥ بأسفل (ماعـــدا ٥-١٥، ١٦، ١٨، ٢٩، ٣٠ و ٣١) بتعديلات بسيطة في البروتوكولات الموصوفة هنـــا. يكـــون الطيف المختار كما يلي: ٥-١٤

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, lH), 11.52 (s, lH), 8.52 (s, lH), 7.73 (d, lH, J=7.5 Hz), 7.52 (dt, lH, J=8.5, 1.0 Hz), 7.46 (d, lH, J=9.0 Hz), 7.45 (s, lH), 7.38 (d, lH, J=8.0 Hz), 7.29 (s, lH), 7.25 (t, lH, J=7.5 Hz), 7.08 (dd, lH, J=8.0, 1.0 Hz), 3.55 (s, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.97 (s, 3H); 5-20, ^{1}HMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, lH), 11.53 (s, lH), 8.52 (s, lH), 7.73 (d, lH, J=7.5 Hz), 7.52 (dt, lH, J=8.5,1.0 Hz), 7.46 (d, lH, J=9.0 Hz), 7.45 (s, lH), 7.38 (d, lH, J=8.0 Hz), 7.29 (s, lH), 7.25 (t, lH, J=7.5 Hz), 7.08 (dd, lH, J=8.0, 1.0 Hz), 3.61 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.54-2.50 (m, 6H); 5-23, lH NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (br s, lH), 11.51 (s, lH), .53 (s, lH), 7.73 (d, lH,

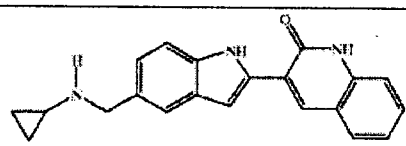
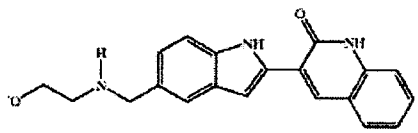
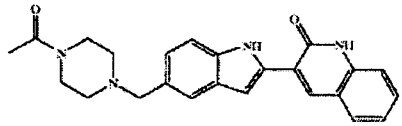
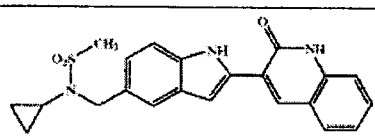
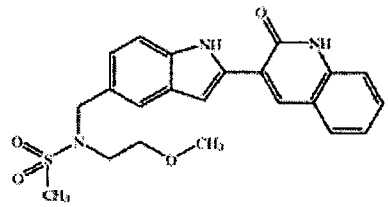
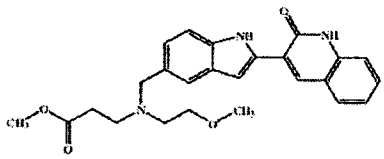
J=7.5 Hz), 7.52 (dt, lH, J=8.5,1.0 Hz), 7.45 (d, lH, J=9.0 Hz), 7.44 (s, lH), 7.38 (d, lH, J=8.0 Hz), 7.29 (s, lH), 7.25 (t, lH, J=7.5 Hz), 7.08 (dd, lH, J=8.0,1.0 Hz), 3.48 (s, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.52 (s, lH), 2.30 (m, 4H); 5-37, lH NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (br s, lH), 11.53 (s, lH), 8.52 (s, lH), 7.73 (d, lH, J=7.5 Hz), 7.52 (dt, lH, J=8.5,1.0 Hz), 7.47 (d, lH, J=9.0 Hz), 7.46 (s, lH), 7.38 (d, lH, J=8.0 Hz), 7.29 (d, lH, J=1.0 Hz), 7.25 (t, lH, J=7.5 Hz), 7.08 (dd, lH, J=8.0, 1.0 Hz), 4.51 (t, lH, J=5.5Hz), 4.06 (d, lH, J=5.5Hz) 3.55 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.36 (m, 4H).

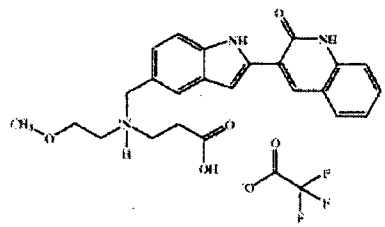
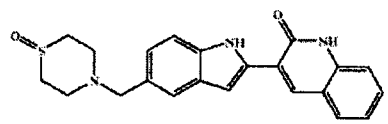
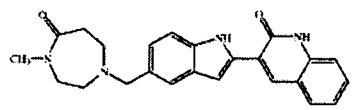
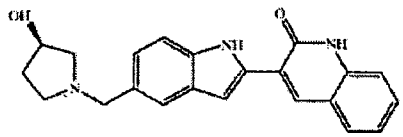
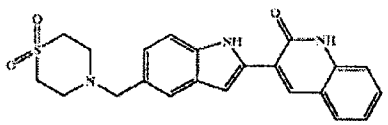
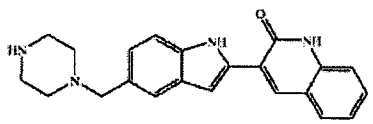
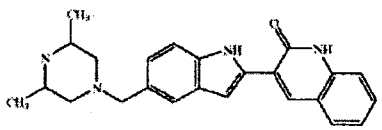
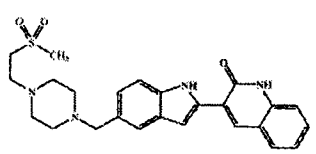
تم تحضير السلفوناميدات Sulfonamides (٥-١٥ و ١٦) من الأميدات الثانوية secondary amines المناظرة (بمعالجة ٥-١٢ و ١٣، على الترتيب بكلوريد ميثان سلفونيل methanesulfonyl chloride وثاني أيزوبروبيل إثيل الأمين diisopropy-lethylamine في ثاني كلور الميثان dichloromethane عند درجة الحرارة المحيطة).

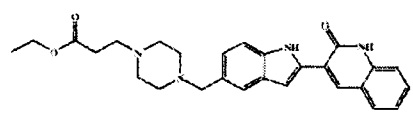
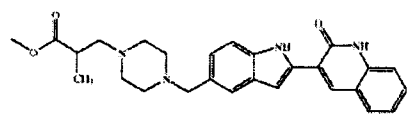
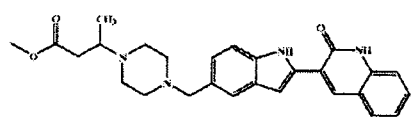
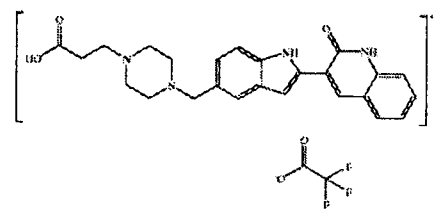
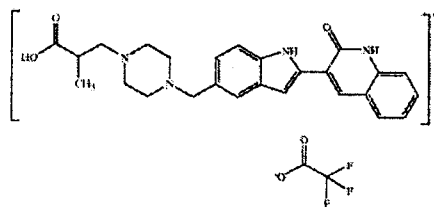
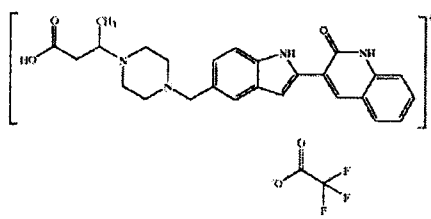
تم تخليق الأحماض الكربوكسيلية Carboxylic acids (٥-٨، ٢٩، ٣٠ و ٣١) من الإسترات (٥-١٧، ٢٦، ٢٧ و ٢٨ على الترتيب) عن طريق التحلل المائي (هيدروكسيد صوديوم/ EtOH عند ٩٠°م) وتم إذابة إستر أولى (٥-٢٨، ٥٧ مجم، ١٢٤ ملي جرامي) في EtOH (١ ملي لتر) وهيدروكسيد صوديوم ١ عياري (١ ملي لتر). ويسخن الخليط حتى ٩٠°م. وتتم مراقبة التفاعل عن طريق MS/LC. ويتم تحويل كل مادة البداية إلى المنتج بعد التقليب لمدة ٧ ساعات. ويتم تكثيف خليط التفاعل، ويذاب الراسب في حمض ثالث فلورو الخليك. وتزال الزيادة من حمض ثالث فلورو الخليك على مبخر دوار. وبوضع الراسب في الماء ويتم الفصل الكروماتوجرافي، ويتم عمل طرد مركزي للمادة. ويصفى الماء، ويتم تحليل المادة الصلبة عن طريق HPLC للتنقية. ويعزل المنتج (٥-٣١) في صورة صلب أصفر.

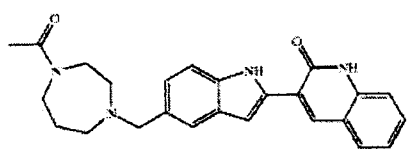
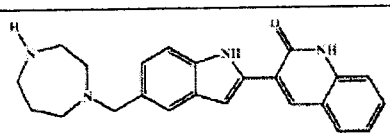
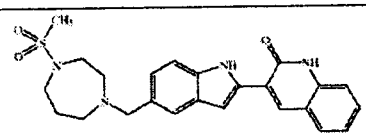
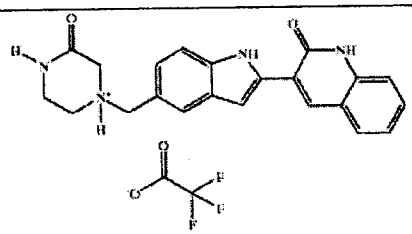
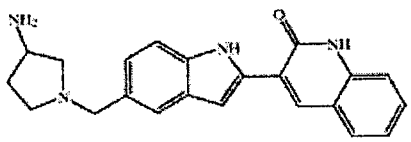
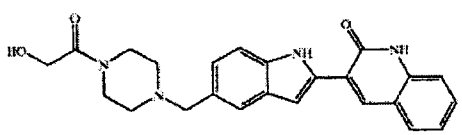
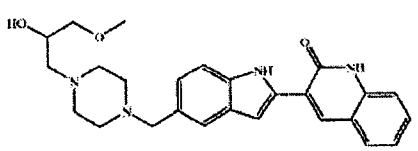
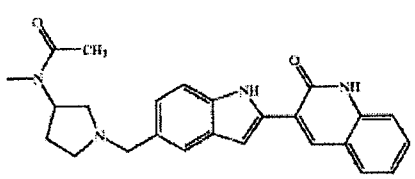
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, lH); 11.77 (s,lH); 8.58 (s, lH); 7.74 (d, lH,); 7.60-7.52 (m,3H); 4.3 (bs,lH); 2.24 (m, 4H); 2.15 (m, 4H); 1.12 (s,3H).

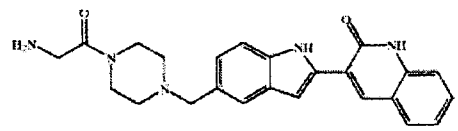
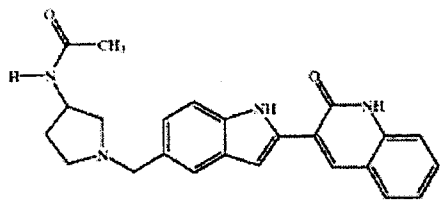
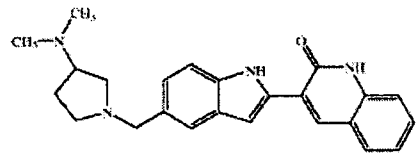
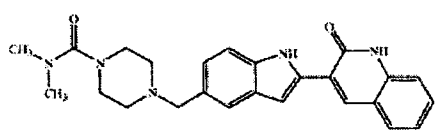
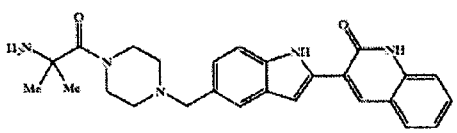
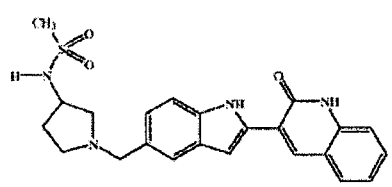
جدول ٥

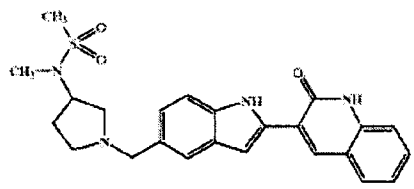
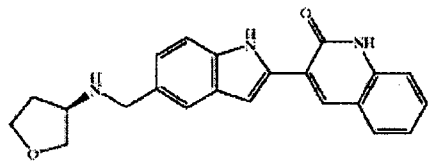
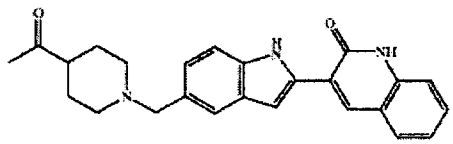
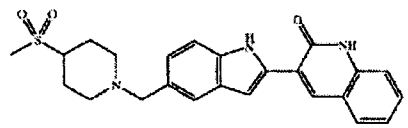
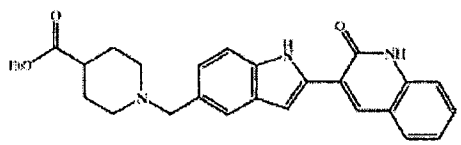
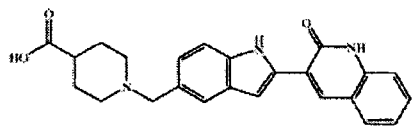
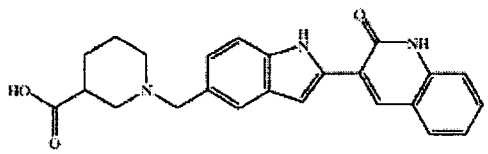
رقم المركب	الشكل التركيبي	إسم المركب
١٢-٥		3-(5-Cyclopropylaminomethyl-1Hindol-2-yl)-lH-quinoline-2-one
١٣-٥		3-{5-[(2-Methoxy-ethylamino)-methyl]-lH-indol-2-yl}-lH-quinoline-2-one
١٤-٥		3-[5-(4-Acetyl-piperazin-l-ylmethyl)-lH-indol-2-yl]-lH-quinolin-2-one
١٥-٥		N-Cyclopropyl-N-[2-(2-oxo-l,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lH-indol-5-methyl]- methanesulfonamide
١٦-٥		N-(2- Methoxy-ethyl)- N-[2-(2-oxo1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lHindol-5-ylmethyl]-methanesulfonamdie
١٧-٥		3-{(2- Methoxy-ethyl)-[2-(2-oxo1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lH-indol-5-ylmethyl]-amino}-propionic acid methyl ester

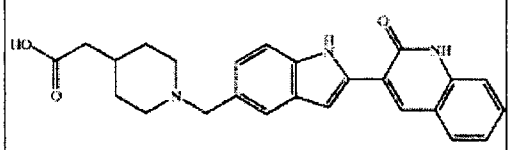
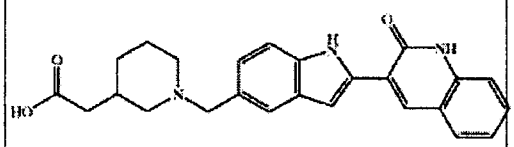
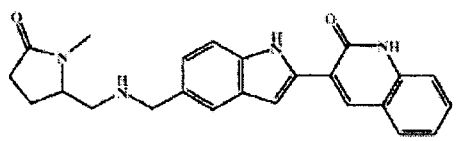
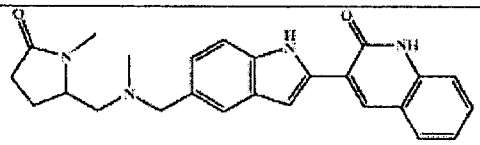
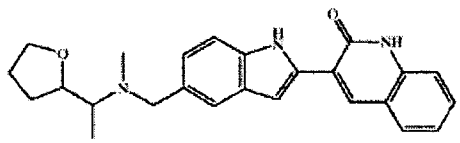
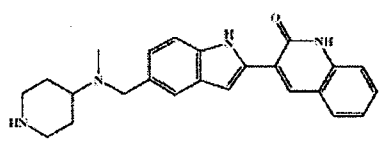
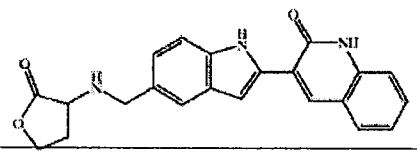
(2-Carboxy-ethy1)-2-methoxy-ethyl)-[2-(2-oxo-l,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lH-indol-5-lmethyl]-ammonium;trifluoro-acetate		١٨-٥
3-[5-(1-oxo-1,4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-lH-indol-2-yl]-lH-quinolin-2-one		١٩-٥
3-[5-(4-Methyl-5-oxo [1,4]diazepan-1-ylmethyl)-lH-indol-2-yl]-lH-quinolin- 2-one		٢٠-٥
3-[5-(3-(R)-Hydroxy-pyrrolidin-1ylmethyl)-lH-indol-2-yl]-lH-quinoline-2-one		٢١-٥
3-[5-(1,1-Dioxo-1,4-thiomorpholin4-ylmethyl)-lH-indol-2-yl]-lHquinolin-2-one		٢٢-٥
3-(5-Piperazin-1-ylmethyl-1H-indol-2-yl)-lH-quinolin- 2-one		٢٣-٥
3-[5-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-ylmethyl)-lH-indol-2-yl]-lH-quinolin-2-one		٢٤-٥
3-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)piperazin-1-ylmethyl]-lH-indol-2yl}-lH-quinolin-2-one		٢٥-٥

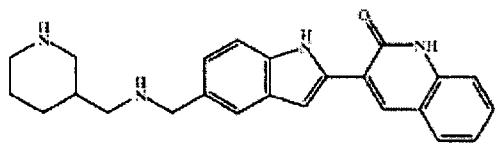
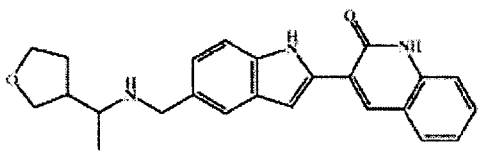
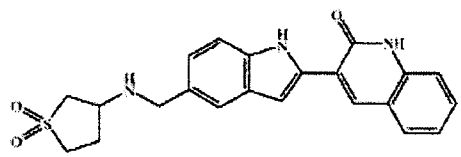
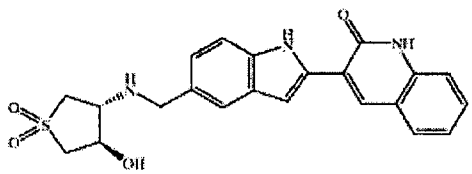
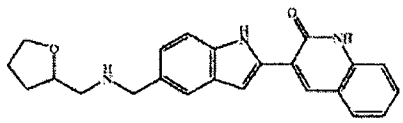
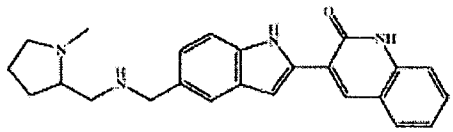
3-{4-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lH-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-propionic acid ethyl ester		٢٦-٥
2-Methyl-3-{4-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lH-indol-5ylmethyl]-piperazin-1-yl}-propionic acid methyl ester		٢٧-٥
3-{4-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lH-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-butyric acid methyl ester		٢٨-٥
4-(2-Carboxy-ethyl)-1-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lH-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1-ium;2,2,2- trifluoro-acetate		٢٩-٥
4-(2-Carboxy-propyl)-1-[2-(2-oxo1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lHindol-5-ylmethyl]-piperazin-1-ium;2,2,2- trifluoro-acetate		٣٠-٥
4-(2-Carboxy-1-methyl-ethyl)-1-[2(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)1H-indol-5-ylmethyl]-piperazin-1ium;2,2,2-trifluoro-aceate		٣١-٥

3-[5-(4-Acetyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-lH-indol-2-yl]-lH-quinolin-2-one		٣٢-٥
3-(5-[(1,4]Diazepan-1-ylmethyl-1Hindol-2-yl)-lH-quinolin- 2-one		٣٣-٥
3-[5-(4-Methanesulfonyl[1,4] diazepan-1-ylmethyl)-lHindol-2-yl]-lH-quinolin- 2-one		٣٤-٥
3-oxo-1-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lH-indol-5--ylmethyl]-piperazin-1-ium;2,2,2-trifluoro-acetate		٣٥-٥
3-[5-(3-amino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-lH-indol-2-yl]-lH-quinoline-2-one		٣٦-٥
3-{5-[4-(2-Hydroxy-ethanoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-lH-indol-2yl}-lH-quinolin-2-one		٣٧-٥
3-{5-[4-(2-Hydroxy-3-methoxy-propyl)-piperazin-1-ylmethyl]-lHindol-2-yl}-lH-quinolin- 2-one		٣٨-٥
N-Methyl-N-{1-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lH-indol-5ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-acetamide		٣٩-٥

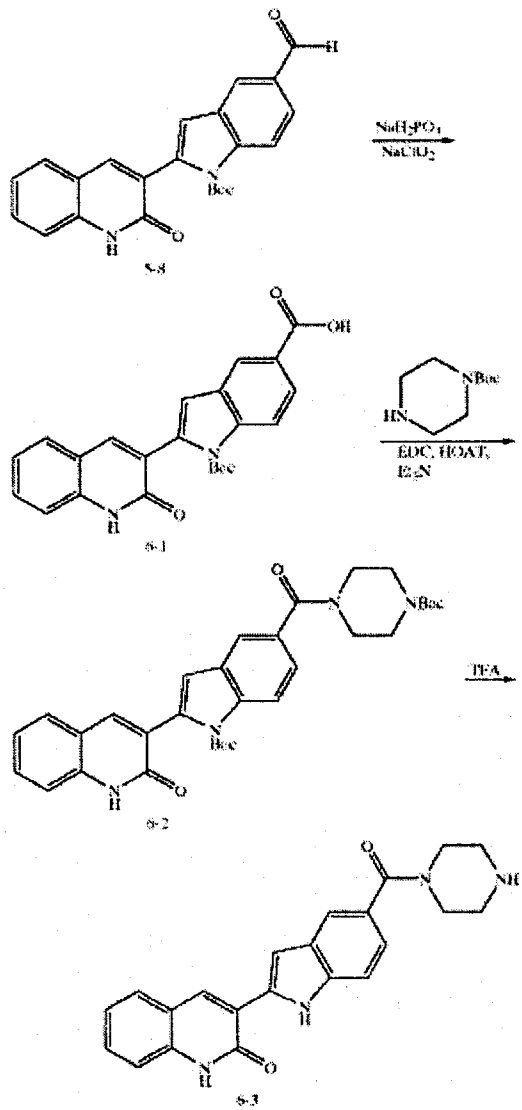
3-(5-{[4-(aminoacetyl)-1-piperazinyl]methyl}-lH-indol-2-yl)- 2-(lH)-quinolinone		٤٠-٥
N-{1-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl)-lH-indol-5-ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-acetamide		٤١-٥
3-[5-(3-Dimethylamino-pyrrolidin1-ylmethyl)-lH-indol-2-yl]-lHquinolin-2-one		٤٢-٥
4-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin3-yl)-lH-indol-5-ylmethyl]piperazine-1-carboxylic acid dimethylamide		٤٣-٥
3-{5-[4-(2-Amino-2-methyl-propanoyl)-piperazin-1-ylmethyl]1H-indol-2-yl}-lH-quinolin- 2-one		٤٤-٥
N-{1-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-yl)-lH-indol-5ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl} ethanesulfonamide		٤٥-٥

N-Methyl-N-{1-[2-(2-oxo-1,2-dlhydro-quinolin-3-yl)-lH-indol-5ylmethyl]-pyrrolidin-3-yl}-methanesulfonamide		٤٦-٥
3-(5-{[(3R)-tetrahydro-3-furanylamino]methyl}-lH-indol-2yl)- 2-(lH)-quinolinone		٤٧-٥
3-(5-{[4-acetyl-1-piperidinyl] methyl}-lH-indol-2-yl)2(lH)-quinolinone		٤٨-٥
3-(5-{[4-(methylsulfonyl)-1-piperidinyl]methyl}-lH-indol-2-yl)2(lH)-quinolinone		٤٩-٥
ethyl-1-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3qumolmyl)-lH-indol-5-yl] methyl}4- piperdinecarboxylate		٥٠-٥
1-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]methyl}4-plperdmecarboxlyic acid		٥١-٥
1-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]methyl}3-plperdmecarboxlyic acid		٥٢-٥

(1-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]methyl}4-piperdinyl)acetic acid		٥٣-٥
(1-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]methyl}3-piperdinyl)acetic acid		٥٤-٥
3-[5-{[(1-methyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)methylJamino}methyl)-lH-indol-2-yl]-2(lH)-quinolinone		٥٥-٥
3-[5-({methyl[1-methyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)methyl]amino}methyl-lH-indol-2-yl]-2(lH)-quniolinone		٥٦-٥
3-(5-{[methyl(l-tetrahydro-2-furanylethyl)amino]methyl}-lH-indo1-2- yl)- 2(1H0-quinolinone		٥٧-٥
3-(5-{[methyl(4-piperidinyl)amino] methyl}-lH-indol-2-yl)-2(lH)-quinolinone		٥٨-٥
3-(5-{[2-oxotetrahydro-3-furanyl)amino]methyl}-lH-indol-		٥٩-٥

2-y1)- 2(1H)-quinolinone		
3-(5-{[3-piperidinylmethyl)amino] methyl}-1H-indol-2-yl)(1H)-quinolinone		٦٠-٥
3-(5-{[1-tetrahydro-3 furanylethyl)amino]methyl}-lH indol-2-yl)-2(lH)-quinolinone		٦١-٥
3-(5-{[(1,1-dioxidotetrahydro-3 thienyl)amino]methyl}-lH-indo-l2 yl)-2(lH)-qumolinone		٦٢-٥
3-(5-{[({3R,4R)}-4-hydrox-1,1dioxidotetrahydro-3-thienyl)amino[methyl}-lH.indol-2-yl)-2-(1H)- quinolinone		٦٣-٥
3-(5-{[(tetrahydro-2-furanylmethyl(amino]methyl}-lH-indol-2-yl)-2(lH)-quinolinone		٦٤-٥
3-(5-{[({1-methyl-2-pyrrolidinyl}methyl)amino]meth yl}-1H-indol-2-yl)-2-(1H)-quinolinone		٦٥-٥

مخطط ٦



٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- كيونولينيل)- 1H- انـــدول- ٥- حمـــض كربوكسيلي (٦- ١)

2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indole-5carboxylic acid (6-1)

تم معالجة محلول من ٢- أوكسو - ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ٥- كربالدهيد

2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)i1H- 5- indole-5-carbaldehyde

(٥- ٨، ٥٠٠ مجم، ١,٢٩ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) في خلـــيط ٤: ١ مـــن رابـــع هيدروفيوران THF و t-BuOH بواسطة ٢- مثيل بيـــوتين 2 -methyl butene (٨ ملـــي

لتر)، محلول من فوسفات صوديوم sodium phosphate أحادي القاعدية (٠,١٤ مولاري، ٣٥٥,٢ مجم، ٢,٥٧ ملي جزئ جرامي، ٢ مكافئ) وكلوريت صوديوم sodium chlorite (٣٢٣,٨ مجم، ٢,٥٧ ملي جزئ جرامي، ٢ مكافئ). ويضاف فوسفات صوديوم صلبة أخرى أحادية القاعدية (٣٨٠ مجم، ٢,٧٦ ملي جزئ جرامي، ٢,١٤ مكافئ) وكلوريت صوديوم (٣٠٠ مجم، ٢,٣٢ ملي جزئ جرامي، ٢,٥٧ مكافئ) على جزأين متساوين خلال ٢,٥ ساعة. ويركز خليط التفاعل ويذاب الراسب في خلال الاثيل (٦٠ ملي لتر)، ثم يغسل مرتين بخليط ٢٥: ١ من محلول ثنائي كبريتات صوديوم sodium bisulfite مائي ١٠٪ و ١٠٪ من محلول كبريتات هيدروجين البوتاسيوم sodium bisulfit (٢× ٥٠ ملي لتر). وتجفف الطبقة العضوية خلال كبريتات الصوديوم، وتركز وتخرج مع راسب في طبقة مائية ويتم ترشيحها وتجفف لتعطي ٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- كيونولينيل)- 1H- اندول- ٥- حمض كربوكسيلي (٦- ١)

2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH -indole-5carboxylic acid (6-1)

في صورة صلب أبيض باهت.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ12.13 (s, lH), 8.27 (s, lH), 8.14 (m, 3H), 7.95 (d,lH, J=7.8 Hz), 7.76 (d, lH, J=7.8 Hz), 7.54 (t, lH, J=7.8), 7.36 (d, lH, J =7.8),7.24 (t, lH, J =7.8) 1.36 (s, 9H).

رابع بيوتيل- ٥- {[٤- (رابع بيوتوكسي كربونيل)- ١- بيبرازينيل] كربونيل}- ٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- كيونولينيل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٦- ٢)

tert-Butyl-5-{[4-(tert-butoxycarbonyl)l-piperazinyl]carbonyl}-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lHindole-1-carboxylate (6-2)

تم تقليب محلول من ٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- كيونولينيل)- 1H- اندول- ٥- حمض كربوكسيلي

2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lHindole-5-carboxylic acid

(٦- ١، ١٣٠ مجم، ٠,٣٢١ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ)، رابع بيوتيل ١- بيبرازين كربوكسيلات tert-butyl 1-piperazine carboxylate (٧١,٨ مجم، ٠,٣٩ ملي جرامي، ١,٢ مكافئ)، ١- (٣- ثاني مثيل أمين بروبيل)- ٣- إثيل كربو ثاني إيميد هيدروكلوريد

1-(3-dimethylaminopropyl)-3- ethylcarbodiimide hydrochloride

(٧٣,٥ مجم، ٠,٣٩ ملي جزئ جرامي، ١,٢ مكافئ)، ١- هيدروكسي- ٧- أزا بنزو ثالث أزول 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (٥٢,٥ مجم، ٠,٣٩ ملي جزئ جرامي، ١,٢ مكافئ) وثالث إثيل الامين triethylamine (١١٢ ميكرولتر، ٠,٨ ملي جزئ جرامي، ٢,٥ مكافئ) في DMF (٥ ملي لتر) لمدة ٢٠ ساعة. ويقسم المحلول بين خلات الاثيل (٣× ١٠٠ ملي لتر) والماء (١٢٠ ملي لتر). وتغسل الطبقات العضوية المتحدة بمحلول ملحي (٢٠٠ ملي لتر)، وتجفف على كبريتات الصوديوم، ثم تركز لتعطي رابع بيوتيل- ٥- {[٤- (رابع بيوتوكسي كربونيل)- ١- بيبرازينيل] كربونيل}- ٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- كيونولينيل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٦- ٢)

tert- Butyl 5-{[4-(tert-butoxycarbonyl)l-piperazinyl] carbonyl }-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lHindole-1-carboxylate (6-2)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ8.30 (d, lH, J =8.6 Hz), 7.95 (s, lH), 7.69 (s, lH), 7.62 (d, lH, J =7.6 Hz), 7.51 (t, lH, J=7.1 Hz), 7.4 (lH, J =6.6 Hz), 7.40 (d, lH, J =8.3 Hz), 7.25 (t, lH, J=7.2 Hz), 6.73 (s, lH), 3.55-3.35 (br m, 8H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

٣- [٥- (١- بيبرازينيل كربونيل)- 1H- اندول- ٢- يل]- ٢- (1H)- كيونولينون (٦- ٣)

3-[5-(1-piperazinylcarbonyl)-lH -indol-2-yl]-2(lH)quinolinone (6-3)

يتم معالجة محلول من رابع بيوتيل- ٥- {[٤- (رابع بيوتوكسي كربونيل)- ١- بيبرازينيل] كربونيل}- ٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- كيونولينيل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات

tert- Butyl 5-{[4-(tert-butoxycarbonyl)l-piperazinyl] carbonyl }-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lHindole-1-carboxylate

(٦- ٢، ٢١٣ مجم، ٠,٣٧٣ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) في خليط من ١: ١ من CH_2C1_2 وحمض ثالث فلورو الخيليك trifluoroacetic (٤٠ ملي لتر) بواسطة ٣ نقاط من DMSO و H_2O ويسخن الخليط الناتج بالارتجاع لمدة ٤٥ دقيقة ويركز المحلول، ويجفف الراسب بإزالة مزيج ثابتاً عند درجة الغليان للماء باستخدام خليط ٩٠: ١٠ من الطولوين toluene والميثانول methanol (١٠٠ ملي لتر). وتم تنقيته بكروماتوجرافيا طور عكسي (نسبة H_2O/ CH_3CN مع وجود ٠,١٪ TFA) ليعطي ٣- [٥- (١- بيبرازينيل كربونيل)- 1H- اندول- ٢- يل]- ٢- (1H)- كيونولينون (٦- ٣)

3-[5-(1-piperazinylcarbonyl)-lH -indol-2-yl]-2(lH)quinolinone (6-3)

في صورة ملح TFA (صلب بني)

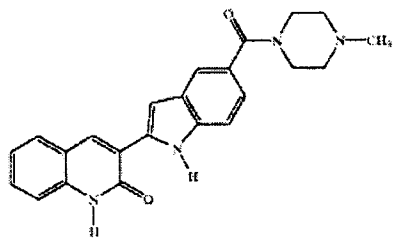
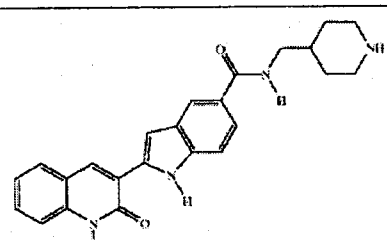
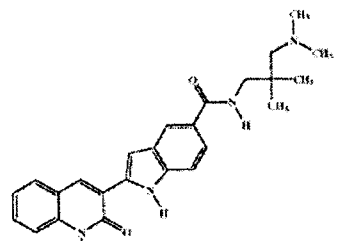
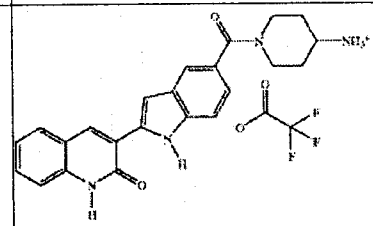
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ12.21 (s, lH), 11.83 (s, lH), 8.59 (s, lH), 7.75 (d, lH, J=7.9 Hz), 7.74 (s, lH), 7.59 (d, lH,J=8.3 Hz), 7.54 (t, lH, J =7.6 Hz), 7.42 (s, lH), 7.39 (d, lH, J =8.3 Hz), 7.25 (m, 2H), 3.86-3.15 (br m, 8H).

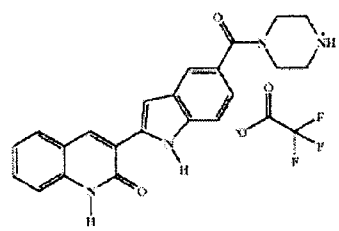
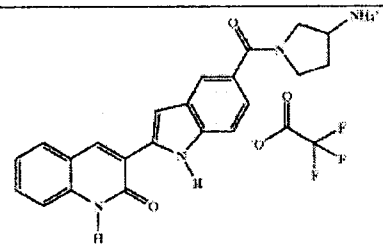
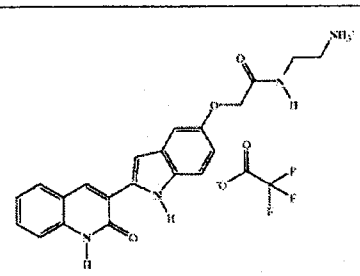
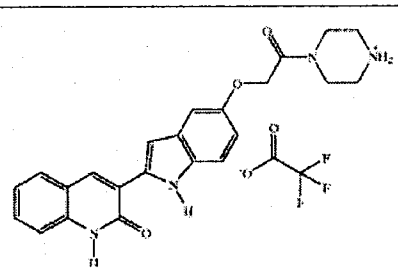
تم تحضير المركبات ٦- ٤ حتى ٦- ٢٢ في جدول ٦ بأسفل عن طريق تعديل بسيط في البروتوكولات الموصوفة بأعلى. يكون الطيف المختار كما يلي:

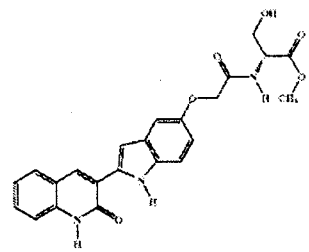
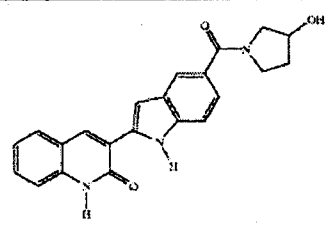
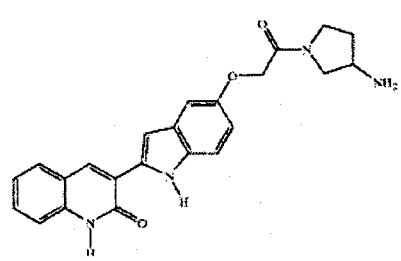
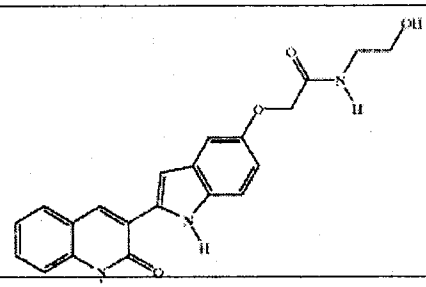
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12.21 (s, lH), 11.77 (s, lH), 8.58 (s, lH), 7.75 (d, lH, J=8.0 Hz), 7.63 (s, lH), 7.55 (m, 2H), 7.39 (s, lH), 7.38 (d, lH, J=8.8 Hz), 7.60 (t, lH, J=7.6 Hz), 7.15 (d, lH,J=8.3 Hz), 3.53 (br m, 4H), 2.33 (br m, 4H), 2.21 (s, 3H).

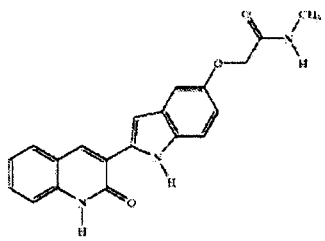
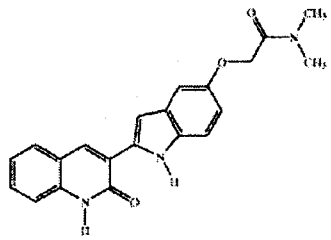
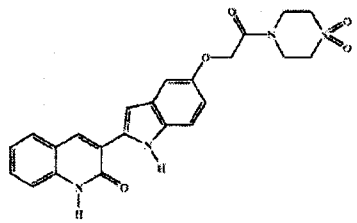
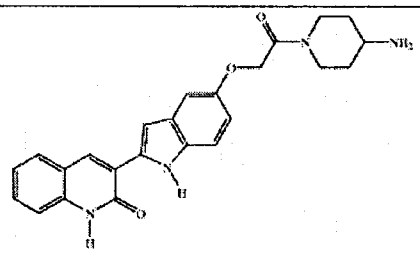
6-5, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ1.79 (s, lH), 8.58 (s, lH), 8.36 (br t, lH, J=6 Hz), 8.13 (s, lH), 7.75 (d, lH, J=8.1 Hz), 7.65 (d, lH, J=8.8 Hz), 7.55 (d, lH, 8.8 Hz), 7.53 (t, lH, J=8.3 Hz), 7.40 (s, lH), 7.38 (d, lH, J=8.3 Hz), 3.17 (br t, 2H, J=5.7 Hz), 3.07 (br d, 2H, J=12.9 Hz), 2.59 (m, 2H),1.71 (br m, 3H), 1.17 (m,2H).

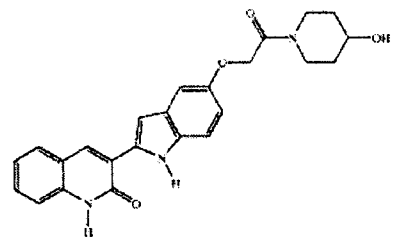
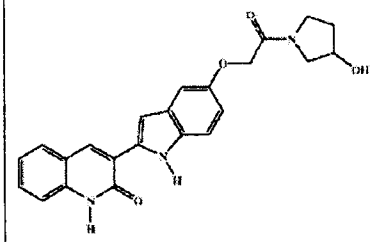
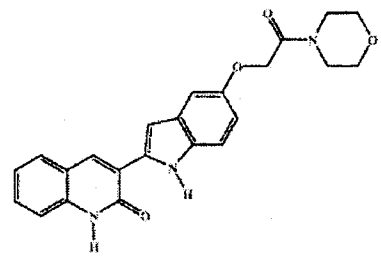
جدول ٦

رقم المركب	التركيب	أسم المركب
٦- ٤		3-{ 5-[(4-methyl-l-piperazinyl)carbonyl]-lH- 2yl }-2(lH)-quinolinone
٦- ٥		2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-N-(4-piperidinylmethyl)-lH -indole-5-carboxamide
٦-٦		N-[3-(dimethylamino)- 2,2-dimethylpropyl]- 2-(2-oxo-l ,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indole-S-carboxamide
٦- ٧		1-{[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5 yl]carbonyl}-4-piperidinaminium trifluoroacetate

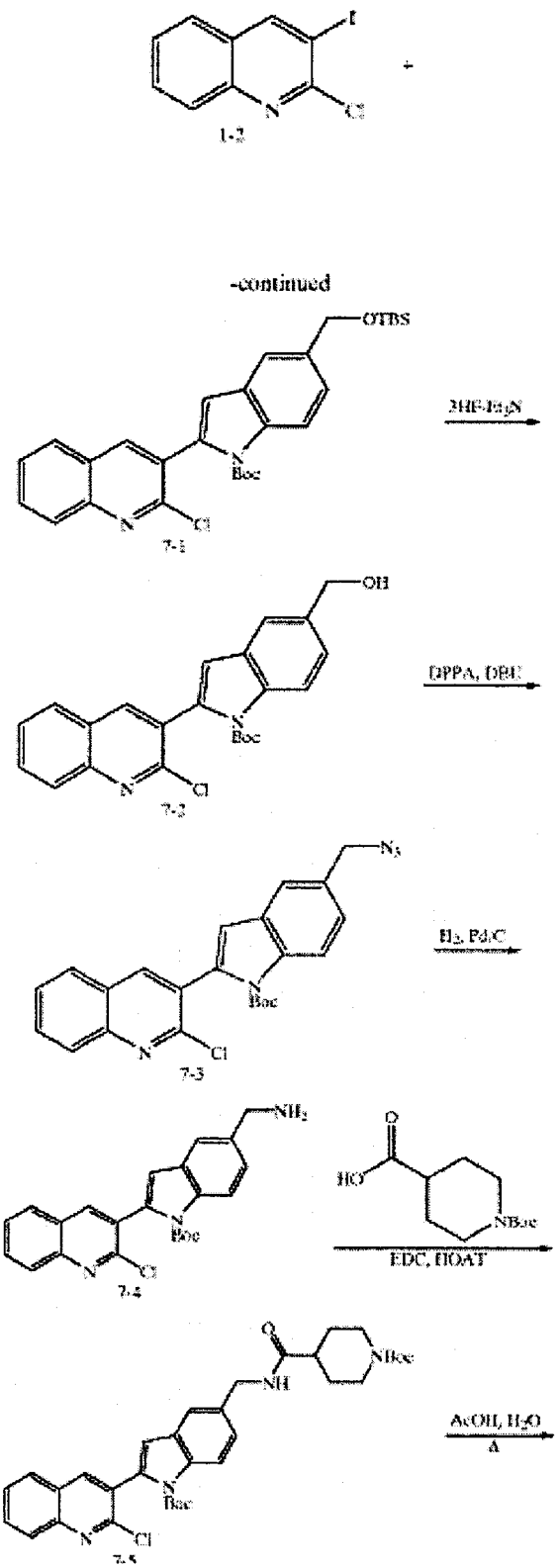
رقم المركب	التركيب	أسم المركب
٦- ٨		1-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5 yl]carbon yl} piperazin-4- ium trifluoroacetate
٦- ٩		1-{[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5 yl]carbon yl}-3-pyrrolidinaminium trifluoroacetate
٦-١٠		2-[({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5 yl]oxy }acetyl)amino]ethanaminiu m trifluoroacetate
٦- ١١		1-({[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolin y 1)1 H - indol- 5-yl]oxy}acetyl)piperazin-4-ium trifluoroacetat

رقم المركب	التركيب	أسم المركب
٦- ١٢		methyl (2R)-3- hydroxyl- 2- [({[2- (2-oxo-1,2- dihydro-3- quinolinyl)-1H-indol-5-yl]oxy} acetyl)amino]propanoate
٦- ١٣		3-{5[(3-hydroxy-1- prrolidinyl)carbonyl]- 3- 1H- indol-2-yl}-2 (1H) -quinolinone
٦-١٤		3-{5[2-(3-amino-1- prrolidinyl)2- oxoethoxy]- 1H- indol-2-yl}-2 (1H) -quinolinone
٦- ١٥		N-(2-hydroxyethyl)-2-{[2-(2- oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)- 1H-indol-5-yl]oxy}acetamide

رقم المركب	التركيب	أسم المركب
٦- ١٦		N-methyl-2- {[2- (2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-1H-indol-5- yl] oxy}acetamide
٦- ١٧		N,N-dimethyl-2- {[2- oxo-1,2-dihydro-3-quinolinyl)-1H-indol-5- yl] oxy}acetamide
٦-١٨		3- {5-[2-(1,1-dioxido-4-thiomorpholinyl)-2-oxoethoxy]-1H-indol-5- yl}-2 (1H)-quinolinone
٦- ١٩		3- {5-[4- amino-1- piperidinyl-2-oxoethoxy]- 1H-indol-2- yl} - 2 (1H)-quinolinone

رقم المركب	التركيب	أسم المركب
٦- ٢٠		3-{5[2- (4-hydroxy-1-piperidinyl)-2-oxoethoxy]- 1H-indol-2-yl}-2 (1H) -quinolinone
٦- ٢١		3-{5[2- (3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-2-oxoethoxy]- 1H-indol-2-yl}-2 (1H) -quinolinone
٦- ٢٢		3-{5[2- (4-morpholinyl)-2-oxoethoxy]- 1H-indol-2-yl}-2 (1H) -quinolinone

المخطط ٧


-continued
OTBS
Boc
Cl
OH
DPPA, DBU
N3
H2, Pd/C
NH2
HO
O
NBoc
EDC, HOAT
NH
AcOH, H2O
Δ

رباعي بيوتيل- ٥- ({رباعي بيوتيل (ثاني مثيل) سيليل] أوكسي} مثيل)- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات (٧- ١)

tert-buty!5-({[tert-butyl(dimethyl)silyl] oxy}methyl)-2-(2-chloro-3-quinolinyl)-lH-indole-l-carboxylate (7-1)

يضاف ١- (رباعي- بيوتوكسي كربونيل)- ٥- ({[رباعي بيوتيل (ثاني مثيل) سيليل] أوكسي} مثيل)- 1H- إندول- ٢- يل حمض بورونيك

l-(tert-butoxycarbonyl)-5-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-lH-indol-2-ylboronic acid

(٤- ٥، ٥,٦ جم، ١٣,٨ ملي جزئ جرامي، ٢ مكافئ) في ٤ أجزاء متساوية خلال ٨- ساعات إلى محلول منزوع الاكسجين deoxygenated من ٢- كلورو- ٣- يوديد كيونولين 2-chloro-3-iodoquinoline (١- ٢، ٢ جم، ٦,٩١ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ)، كلوريد الليثيوم (٠,٨٧٨ جم، ٢٠,٧ ملي جزئ جرامي)، ٣ مكافئ، مكرر رباعي (ثالث فنيل فوسفين) البلاديوم tetrakis (triphenylphosphine)palladium (٠,٤ جم، ٠,٣٤٦ ملي جزئ جرامي، ٠,٠٥ مكافئ) ومحلول كربونات صوديوم مائي (٢ مولاري، ١٠,٤ ملي لتر، ٢٠,٧ ملي جزئ جرامي، ٣ مكافئ) في ثاني اوكسان (٥٠ ملي لتر) عند ٨٠°م. ويسخن الخليط الناتج لمدة ١٢ ساعة إضافية ويبرد خليط التفاعل ثم يقسم بين محلول ملحي وخلات الاثيل (٢× ٢٠٠ ملي لتر). وتجفف الطبقات العضوية المتحدة عبر كبريتات الصوديوم وتركز. ويتم تنقية الراسب بكروماتوجرافيا عمود الوميض (١٠٠٪ من الهكسان hexane في البداية، بالتدريج حتى ٥٠٪ خلات إثيل في الهكسان) ليعطي رباعي بيوتيل- ٥- ({رباعي بيوتيل (ثاني مثيل) سيليل] أوكسي} مثيل)- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات (٧- ١)

tert-buty!5-({[tert-butyl(dimethyl)silyl] oxy}methyl)-2-(2-chloro-3-quinolinyl)-lH-indole-l-carboxylate (7-1)

كزيت عديم اللون.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ 8.25 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.77 (br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.61 (br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.65 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.27 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

٥ رباعي بيوتيل- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- ٥- (هيدروكسي مثيل- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات (٧- ٢)

tert-butyl 2-(2-chloro-3-quinolinyl)-5-(hydroxymethyl)-lH-indole-l-carboxylate (7-2)

يسخن محلول من رباعي بيوتيل- ٥- (رباعي بيوتيل (ثاني مثيل) سيليل] أوكسي} مثيل)- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات

١٠ tert-buty!5-({[tert-butyl(dimethyl)silyl] oxy}methyl)-2-(2-chloro-3-quinolinyl)-lH-indole-l-carboxylate

(٧- ١، ٢,٥ جم، ٤,٧٨ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) وثالث إثيل أمين ثالث هيدروفلوريد triethy-lamine trihydrofluoride (٣,٨٩ ملي لتر، ٢٣,٩ ملي جزئ جرامي، ٥ مكافئ) في الاسيتونيتريل acetonitrile (١٠٠ ملي لتر) عند ٥٠°م لمدة ٣ ساعات. يتم تقسيم خليط التفاعل بعناية بين محلول بيكربونات صوديوم sodium bicarbonate مشبعة وخلات الاثيل ethyl acetate (٢× ١٠٠ ملي لتر). وتجفف الطبقات العضوية المتحدة عبر كبريتات الصوديوم وتركز لتعطي رباعي بيوتيل- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- ٥- (هيدروكسي مثيل- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات (٧- ٢)

٢٠ tert-butyl 2-(2-chloro-3-quinolinyl)-5-(hydroxymethyl)-lH-indole-l-carboxylate (7-2)

في صورة رغوة سمراء ضاربة إلى الصفرة.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ 8.31 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.78 (br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.62

(br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.5 Hz), 6.66 (s, 1H), 4.82 (d, 2H, J=4.9 Hz), 1.81 (br s, 1H), 1.27 (s, 9H).

رباعي بيوتيل ٥- (أزيدو مثيل)- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٧- ٣)

tert-buty 5-(azidomethyl)-2-(2-chloro-3-quinolinyl)-1H-indole-l-carboxylate (7-3)

تم إضافة ١، ٨- ثاني أزا ثنائي حلقي [٥. ٤. صفر] أونديسين- ٧- إين 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (٠,٤ ملي لتر، ٢,٦٩ ملي جزئ جرامي، ١,١٠ مكافئ) نقطة نقطة خلال دقيقتين إلى محلول من رباعي بيوتيل- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- ٥- (هيدروكسي مثيل- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات

tert-butyl 2-(2-chloro-3-quinolinyl)-5-(hydroxymethyl)-lH-indole-l-carboxylate

(٧- ٢، ١ جم، ٢,٤٥ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) وثاني فنيل فوسفوربل الازيد diphenylphosphoryl azi (٠,٥٨ ملي لتر، ٢,٦٩ ملي جزئ جرامي، ١,١٠ مكافئ) في رابع هيدروفيوران THF (٢٠ ملي لتر) عند صفر°م. وتم تدفئة الخليط الناتج حتى ٢٣°م ويقلب لمدة ٢٠ ساعة. يقسم خليط التفاعل بين محلول بيكربونات صوديوم مشبعة وخلات الاثيل (٢× ٧٥ ملي لتر). وتجفف الطبقات العضوية المتحدة خلال كبريتات الصوديوم وركزت. تم تنقية الراسب بكروماتوجرافيا عمود الوميض (١٠٠٪ من الهكسان hexane، بالتدريج حتى ٥٠٪ خلات الاثيل في الهكسان) ليعطي رباعي بيوتيل ٥- (أزيدو مثيل)- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٧- ٣)

tert-buty 5-(azidomethyl)-2-(2-chloro-3-quinolinyl)-1H-indole-l-carboxylate (7-3)

في صورة زيت عديم اللون.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.88 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.79 (br t, 1H, J=8.1 Hz), 7.62 (br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, J=8.6,1.5 Hz), 6.68 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 127 (s, 9H).

رباعي بيوتيل- ٥- (أمين مثيل)- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات (٧- ٤)

(tert-butyl 5-(aminomethyl)-2-(2-chloro-3- quinolinyl)-lH-indole-l-carboxylate (7-4)

تم تقليب خليط من رباعي بيوتيل ٥- (أزيد مثيل)- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات (٧- ٣، ٧٣٠ مجم، ١,٦٨ ملي جزئ جرامي) في خلات الاثيل (٥٠ ملي لتر) و ١٠٪ بالاديوم/ كربون (١٤٦ مجم) تحت باللون من الهيدروجين عند ٢٣°م لمدة ساعتين. ويرشح الحفاز ويغسل بخلات الاثيل (٥٠ ملي لتر). ويركز الرشيح المتحد ليعطي رباعي بيوتيل- ٥- (أمين مثيل)- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات (٧- ٤)

(tert-butyl 5-(aminomethyl)-2-(2-chloro-3- quinolinyl)-lH-indole-l-carboxylate (7-4)

في صورة رغوة بيضاء.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ 8.27 (d, 1H, J=8 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, 1H,J=8 Hz), 7.86 (d, 1H, J=8 Hz), 7.78 (t, 1H, J=8 Hz), 7.61 (t, 1H, J-8 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, J=8,2 Hz), 6.64 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.27 (s, 9H).

رباعي بيوتيل ٥- [({[١- (رباعي بيوتوكسي كربونيل)- ٤- بيبريدينيل] كربونيل} أمينو) مثيل]- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات (٥ -٧)

tert-butyl5-[({[l-(tert-butoxycarbonyl)-4-piperidinyl]carbonyl}amino)methyl]-2-(2-chloro-3-quinolinyl)-lH-indole-l-carboxylate(7-5)

يقلب محلول من رباعي بيوتيل- ٥- (أمينو مثيل)- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات

(tert-butyl 5-(aminomethyl)-2-(2-chloro-3- quinolinyl)-lH-indole-l-carboxylate

(٧- ٤، ٢٠٤ مجم، ٠,٥ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ)، HOAT (٦٨ مجم، ٠,٥ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) ثالث إثيل الامين triethy- lamine (١٠١ مجم ١ ملي جزئي جرامي، ٢ مكافئ)، EDC (١٤٤ مجم، ٠,٧٥ جزئ جرامي، ١,٥ مكافئ) وحمض ١- BOC- بيبريدين- ٤- كربوكسيلي l-BOC-piperidine-4-carboxylic acid (١٢٦ مجم، ٠,٥٥ ملي جزئ جرامي، ١,١٠ مكافئ) في DMF (٥ ملي لتر) تحت الظروف المحيطة لمدة

١٨ ساعة يركز التفاعل، ويقسم الراسب بين خلات الاثيل ومحلول بيكربونات صوديوم مائية مشبعة. وتغسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، وتجفف عبر كبريتات الماغنسيوم وتركز لتعطي رباعي بيوتيل ٥- [(]١- (رباعي بيوتوكسي كربونيل)- ٤- بيبريدينيل] كربونيل} أمينو) مثيل]- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات (٧- ٥)

tert-butyl5-[({[l-(tert-butoxycarbonyl)-4-piperidinyl]carbonyl}amino)methyl]-2-(2-chloro-3-quinolinyl)-lH-indole-l-carboxylate(7-5)

في صورة رغوبة بيضاء

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, 1H,J=8 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=8 Hz), 7.85 (d, 1H, J=8 Hz),7.76 (t, 1H, J=8 Hz), 7.59 (t, 1H, J=8 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H, J=8,2 Hz), 6.61 (s, 1H), 4.48 (d, 2H, J=5 Hz), 4.12 (m,12H), 2.72 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (2H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (s, 9H).

N- {[٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- جوينولينيل)- 1H- اندول- ٥- يل] مثيل}- ٤- بيبريدين كربوكساميد (٧- ٦)

N-{[2-(2-oxo-l,2-hydro-3-gumohnyl)-1H-indol-5- yl]methy}4-pipendme carboxamde (7-6)

يسخن محلول من رباعي بيوتيل ٥- [(]١- (رباعي بيوتوكسي كربونيل)- ٤- بيبريدينيل] كربونيل} أمينو) مثيل]- ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ١- كربوكسيلات

tert-butyl5-[({[l-(tert-butoxycarbonyl)-4-piperidinyl]carbonyl}amino)methyl]-2-(2-chloro-3-quinolinyl)-lH-indole-l-carboxylate

(٧- ٥، ٣١٠ مجم، ٣١٠ مجم، ٠,٥ ملي جزئ جرامي) في ٥٠٪ حمض خليك مائي (٢٠ ملي لتر) عند ١٠٠°م لمدة ١٨ ساعة. ويركز التفاعل، ويذاب الراسب في خليط ١: ١ من الميثانول ومحلول هيدروكسيد صوديوم مائي ١ عياري. يقلب هذا المحلول تحت الظروف المحيطة لمدة ساعتين. ويركز خليط التفاعل، وتتم تنقية الراسب

بكروماتوجرافيا السائل عكسي- الطور (نسبة H_2O /CH_3CN /0.1THF) ليعطي ملـح حمض ثالث فلورو الخليك لمركب N- {[٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- جوينولينيل)- 1H- اندول- ٥- يل] مثيل}- ٤- بيبريدين كربوكساميد (٧- ٦)

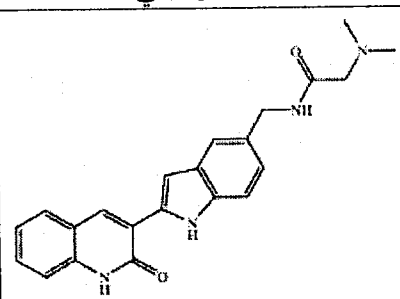
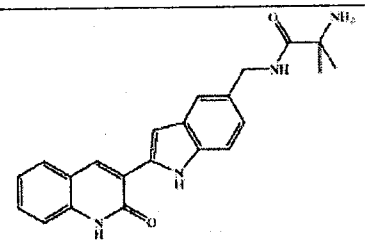
N-{[2-(2-oxo-l,2-hydro-3-gumohnyl)-1H-indol-5- yl]methy}4-pipendme carboxamde (7-6)

في صورة صلب أصفر.

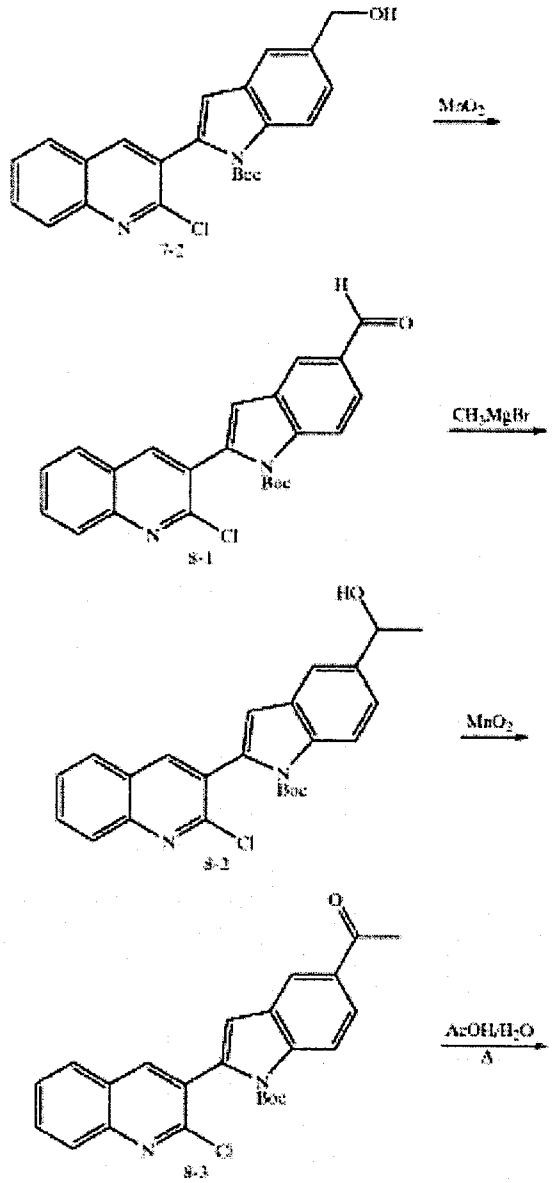
^{1}H NMR (400 DMSO-d_6) δ12,20 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.53 (bs,2H), 8.41 (t, 1H, J=5 Hz), 7.72 (d, 1H, J=8 Hz), 7.52 (t, 1H J=8 Hz), 7.46 (d, 1H, J=8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=8 Hz), 7.01 (dd, 1H, J=8, Hz), 4.33 (d, 2H, J=5 Hz), 3.32 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.78 (m, 2H).

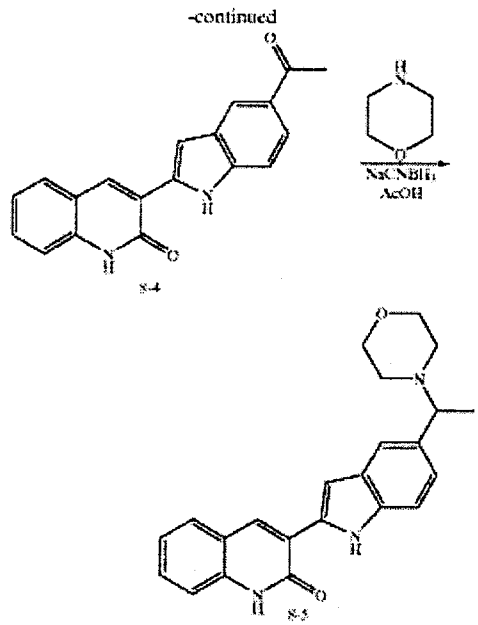
وقد يتم تحضير المركبات ٧- ٧ و ٧- ٨ في جدول ٧ باسفل عن طريـق تعـديل بسيط للبروتوكولات الموصوفة بأعلى.

جدول ٧

رقم المركب	الشكل التركيبي	أسم المركب
٧ -٧		2-(dimethylamino)-N-{[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl}acetamide
٨ -٧		2-amino-2-methyl-N-{[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]methyl}propanamide

مخطط ٨





رباعي بيوتيل ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- ٥- فورميل- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٨- ١)

tert-butyl2-(2-chloro-3-quinolinyl)-5-formyl-lH-indole-l-carboxylate(8-1)

يسخن خليط رباعي بيوتيل ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- ٥- (هيدروكسي مثيل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٧- ٢، ٨٠٠ مجم، ١,٩٦ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) و MnO_2 (٨٥٠ مجم، ٩,٨ ملي جزئ جرامي، ٥ مكافئ) في ثاني كلورو الميثان dichloromethane (١٠٠ ملي لتر) بالاتجاع لمدة ١,٥ ساعة. ويضاف MnO_2 أخرى (٧٠٠ مجم، ٨,٠٥ ملي جزئ جرامي، ٤,١ مكافئ) ويستمر التسخين لمدة ساعة واحدة. ويرشح الحفاز ويغسل بثاني كلورو ميثان dichloromethane (١٠٠ ملي لتر). ويركز الرشيح المتحد ليعطي رباعي بيوتيل ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- ٥- فورميل- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٨- ١)

tert-butyl2-(2-chloro-3-quinolinyl)-5-formyl-lH-indole-l-carboxylate(8-1)

في صورة رغوة بيضاء

^{1}H NMR (500 MHz, CDC_3) δ 10.11 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=1.0 Hz), 8.09 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.95 (dd, 1H, J=8.8,1.7 Hz), 7.89 (d, 1H,J=8.1 Hz), 7.81 (br t, 1H, J=7.6 Hz), 7.64 (br t, 1H, J=7.5 Hz), 6.80 (s, 1H), 1.27 (s, 9H).

رباعي بيوتيل ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- ٥- (١- هيدروكسي مثيل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٨- ٢)

tert-butyl 2-(2-chloro-3-quinolinyl)-5-(-hydroxyethyl)-lH-indole-l-carboxylate (8-2)

يضاف محلول من بروميد مثيل الماغنسيوم methylmagnesium bromide في رابع هيدروفيوران (٣ مولاري، ٠,٨٥ ملي لتر، ٢,٥٦ ملي جزئ جرامي، ١,٣ مكافئ) إلى محلول من رباعي بيوتيل ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- ٥- فورميل- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٨- ١ ، ٨٠٠ مجم، ٢ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) في رابع هيدروفيوران (٢٥ ملي لتر) عند صفر°م، ويقلب الخليط الناتج لمدة ٣٠ دقيقة. ويقسم خليط التفاعل بين محلول كاشف الفوسفات أس هيدروجيني pH ٧ وخلات الاثيل (٢× ١٠٠ ملي لتر). وتجفف الطبقات العضوية المتحدة عبر سلفات الصوديوم وتركز. وتم تنقية الراسب بكروماتوجرافيا عمود الوميض (١٠٠٪ هكسان، متدرجاً حتى ٧٠٪ خلات الاثيل في الهكسان) ليعطي رباعي بيوتيل ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- ٥- (١- هيدروكسي مثيل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٨- ٢)

tert-butyl 2-(2-chloro-3-quinolinyl)-5-(-hydroxyethyl)-lH-indole-l-carboxylate (8-2)

في صورة رغوة بيضاء.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ 8.29 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.87 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.78 (br t, 1H, J=7.1 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.61 (br t, 1H, J=7.1 Hz), 7.42 (dd, 1H, J=8.6,1.5 Hz), 6.66 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 1.58 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.27 (s, 9H).

رباعي بيوتيل ٥- أسيتيل- ٢ -(٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- انـدول- ١- كربوكسيلات (٨- ٣)

tert-butyl 5-acetyl-2-(2-chloro-3-quinolinyl)-lH-indole-1-carboxylate (8-3)

تم تسخين خليط من ٢- (٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- ٥- (١- هيدروكسي مثيل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٨- ٢، ٨٤٠ مجم، ١,٩٩ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ) MnO_2 (٨٦٣ مجم، ٩,٩٣ ملي جرامي، ٥ مكافئ) في ثاني كلورو ميثـان (٣٠ ملي لتر) بالارتجاع لمدة ساعة واحدة. يضاف MnO_2 أخرى (٥٠٠ مجم، ٥,٧٥ ملي جزئ جرامي، ٢,٨٩ مكافئ) ويستمر التسخين لمدة ساعة واحدة. ويرشح الحفاز ويغسل بثاني كلورو الميثان (١٠٠ ملي لتر). ويركز الرشيح المتحد ليعطي رباعي بيوتيل ٥- أسيتيل- ٢ -(٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٨- ٣)

tert-butyl 5-acetyl-2-(2-chloro-3-quinolinyl)-lH-indole-1-carboxylate (8-3)

في صورة رغوة بيضاء.

^{1}H NMR (500 MHz, CDd_3) δ 8.38 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.27 (d, 1H, J=0.7 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.04 (dd, 1H, J=8.8, 1.2 Hz), 7.89 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.80 (br t, 1H, J=7.6 Hz), 7.63 (br t, 1H, J=7.5 Hz), 6.76 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

٣- (٥- أسيتيل- 1H- اندول- ٢- يل)- ٢- (1H)- كيونولينون (٨- ٤)

3-(5-acetyl-lH-indol-2-yl)-2(lH)- quinolinone (8-4)

يسخن محلول من رباعي بيوتيل ٥- أسيتيل- ٢ -(٢- كلورو- ٣- كيونولينيل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٨- ٣، ٤٠٠ مجم، ٠,٩٥ ملي جزئ جرامي) في خليك ٣: ١ من حمض الخليك والماء بالارتجاع لمدة ٢٠ ساعة. وبرد خليط التفاعل، ثم يركز حتى الجفاف. ويتم تعليق الراسب في إثير الاثير (٥٠ ملي لتر) بمساعدة الموجات الصوتية، ثم ترشيح ويجفف بالهواء ليعطي ٣- (٥- أسيتيل- 1H- انـدول- ٢- يل)- ٢- (1H)- كيونولينون (٨- ٤)

3-(5-acetyl-lH-indol-2-yl)-2(lH)- quinolinone (8-4)

في صورة صلب أصفر.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.22 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.60 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.55 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.26 (t, 1H, J=7.5 Hz), 2.62 (s, 3H).

٣- {٥- [١- (٤- مورفولينيل) إثيل]- 1H- إندول- ٢- يل}- ٢- (1H)- كيونولينون (٨- ٥)

3-{5-[l-(4-morpholmyl)ethyl]-lH-indol-2-yl}-2 (lH)-quinolinone (8-5)

يسخن خليط من ٣- (٥- أسيتيل- 1H- اندول- ٢- يل)- ٢- (1H)- كيونولينون (٨- ٤، ٥٠ مجم، ٠,١٦٥ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ)، مورفولين (٠,٠٧ ملي لتر، ٠,٨٣ ملي جزئ جرامي، ٥ مكافئ)، حمض الخليك (٠,٠٥ ملي لتر، ٠,٨٣ ملي جزئ جرامي، ٥ مكافئ)، سيانو بوروهيدريد الصوديوم (٥٢ مجم، ٠,٨٣ ملي جزئ جرامي، ٥ مكافئ) ويصفى مسحوق نشط ٣ أنجستروم ٢٠٪ ثاني أوكسان لا مائي في الميثانول (١٥ ملي لتر) عند ٥٠°م لمدة ٨ ساعات. ويتم إضافة مورفولين آخر (٠,٠٧ ملي لتر، ٠,٨٣ ملي جزء جرامي، ٥ مكافئ)، حمض الخليك (٠,٠٥ ملي لتر، ٠,٨٣ ملي جزئ جرامي، ٥ مكافئ) وسيانو بوروهيدريد الصوديوم (٥٢ مجم، ٠,٨٣ ملي جزئ جرامي، ٥ مكافئ) ويتم تكرار ذلك (٣ مرات) كل ٨- ١٢ ساعة في غضون يومين. ويقسم خليط التفاعل بين خليط ١: ١ من محلول كربونات صوديوم مشبعة ومحلول ملحي وخلات الاثيل (١٠٠ ملي لتر). وتجفف الطبقة العضوية خلال كبريتات الصوديوم وتركز. ويتم تنقية الراسب بكروماتوجرافيا السائل عكسي- الطور (H_2O /CH_3CN /TFA٪1) ليعطي ٣- {٥- [١- (٤- مورفولينيل) إثيل]- 1H- إندول- ٢- يل}- ٢- (1H)- كيونولينون (٨- ٥)

3-{5-[l-(4-morpholmyl)ethyl]-lH-indol-2-yl}-2 (lH)-quinolinone (8-5)

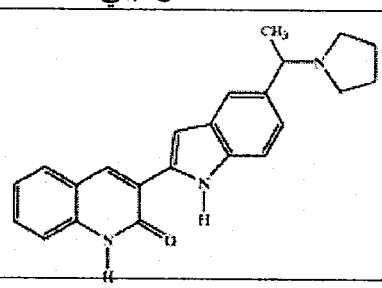
في صورة صلب أصفر.

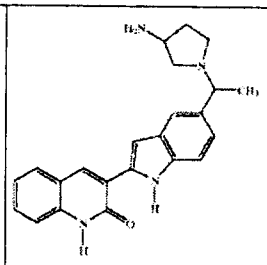
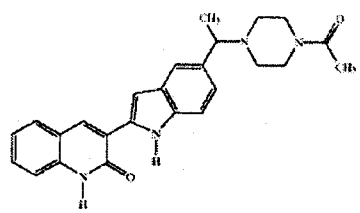
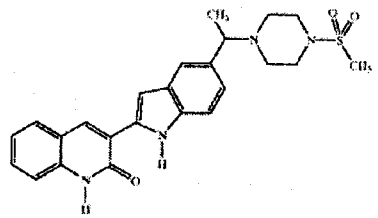
8-6,^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ 11.15 (s, 1H), 9.28 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.54 (br t, 1H, J=7.6 Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.32 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.27 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.04 (s, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.41 (q, 1H, J=6.6 Hz), 2.56 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.46 (d, 3H, J=6.6 Hz).

وقد تم تحضير المركبات ٨- ٦ حتى ٨- ٩ في جدول ٨ بأسفل عن طريق تعديلات بسيطة للبروتوكول المبين في الرسم التخطيطي ٨. كان الطيف المختار كما يلي:

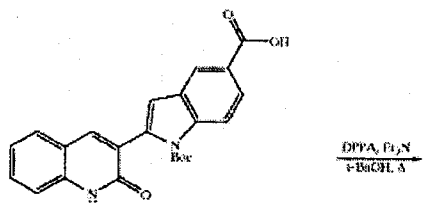
^{1}H NMR (500 MHz, CDC_3) δ 11.13 (s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J=7.1 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.52 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.30 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.02 (d, 1H, J=1.2 Hz), 3.34 (br m, 1H), 2.64 (br m, 2H), 2.45 (br m, 2H), 1.79 (br m, 3H), 1.50 (d, 3H, J=6.6 Hz). 8-8, ^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ 11.17 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J=7.1 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.52 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.30 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.19 (dd, 1H, J=8.5,1.5 Hz), 7.02 (d, 1H, J=1.2 Hz), 3.66 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.49 (q, 1H, J=6.6 Hz), 3.45 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, J=6.6 Hz).

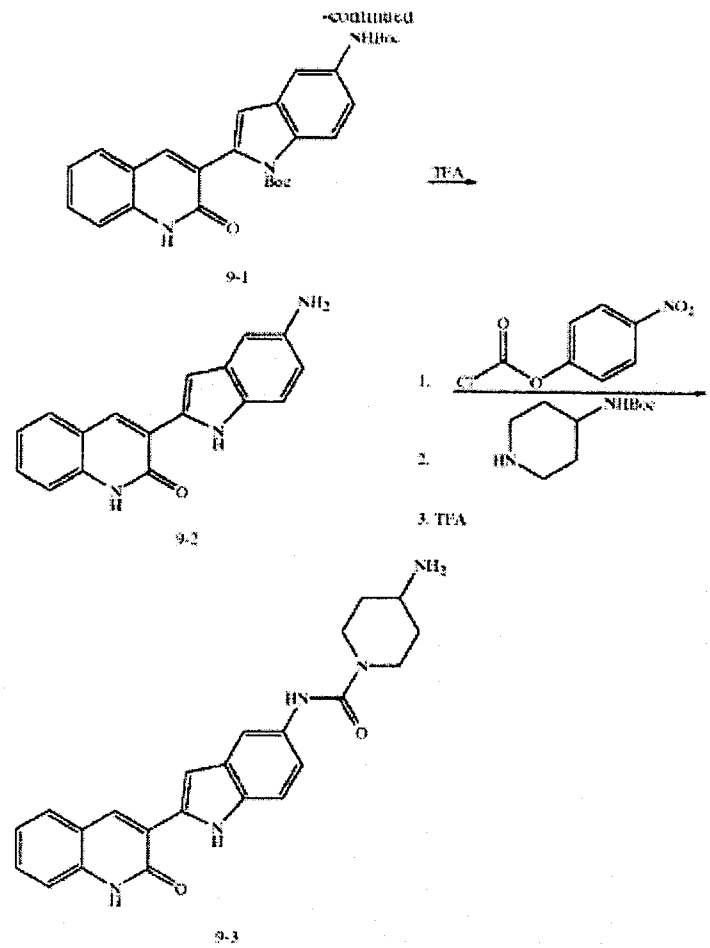
جدول ٨

رقم المركب	الشكل التركيبي	أسم المركب
٨- ٦		3-{5-[l-(pyrrolidinyl)ethyl}lH-indol-2-yl}-2(lH)-quinolinone

٨ -٧		3-{5-[l-(3-amino-l-pyrrolidinyl) ethyl]-lH-indol-2-yl}-2(1H) qumolinone
٨ -٨		3-{5-[l-(4-acetyl-l- piperazinyl) ethyl]-lH-indol-2-yl}-2(1H) qumolinone
٨ -٩		3-(5-{l-(4-methylsulfonyl) -l-piperazinyl] ethyl}-lH-indol-2-yl}-2(1H) qumolinone

مخطط ٩





رباعي بيوتيل ٥- {[(رباعي بيوتوكسي كربونيل) أمينو] كربونيل}- ٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدروكوينولين- ٣- يل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٩-١)

tert-butyl 5 - {[(tert-butoxycarbonyl)amino] carbonyl}-2-(2-oxo-l,2-dihydroquinolin-3-yl)-lH- indole-1-carboxylate (9-1)

يتم تسخين محلول من ١- (رباعي بيوتوكسي كربونيل)- ٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- كيونولينيل)- 1H- اندول- ٥- حمض كربوكسيلي (٦- ١، ٠,٢ مجم، ٠,٤٩ ملي جزئ جرامي، ١ مكافئ)، أزيد ثاني فنيل فوسفوريل (١٢٨ ميكرولتر، ٠,٥٩ ملي جزئ جرامي، ١,٢ مكافئ)، وثالث إثيل الامين (٨٩ ميكرولتر، ٠,٦٤ ملي

جزئ جرامي، ١,٣ مكافئ) في t-BuOH (٣٠ ملي لتر) عند ١٠٠°م لمدة ساعتين. ويضاف كلوريد النحاسوز (٤,٩ مجم، ٠,٠٥ ملي جزئ جرامي، ٠,١ مكافئ) ويسخن الخليط الناتج عند ١٠٠°م لمدة ٢٤ ساعة ويركز المحلول ويتم تقسيم الراسب بين محلول بيكربونات صوديوم مائية مشبعة (٧٥ ملي لتر) وخلات الاثيل (٣× ٦٠ ملي لتر). وتغسل الطبقة العضوية المتحدة مرة واحدة بالماء (١٥٠ ملي لتر) ثم محلول ملحي (١٥٠ ملي لتر) وتجفف عبر سلفات الصوديوم وتركز وتتم تنقية الراسب بكروماتوجرافيا السائل عكسي- الطور (نسبة CH_3CN /H_2O مع وجود ٠,١٪ TFA) ليعطي رباعي بيوتيل ٥- {[(رباعي بيوتوكسي كربونيل) أمينو] كربونيل}- ٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدروكوينولين- ٣- يل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٩- ١)

tert-butyl 5 - {[(tert-butoxycarbonyl)amino] carbonyl}-2-(2-oxo-l,2-dihydroquinolin-3-yl)-lH- indole-1-carboxylate (9-1)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 9.37 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.34 (s, 9H).

٣- (٥- أمينو- 1H- إندول- ٢- يل)- ٢- (1H)- كوينولين (٩- ٢)

3-(5-amino-lH-indol-2-yl)-2(lH)-quinolinone (9-2)

تتم معالجة محلول من رباعي بيوتيل ٥- {[(رباعي بيوتوكسي كربونيل) أمينو] كربونيل}- ٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيدروكوينولين- ٣- يل)- 1H- اندول- ١- كربوكسيلات (٩- ١، ٣٤٠ مجم) في خليط من ١: ١ من CH_2Cl_2 و TFA (٣٠ ملي لتر) بواسطة ٣ نقاط من DMSO و H_2O ويسخن الخليط الناتج بالارتجاع لمدة ٤٥ دقيقة. ويركز المحلول ويتم تنقية الراسب بكروماتورجرافيا السائل عكسي الطور (نسبة CH_3CN /H_2O مع وجود ٠,١٪ TFA) ليعطي ٣- (٥- أمينو- 1H- إندول- ٢- يل)- ٢- (1H)- كوينولين (٩- ٢)

3-(5-amino-lH-indol-2-yl)-2(lH)-quinolinone (9-2)

في صورة صلب أصفر.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.51 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.36 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.28 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.05 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, J=1.5 Hz), 6.74 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.72 (d, 1H, J=2.0 Hz).

٤- امينو- N- [٢- (٢- اوكسو- ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ٥- يل]- ١- بيبريدين كرباكساميد (٩- ٣)

4-amino-N-[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]-l-piperidinecarboxamide (9-3)

يضاف بشكل متتابع ٤- نيترو كلوروفورمات (٧٠ مجم، ٠,٣٥ ملي جزئ جرامي، ١,٥ مكافئ) وبيريدين (٠,٠٣ ملي لتر، ٠,٣٥ ملي جزئ جرامين ١,٥ مكافئ) إلى محلول من ٣- (٥- أمينو- 1H- إندول- ٢- يل)- ٢- (1H)- كوينولين (٩- ٢، ٦٤ مجم، ٠,٢٣ ملي جزئ جرامين ١ مكافئ) في ثاني أوكسان (٢٠ ملي لتر) ويسخن الخليط الناتج عند ٦٠°م لمدة ساعة واحدة. ويضاف رباعي بيوتيل ٤- بيبريدينيل كربامات (١٠٠ مجم، ٠,٥ ملي جزئ جرامي، ٢,٢٠ مكافئ)، ويسخن الخليط الناتج عند ٦٠°م لمدة ساعة واحدة. يقسم خليط التفاعل بين محلول بيكربونات صوديوم مائي مشبع وخلات الاثيل (١٠٠ ملي لتر). وتجفف الطبقة العضوية خلال سلفات الصوديوم وتركز وتتم معالجة محلول من الراسب في خليط ١: ١ CH_2Cl_2 و TFA (١٥ ملي لتر) بواسطة نقطتين من DMSO ونقطتين من الماء. ويسخن الخليط الناتج عند الارتجاع لمدة ٤٥ دقيقة، ثم يركز. تتم تنقية عكسي الطور (نسبة H_2O/ CH_3CN مع وجود ٠,١٪ TFA) ليعطي ٤- امينو- N- [٢- (٢- اوكسو- ١، ٢- ثاني هيدرو- ٣- كيونولينيل)- 1H- إندول- ٥- يل]- ١- بيبريدين كرباكساميد (٩- ٣)

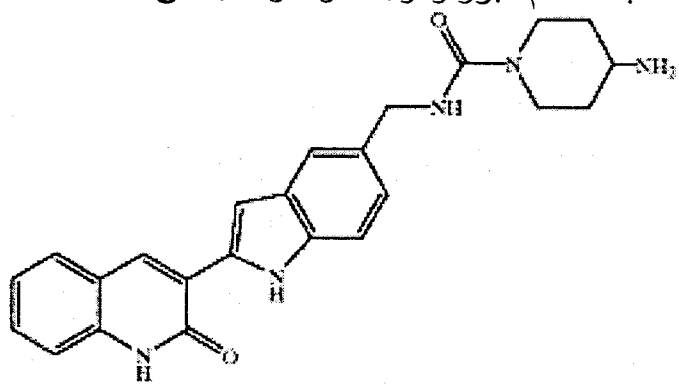
4-amino-N-[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinolinyl)-lH-indol-5-yl]-l-piperidinecarboxamide (9-3)

في صورة ملح TFA.

1NMR(500MHz,CD3OD)δ.45(s,1H),7.75(d,1H,J=81Hz),7.54(t,1H,J=.1Hz),7.53(m,1H),7.38(m,2H),7.28(t,1H,J=.1Hz),7.20(s,1H),7.08(dd,1H,J=.0,1.9Hz),4.29(

d,2H,J-6.9Hz), 3.37(m,1H),2.99(t,2H,J=.98Hz),2.05 (d, 2H ,J=.1 Hz), 1.60 (qd, 2H, J=4.4, 1.5 Hz).

وقد تم تحضير ٤- أمين- N- {[٢- (٢- أوكسو- ١، ٢- ثاني هيـــدرو- ٣- كيونولينيل)- 1H)- اندول- ٥- يل] مثيل}- ١- بيبريدين كربوكساميد (٩- ٤) بدايـــة من المركب ٧- ٤ باستخدام البروتوكول الموصوف باعلى.

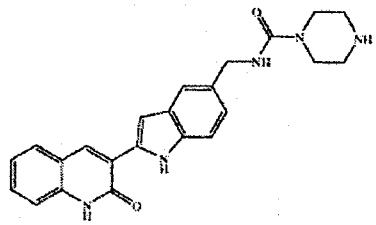


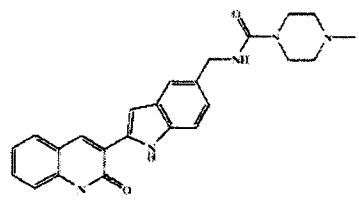
9-4

9-4, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.1 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 8.52 (S, 1H), 7.79 (br s, 2H), 7.72 (d, 1H, J=8 Hz), 7.52 (t, 1H, J=8 Hz), 7.43 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J=8 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=8 Hz), 7.06 (m, 2H), 4.31 (d, 2H, J=5 Hz), 4.04 (d, 2H, J=13 Hz), 3.20 (br s, 1H), 2.76 (t, 2H, J=12 Hz), 1.83 (d, 2H, J=13 Hz), 1.36 (m, 2H).

تم تحضير المركبات ٩- ٥ و ٩- ٦ في جدول ٩ بأسفل عن طريـــق تعـــديل بسيط للبروتوكولات الموصوفة بأعلى للمركب ٩- ٣.

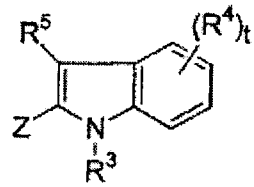
جدول ٩

رقم المركب	الشكل التركيبي	أسم المركب
٩- ٥		N-{[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quinoluiyl)lH-indol-5-yl]methyl}-l-piperazine carboxamide

-methyl-N-{[2-(2-oxo-l,2-dihydro-3-quulolinyl)lH-indol-5-yljmethyl}-l-piperazine carboxamide		٦ -٩

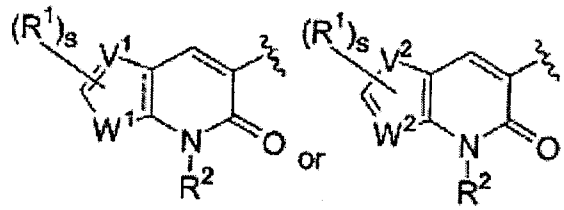
عناصر الحماية

١ ١- مركب له الصيغة I:



٢ أو ملحة مقبول صيدليا pharmaceutically acceptable salt أومجانسة الفراغي ، حيث

٣ Z تكون



٤ تكون W^1 عبارة عن كبريت S، أكسجين O أو N-R؛

٥ تكون V^1 عبارة عن نيتروجين N أو كربون C؛

٦ تكون W^2 عبارة عن نيتروجين N أو كربون C؛

٧ تكون V^2 عبارة عن كبريت S، أكسجين O أو N-A،

٨ تكون a عبارة عن صفر أو ١؛

٩ تكون b عبارة عن صفر أو ١؛

١٠ تكون m عبارة عن صفر، ١ أو ٢؛

١١ تكون a عبارة عن ١ أو ٢؛

١٢ تكون t عبارة عن ١، ٢ أو ٣؛

١٣ تكون X = Y عبارة عن N=C، C=N أو C=C؛

١٤ تكون R عبارة عن هيدروجين H أو الكيل C_1-C_6؛

١٥ يتم إختيار R^1 و R^5 كلاً على حدة من:

١٦ (١) الهيدروجين،

١٧ (٢) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} alkyl،

١٨ (٣) $(C=O)_a O_b$ aryl،

١٩ (٤) $(C=O)_a O_b C_2$-C_{10} alkenyl،

٢٠ (٥) $(C=O)_a O_b C_2$-C_{10} alkynyl،

٢١ (٦) CO_2H،

٢٢ (٧) halo،

٢٣ (٧) OH،

٢٤ (٩) perfluoroalkyl $O_b C_1$-C_6،

٢٥ (١٠) $(C=O)_a NR^7R^8$،

٢٦ (١١) CN،

٢٧ (١٢) cycloalkyl $(C=O)_a O_b$، و

٢٨ (١٣) heterocyclyl $(C=O)_a O_b$،

٢٩ كل من الألكيل alkyl، الأريل aryl، الألكينيل alkenyl، الكاينيل alkynyl، الألكيل

٣٠ الحلقي cycloalkyl والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بواحد

٣١ أو أكثر من المستبدلات المختارة من R^6؛

٣٢ تختار من R^2 و R^3 كلاً على حدة من:

٣٣ (١) الهيدروجين H،

٣٤ (٢) $(C=O)O_a C_1$-C_6 alkyl،

٣٥ (٣) aryl $(C=O)\ O_a$،

٣٦ (٤) C_1-C_6 alkyl،

٣٧ (٥) SO_2R_a، و

٣٨ (٦) aryl؛

٣٩ تختار R^4 من:

٤٠ (١) $(C=O)_a O_b C_{1\text{-}10}$ alkyl،

٤١ (٢) $(C=O)_a O_b$ aryl،

٤٢ (٣) $(C=O)_a O_b C_2$-C_{10} alkenyl،

٤٣ (٤) $(C=O)_a O_bC_2$-C_{10} alkynyl،

٤٤ (٥) CO_2H،

٤٥ (٦) halo،

٤٦ (٧) OH

٤٧ (٨) perfluoroalkyl O_bC_1-C_6،

٤٨ (٩) $(C=O)_aNR^7R^8$،

٤٩ (١٠) CN،

٥٠ (١١) cycloalkyl $(C=O)_a O_bC_6$-C_8، و

٥١ (١٢) heterocyclyl $(C=O)_aO_b$،

٥٢ كل من الألكيل alkyl، الأريل aryl، الألكينيل alkenyl، الألكيل الحلقي cycloalkyl

٥٣ والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl المذكورة يتم إستبدالهم إختياريا بواحد أو أكثر من

٥٤ المستبدلات المختارة من R^6؛

٥٥ R^6 هي:

٥٦ (١) $(C=O)_aO_bC_1$-C_{10} alkyl،

٥٧ (٢) $(C=O)_a O_b$ aryl،

٥٨ (٣) C_2-C_{10} alkenyl،

٥٩ (٤) C_2-C_{10} alkynyl،

٦٠ (٥) heterocyclyl $(C=O)_a O_b$،

٦١ (٦) CO_2H،

٦٢ (٧) halo،

٦٣ (٨) CN،

٦٤ (٩) OH،

٦٥ (١٠) perfluoroalkyl O_bC_1-C_6،

٦٦ (١١) O_a-$(C=O)_aNR^7R^8$،

٦٧ (١٢) oxo،

(١٣) CHO،

(١٤) R^7R^8 أو الـ N-oxide، أو

(١٥) $(C=O)_a\ O_bC_3$-C_8 cycloalkyl،

كل من الألكيل alkyl، الأريل aryl، الألكينيل alkenyl، الكاينيل alkynyl، الألكيل الحلقي الغير متجانس heterocyclyl المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من R^{6a}؛

تختار R^{6a} من:

(١) $(C=O)_rO_s$ الكيل $(C_1$-$C_{10})$ alkyl، حيث تكون r و s كلاً على حدة صفر أو ١،

(٢) Or بير فلور الكيل $(C_2$-$C_5)$ perfluoroalkyl، حيث r تمثل صفر أو ١،

(٣) الكايلين $(C_0$-$C_6)$ – $S(O)mR^a$، حيث m تمثل صفر، ١ أو ٢،

(٤) oxo،

(٥) OH،

(٦) halo،

(٧) CN،

(٨) $(C_2$-$C_{10})$ alkenyl،

(٩) $(C_0$-$C_6)$ alkynyl،

(١٠) $(C_3$-$C_6)$ cycloalkyl،

(١١) $(C_0$-$C_6)$ alkylene-aryl،

(١٢) $(C_0$-$C_6)$ alkylene-heterocyclyl،

(١٣) $N(R^b)2$ –$(C_0$-$C_6)$ alkylene،

(١٤) $C(O)R^a$،

(١٥) CO_2R^a –$(C_1$-$C_6)$ alkylene،

(١٦) C(O)H، و

(١٧) CO_2H – $(C_0$-$C_6)$ alkylene،

كل من الألكيل alkyl، الألكينيل alkenyl، الكاينيل alkynyl، الألكيل الحلقي cycloalkyl، الآريل aryl، والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بثلاث مستبدلات مختارة من R^b، OH، الكوكسي alkoxy (C_1-C_6)، هالوجين halogen، CO2H، CN، O(C=O) الكيل alkyl (C_1-C_6)، أوكسو oxo، $N(R^b)_2$؛

تختار R^7 وR^8 كلاً على حدة من:

(١) هيدروجين H،

(٢) $(C=O)O_b$ alkyl (C_1-C_{10})،

(٣) $(C=O)O_b$ cycloalkyl C_3-C_8،

(٤) $(C=O)O_b$ aryl،

(٥) $(C=O)O_b$ heterocyclyl،

(٦) alkyl (C_1-C_{10})،

(٧) aryl،

(٨) alkenyl (C_2-C_{10})،

(٩) alkynyl (C_2-C_{10})،

(١٠) heterocyclyl،

(١١) cycloalkyl C_3-C_8،

(١٢) SO_2R^a، و

(١٣) $(C=O)NR^b_2$،

كل من الألكيل alkyl، الألكيل الحلقي cycloalkyl، الآريل aryl، والحلقة الغير متجانسة heterocyclyl، الألكينيل alkenyl والألكاينيل alkynyl المذكورة يتم إستبدالهم إختيارياً بواحد أو أكثر من مستبدلات مختارة من R^{6a}، أو تؤخذ R^7 و R^8 سوياً مع النيتروجين nitrogen المتصل بها لتكوين حلقة غير متجانسة heterocycle أحادية الحلقة monocyclic أو ثنائية الحلقة bicyclic ذات ٥-٧ أضلاع في كل حلقة وتحتوي إختيارياً على، بالإضافة للنيتروجين nitrogen، واحد أو إثنين من الذرات الغير متجانسة من النيتروجين nitrogen، والأكسجين O

والكبريت S، الحلقة الغير متجانسة، المذكورة أحادية الحقة أو ثنائية الحلقة المستبدلة إختيارياً بواحد أو أكثر من المستبدلات المختارة من R^{6a}؛

تكون R^a عبارة عن الكيل (C_0-C_6)، آريل، حلقة غير متجانسة، الكيل حلقي (C_3-C_6)، الكيل (C_1-C_6) $(C=O)O$ أو $S(O)_2R^a$.

تكون R^b هيدروجين H، (C_1-C_6) alkyl، آريل aryl، حلقي مخلط heterocyclyl، الكيل حلقي (C_3-C_6) cycloalkyl، $(C=O)OC_1$-C_6alkyl أو $S(O)_2R^a$؛ و

ويقصد من المصطلح "حلقي مخلط heterocyclyl " أنه يعني من ٥ إلى ١٠ أعضاء حلقية مخلطة أروماتية أو غير أروماتية محتوي على ١ إلى ٤ ذرات مخلطة مختارة من المجموعة التي تتكون من أكسجين O، نيتروجين N وكبريت S والمشتملة على مجموعات ثنائية الحلقة.

٢- تركيب صيدلي يتضمن مركب وفقاً للعنصر الحمايه ١ وحامل مقبول صيدلياً pharmaceutically acceptable carrier.

٣- استخدام المركب وفقاً لعنصر الحماية ١ في تثبيط إنزيم التيروسين كيناز tyrosine kinase وذلك بإعطاء كمية فعالة علاجياً من مركب العنصر ١.