بسم الله الرحمن الرحيم

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية KACST

المملكة العربية السعودية

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ١٤٢٥/٠٥/٢٩هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ١٤٣٦/١٢/٣٠ هـ، يقرر منح:

١) لي لابوراتور سيرفير

LES LABORATOIRES SERVIER

٢) فيرناليز (آر أند دي) ليميتد

VERNALIS (R&D) LIMITED

براءة اختراع رقم ٦٢٣٠

بتاريخ ١٤٤٠/٠٤/٠٥هـ الموافق ٢٠١٨/١٢/١٢ م

عن الاختراع المسمى/ مركبات إندوليزين جديدة ، وعملية لتحضيرها وتركيبات صيدلية تحتوى عليها

New indolizine compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. صقر بن ناصر الفطيماني

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٦٢٣٠
[45] تاريخ المنح: ١٤٤٠/٠٤/٠٥ هـ
الموافـــق: ٢٠١٨/١٢/١٢ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: أرنود لي تيران، تييري لي ديغوارهر، جيروم بينوا ستارك، جين ميشال هينلن، غويلوم دي نانتيويل، أوليفـيير غينيســتي، جـيمس إدوارد بـول ديفيدســون، جيمس بروك موراي، أي جين تشن

[73] مالك البراءة: ١) لي لابوراتور سيرفير، ٢) فيرناليز (آر أند دي) ليميتد

عنوانه: ١) ٥ روي دي فيردون ٩٢٢٨٤ سو رنيس سيديكس، فرنسا، ٢) ١٠٠ بيركشير بلايس رود وينرش بريك شير ار جي ٤١٥ ار دي ، المملكة المتحدة

جنسيته: ١) فرنسية، ٢) بريطانية

[74] الوكيل: التميمي ومشاركوه للمحاماة والإستشارات القانونية

[21] رقم الطلب: ٥١٦٣٧٠٤٤٨

[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: ١٤٣٧/٠٤/١١ هـ
الموافق: ٢٠١٦/٠١/٢١ م

تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٤/٠٧/٢٢ م

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/FR2014/051885

[87] رقم النشر الدولي: WO/2015/011397

تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٥/٠١/٣٠ م

[30] بيانات الأسبقية:

FR	١٣/٥٧٢٦٥	٢٠١٣/٠٧/٢٣م

[51] التصنيف الدولي (IPC^8) :
A61P 037/000, A61P 035/000, C07D 487/004, C07D 519/000, C07D 471/004

[56] المراجع:

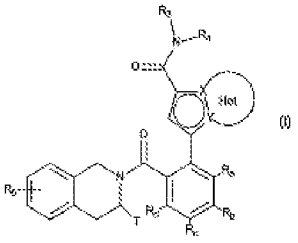
WO	٢٠٠٦٠٢٣٧٧٨	٢٠٠٦/٠٦/١٥م
WO	٢٠١٢١٦٢٣٦٥	٢٠١٢/١١/٢٩م
WO	٢٠١٣٠٩٦٠٥٥	٢٠١٣/٠٦/٢٧م

اسم الفاحص: ندى بنت هذال القحطاني

[54] اسم الاختراع: مركبات إندوليزين جديدة ، وعملية لتحضيرها وتركيبات صيدلية تحتوى عليها

New indolizine compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمثبطات Bcl-2 واستخدامها في معالجة السرطان. وتعتبر أفضل المركبات وفقا للاختراع هي المركبات بالصيغة (I) حيث تكون كل من Ra, Rb, Rc, Rd, T, R3, R4, R5, X, Y و Het كما عرف في الوصف.



(I)

عدد عناصر الحماية (١٦)

مركبات إندوليزين جديدة ، وعملية لتحضيرها وتركيبات صيدلية تحتوى عليها

New indolizine compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الإختراع الحالى بمركبات إندوليزين INDOLIZINE COMPOUNDS ، وعملية لتحضيرها وبتركيبات صيدلية تحتوى عليها .

وتعتبر مركبات الإختراع الحالى جديدة ولها خصائص صيدلية قيمة جدا فى مجال التلاشى الخلوى apoptosis وعلم السرطان cancerology.

والتلاشى الخلوى ، أو موت الخلية المبرمج programmed cell death ، هو عملية طبيعية جوهرية للتطور الجنينى والحفاظ على الثبات الأصلى للأنسجة tissue homeostasis.

ويتضمن موت الخلية من نوع التلاشى الخلوىApoptotic-type تغيرات مظهرية مثل تكثف النواة ، وتفتت (شدفات) الحمض النووى DNA ظواهر حيوية كيميائية مثل تنشيط الكسبازات caspases والذى يسبب الى تلف مكونات بنائية رئيسية للخلية ، ومن ثم يحفز تفككها وموتها . ويعتبر تنظيم عملية التلاشى الخلوى أمراً معقداً ويتضمن تنشيط أو إعادة إخماد مسارات تأشير بين خلوية مختلفة (Cory S. et al., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656) .

ويدخل إختلال تنظيم التلاشى الخلوى Deregulation فى أمراض معينة . فيصاحب التلاشى الخلوى الزائد أمراض تحليلية عصبية neurodegenerativeمثل مرض باركينجسون Parkinson's disease ، مرض ألزهيمر Alzheimer's disease ، وقصور الدورة الدموية ischaemia. وعلى العكس ، فإن عيوب فى تطبيق التلاشى الخلوى تلعب دوراً كبيراً فى تطور السرطانات ومقاومتها الكيميائية chemoresistance ، وفى الأمراض المناعية الذاتية auto-immune diseases، والأمراض والعدوات الفيروسيةviral infections . وبالتالى يعتبر غياب

التلاشى الخلوى أحد البصمات النوعية phenotypic signatures للسرطان (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70) .

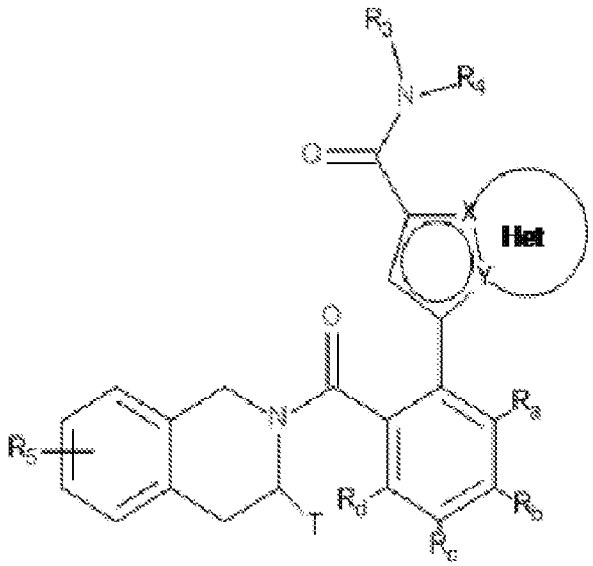
ويصاحب البروتينات المضادة للتلاشى الخلوى The anti-apoptotic proteins من عائلة Bcl-2 أمراض عديدة . وقد وصف ضلوع بروتينات عائلة Bcl-2 فى أنواع عديدة من السرطان ، مثل سرطان القولون colorectal cancer ، سرطان الثدى breast cancer ، سرطان الخلية الصغيرة للرئة small-cell lung cancer ، سرطان غير الخلية الصغيرة للرئة non-small-cell lung cancer ، سرطان المثانة bladder cancer ، سرطان المبيض ovarian cancer ، سرطان البروستاتا prostate cancer ، أبيضاض الدم اللمفاوى المزمن chronic lymphoid leukaemia ، الورم اللمفاوى البوصيلى follicular lymphoma ، الورم النقوى myeloma ، سرطان البروستاتا prostate cancer ، الخ . ويدخل فرط تعبير البروتينات المضادة للتلاشى الخلوى من عائلة Bcl-2 فى توالد الأورام tumorigenesis ، وفى مقاومة العلاج الكيميائى وفى التطور السريرى للمرضى المصابون بالسرطان . ومن ثم فإن هناك حاجة علاجية لمركبات تثبط الفعالية المضادة للتلاشى الخلوى anti-apoptotic activity لبروتينات العائلة Bcl-2 .

وبالإضافة الى كونها جديدة ، فإن مركبات الإختراع الحالى لها خواص أولية pro-apoptotic properties فى التلاشى الخلوى مما يجعل من الممكن أستخدامها فى أمراض pathologies تتضمن عيوب فى التلاشى الخلوى مثل الإستخدام فى علاج السرطان وأمراض المناعة الذاتية auto-immune diseases و أمراض الجهاز المناعى diseases of the immune system. .

<u>الوصف العام للاختراع</u>

يزود الاختراع الحالي مشتقات أصلية من ١، ٢، ٣، ٤ رباعي هيدرو أيزوكوينولين-٢- كربونيل فنيل 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2- carbonylphenyl التي تعتبر مثبطات Bcl-2 قوية. واستنادا إلى خواصها الصيدلية، فإنه من الممكن أن تكون المركبات مفيدة في معالجة السرطان، أمراض المناعة الذاتية وأمراض الجهاز المناعي

يتعلق الإختراع الحالى بمزيد من التحديد بمركبات بالصيغة (I) :-

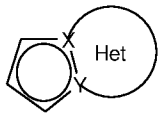


(I)

حيث :-

X و Y تمثلا ذرة كربون أو ذرة نيتروجين carbon atom or a nitrogen atom ، ويجب أن يكون مفهوماً أنهما لا تمثلا فى نفس الوقت ذرتى كربون أو ذرتى نيتروجين ،

يمثل الشطر Het من المجموعة



حلقة عطرية أو غير عطرية مستبدلة إختيارياً مكونة من ٥ ، ٦ أو ٧ أعضاء حلقية ، والتى يمكن أن تحتوى ، بالإضافة الى النيتروجين الممثل بـ X أو بـ Y ، من واحد الى ٣ ذرات غير متجانسة مختارة مستقلة من أكسيجين oxygen ، كبريت sulphur ,، و نيتروجين ، ويجب أن يكون مفهوماً أن النيتروجين المعنى يمكن أن يستبدل بمجموعة تمثل ذرة هيدروجين ، أو مجموعة الكيل (C1-C6) alkyl group خطية أو متفرعة Linear or branched أ و مجموعة -C(O)-O-Alk حيث Alk تكون مجموعة الكيل (C1-C6) خطية أو متفرعة

T تمثل ذرة هيدروجين ، مجموعة الكيل (C1-C6) خطية أو متفرعة a linear or branched (C1-C6)alkyl group مستبدلة إختيارياً بواحدة الى ثلاثة ذرات هالوجين ، مجموعة الكيل (C2-C4)-NR1R2 أومجموعة الكيل (C1-C4)-OR6 ،

R1 و R2 مستقلتين أحداهما عن الأخرى تمثلا ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل (C1-C6) خطية أو متفرعة ،

أو R1 و R2 تشكلا مع ذرة النيتروجين التى تحملهما مجموعة هتيروسيكلوالكيل heterocycloalkyl ،

R3 تمثل مجموعة الكيل (C1-C6) خطية أو متفرعة ، مجموعة الكنيل alkenyl group (C2-C6) خطية أو متفرعة ، مجموعة الكينيل alkynyl group (C2-C6) خطية أو متفرعة ، مجموعة سيكلوالكيل cycloalkyl group ، مجموعة سيكلو الكيل (C3-C10) - الكيل (C1-C6) ،

heterocycloalkyl هتيروسيكلوالكيل (C3-C10)cycloalkyl-(C1-C6)alkyl group ، أريل أو هتيروأريل aryl group or a heteroaryl group ، ويجب أن يكون مفهوماً أن واحدة أو أكثر من ذرات كربون من المجموعات المعرفة هنا ، أو ذرات كربون بدائلها المحتملة يمكن أن تكون ديوتورمية deuterated ،

R4 تمثل مجموعة أريل ، مجموعة هتيروأريل ، مجموعة سيكلوالكيل ، أو مجموعة الكيل (C1-C6) خطية أو متفرعة ، ويجب أن يكون مفهوماً أن واحدة أو أكثر من ذرات كربون من المجموعات المعرفة هنا ، أو ذرات كربون بدائلها المحتملة يمكن أن تكون ديوتورمية ،

R5 تمثل ذرة هيدروجين أو ذرة هالوجين ، مجموعة الكيل (C1-C6) خطية أو متفرعة أو مجموعة الكوكسى alkoxy group (C1-C6) خطية أو متفرعة ،

R6 تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل (C1-C6) خطية أو متفرعة ،

Ra ، Rb ، Rc ، و Rd ، كل منهما مستقلة عن الأخريات تمثل R7 ، ذرة هالوجين ، مجموعة الكوكسى (C1-C6) خطية أو متفرعة ، مجموعة هيدروكسى hydroxy group ، مجموعة متعدد هالوالكيل (C1-C6) polyhaloalkyl خطى أو متفرع ، مجموعة ثالث فلورو ميثوكسى trifluoromethoxy group ؛ -NR7R7' ، نيترو ، -R7-CO الكيل (C0-C6)- ، الكيل (C0-C6)- R7-CO-NH- ، الكيل(C0-C6)- NR7R7'-CO ، O-الكيل-

(C0-C6) -NR7R7'-CO- ، الكيل(C0-C6)- -R7-SO2-NH ، الكيل(C0-C6)-
R7-NH-CO-NH ، الكيل(C0-C6)- R7-O-CO-NH ، مجموعة هتيروسيكلوالكيل ، أو
تشكل البدائل من واحد من الأزواج (Ra,Rb) ، (Rb,Rc) أو (Rc,Rd) معاً مع الذرات الكربون
التى تحملها حلقة مكونة من ٥ الى ٧ أعضاء حلقية ، والتى يمكن أن تحتوى على من واحد الى
٢ ذرات غير متجانسة مختارة من أكسيجين وكبريت ، ويجب أن يكون مفهوماً أن واحد أو أكثر
من ذرات الكربون من الحلقة المعرفة هنا من قبل يمكن أن تكون ديوتورمية أو مستبدلة بواحد الى
٣ من المجموعات المختارة من هالوجين والكيل (C1-C6) خطية أو متفرعة ،

R7 و R7' ، كل منهما مستقلة عن الأخرى تمثل هيدروجين ,hydrogen، الكيل (C1-C6)
خطية أو متفرعة linear or branched (C1-C6)alkyl ، الكنيل (C2-C6) خطية أو متفرعة
a linear or branched (C2-C6)alkenyl ، الكينيل (C2-C6) خطية أو متفرعة a
linear or branched (C2-C6)alkynyl ، أريل aryl أو هتيروأريل heteroaryl ، أو R7 و
R7' ، معاً مع ذرة النيتروجين nitrogen التى تحملها ، تشكلاً هتيروسيكل heterocycle مكون
من ٥ الى ٧ أعضاء حلقية ،

ويجب أن يكون مفهوماً ايضاً أن :-

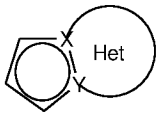
" أريل " يعنى مجموعة فنيل phenyl ، نفثيل naphthyl ، ثانى فنيل أو اندنيل biphenyl or
indenyl group ،

" هتيروأريل ""heteroaryl يعنى مجموعة أحادية - أو ثنائى- الحلقية mono- or bi-cyclic
groupمكونة من ٥ الى ١٠ أعضاء حلقية ، لها على الأقل شطر عطرى واحد و يحتوى على
من ١ الى ٤ ذرات غير متجانسة مختارة من أكسيجين ، كبريت ، و نيتروجين (بما فى ذلك
نيتروجينات رباعية) ،

"سيكلوالكيل " "cycloalkyl يعنى أى مجموعة كربوحلقية carbocyclic group غير عطرية
أحادية - أو ثنائى- الحلقية mono- or bi-cyclic, non-aromatic تحتوى على من ٣ الى
١٠ أعضاء حلقية ،

" هتيروسيكلوالكيل "cycloalkyl تعنى أى مجموعة كربوحلقيةcarbocyclic group غير عطرية أحادية – أو ثنائى – الحلقية mono– or bi–cyclic, non–aromatic ، مكونة من ٣ الى ١٠ أعضاء حلقية ، وتحتوى على من واحد الى ٣ ذرات هتيرو مختارة من أكسيجين ، كبريت ، SO ، SO2 ونيتروجين ،

ويجب أن يكون مفهوماً أن مجموعات الأريل ، هتيروأريل ، سيكلوالكيل ، وهتيروسيكلوالكيل كما حددت و مجموعات الألكيل ، الكنيل ، الكينيل ، الكوكسى ، لتكون مستبدلة بمن ١ الى ٣ مجموعات مختارة من :– مجموعة الكيل (C1–C6) خطية أو متفرعة مستبدلة إختيارياً ، سبيرو spiro (C3–C6) ، مستبدلة إختيارياً ، الكوكسى (C1–C6) خطية أو متفرعة مستبدلة إختيارياً ، الكيل (C1–C6) –S– ؛ هيدروكسي ؛ أكسو oxo (أو N– أكسيد عندما يكون مناسباً) ؛ نيترو nitro ؛ سيانو cyano ؛ –COOR' ؛ –OCOR' ؛ –NR'R" ؛ متعدد هالوالكيل (C1–C6) خطى أو متفرع ، ثالث فلورو ميثوكسى ؛ الكيل سلفونيل (C1–C6) alkylsulphonyl ؛ هالوجين ؛ أريل مستبدل إختيارياً ؛ هتيروأريل ؛ اريلوكسى aryloxy ؛ أريل ثيو arylthio ؛ سيكلوالكيل cycloalkyl ، هتيروسيكلوالكيل مستبدل إختيارياً بواحدة أو أكثر من ذرات هالوجين أو مجموعات الكيل ، ويجب أن يكون مفهوماً أن R' و R" ، كل منهما مستقلة عن الأخرى ، تمثلا ذرة هيدروجين أو مجموعة الكيل (C1–C6) خطية أو متفرعة مستبدلة إختيارياً ،



ويجب أن يكون مفهوماً للشطر Het من المجموعة كما حددت

فى الصيغة (I) لتكون مستبدلة بمن واحد الى ثلاث مجموعات مختارة من الكيل (C1–C6) خطية أو متفرعة ، هيدروكسى ، الكوكسى (C1–C6) خطية أو متفرعة ، "NR1'R1 و هالوجين

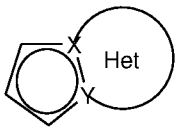
، ويجب أن يكون مفهوماً أن R1' و R1" تكون كما حددت للمجموعات R' و R" كما ذكرت من قبل ،

ومقابلاتها ، وأيزوميراتها الصنوية ، وأملاح الإضافة منها مع حمض أو قاعدة مقبول صيدلياً .

ومن بين الأحماض المقبولة صيدلياً التى قد ذكرت ، بدون أى حصر ، حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ، حمض هيدروبروميك hydrobromic acid ، حمض كبريتيك sulphuric acid ، حمض فوسفوريك phosphonic acid ، حمض خليك acetic acid ، حمض ثالث فلورو خليك trifluoroacetic acid ، حمض لاكتيك lactic acid ، حمض بيورفيك pyruvic acid ، حمض مالونيك malonic acid ، حمض سكسينيك succinic acid ، حمض جلوتاريك glutaric acid ، حمض فوماريك fumaric acid ، حمض طرطاريك tartaric acid ، حمض ماليك maleic acid ، حمض سيتريك citric acid ، حمض أسكوربيك ascorbic acid ، حمض أكساليك oxalic acid ، حمض ميثان سلفونيك methanesulphonic acid ، حمض كمفوريك camphoric acid, الخ .

ومن بين القواعد المقبولة صيدلياً التى قد ذكرت ، دون أى حصر ، هيدروكسيد صوديوم sodium hydroxide ، هيدروكسيد بوتاسيوم potassium hydroxide ، ثالث اثيل أمين triethylamine ، ثلا- بيوتيل أمين tert-butylamine الخ .

ومن المميز أن تمثل ، المجموعة



واحدة من المجموعات التالية :- ٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدروانداوليزين tetrahydroindolizine مستبدل إختيارياً بمجموعة أمينو amino group ؛ اندوليزين indolizine ؛ ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيررولو [١ ، ٢-a] بيرازين tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine مستبدل إختيارياً بمثيل ؛ بيرارول [١ ، ٢ -a] بيريميدين a methyl; pyrrolo[1,2-a]pyrimidine . والأكثر تفضيلاً بصفة خاصة المجموعات ٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدروانداوليزين و اندوليزين .

وفى المركبات المفضلة للإختراع ، T تمثل ذرة هيدروجين hydrogen ، مجموعة مثيل ، a methyl group (والأكثر بصفة خاصة (R) – مثيل) ، مجموعة ٢-(مورفولين-٤-يل) اثيل ، مجموعة ٣-(مورفولين-٤-يل) بروبيل ، $-CH_2-OH$ ، ٢- امينو اثيل ، ٢-(٣ ، ٣ -ثانى فلورو بيبريدين-١-يل) اثيل ، ٢-[(٢ ، ٢- ثانى فلورو اثيل) أمينو] اثيل أو ٢-(٣- ميثوكسى أزتيدين-١-يل) اثيل .

ومن المفضل Ra و Rd كل منهما تمثلا ذرة هيدروجين و (Rb,Rc) ، معاً مع ذرات الكربون التى تحملهما ، تشكلا مجموعة ١ ، ٣- ديوكسولان أو مجموعة ١ ، ٤- ديوكسان ؛ أو Ra ، Rc و Rd كل منهما تمثل ذرة هيدروجين و Rb تمثل هيدروجين ، هالوجين ، مثيل أو ميثوكسى ؛ أو Ra ، Rc و Rd كل منهما تمثل ذرة هيدروجين و Rc تمثل مجموعة هيدروكسى أو ميثوكسى . والأكثر تفضيلاً ، Ra و Rd كل منهما تمثلا ذرة هيدروجين و (Rb,Rc) ، معاً مع ذرات الكربون التى تحملهما ، تشكلا مجموعة ١ ، ٣- ديوكسولان ؛ أو Ra ، Rc و Rd كل منهما تمثل ذرة هيدروجين و Rb تمثل هالوجين .

والأفضل أن تكون مجموعة R4 هى ٤- هيدروكسى فنيل .

وفى المركبات المفضلة للإختراع ، R3 تمثل مجموعة الكيل (C1-C6) خطية أو متفرعة ، مجموعة أريل أو مجموعة هتيروأريل ، ومن الممكن لهاتين المجموعتين الأخرتين أن تستبدلا بواحد الى ثلاثة مجموعات مختارة من هالوجين ، الكيل (C1-C6) خطية أو متفرعة ، الكوكسى (C1-C6) خطية أو متفرعة ، سيانو و هتيروسيكلوالكيل- الكيل (C1-C6) ، حيث يكون شطر الألكيل خطي أو متفرع . والأكثر تفضيلاً ، R3 تمثل مجموعة هتيروأريل مختارة من المجموعة التالية :- 1H-أندول ، ٢ ، ٣- ثانى هيدرو-1H- أندول ، 1H-أندازول ، بيريدين ، 1H-بيررولو [٢ ، ٣-b] بيريدين ، 1H- بيرازول ، إيميدازو [١ ، ٢-a] بيريدين ، بيرازول [١ ، ٥-a] بيريميدين ، [١ ، ٢ ، ٤] تريازولو [١ ، ٥-a] بيريميدين ، و 1H – بيرازولو [٣ ، ٤-b] بيريدين ، كل منهما يمكن أن يكون مستبدلة مجموعة الكيل (C1-C6) خطية أو متفرعة .

وتندرج المركبات المفضلة وفقاً للإختراع فى المجموعة الآتية :-

N-(٤-هيدروكسى فنيلN-(4-hydroxyphenyl)-٣-(٦-{[(3R)]-٣-مثيل-٣ ، ٤- ثانى هيدروايزوكوينولين-٢(1H)- يل]كربونيل {[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-١ ، ٣- بنزوديوكسول-٥-يل 1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{١-[٢-(مورفولين-٤-يل) اثيلethyl(morpholin-4-yl)]-1H-أندول-٥-يلyl-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizine رابع هيدرو أندوليزين ٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- كربوكساميد-١- carboxamide ،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(3S)]-٣-[٢-(مورفولين-٤-يل) اثيل]-٣ ، ٤- ثانى هيدروايزوكوينولين-٢ (1H)- يل] كربونيل}-١ ، ٣- بنزوديوكسول-٥-يل)-N-فنيل-٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو أندوليزين-١- كربوكساميد

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide,

N-{٣-فلورو-٤-[٢-(مورفولين-٤-يل) إيثوكسى]فنيل}-4-(morpholin-2-[4-fluoro-3-ethoxy]phenyl)-N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(3R)]-٣-مثيل-٣ ، ٤- ثانى هيدروايزوكوينولين-٢ (1H)- يل]كربونيل}-١ ، ٣- بنزوديوكسول-٥-يل) أندوليزين-١- كربوكساميد ،

N-{3-fluoro-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(3R)-٣-مثيل-٣ ، ٤- ثانى هيدروايزوكوينولين-٢ (1H)-يل]كربونيل}-١ ، ٣- بنزوديوكسول-٥-يل)-N-(بيريدين-٤-يل) أندوليزين -١- كربوكساميد ،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(3R)-٣-مثيل-٣ ، ٤- ثانى هيدروايزوكوينولين-٢ (1H)-يل]كربونيل}-١ ، ٣- بنزوديوكسول-٥-يل)-N-(٢- مثيل بيريدين-٤-يل) أندوليزين -2 methylpyridin-4-yl)indolizine -١- كربوكساميد ،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(2-methylpyridin-4-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(3R)-٣-مثيل-٣ ، ٤- ثانى هيدروايزوكوينولين-٢ (1H)-يل]كربونيل}-١ ، ٣- بنزوديوكسول-٥-يل)-N-(١-مثيل -1H- بيررولو [٢ ، ٣-b] بيريدين -1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-٥-يل) أندوليزين indolizine -١- كربوكساميد ،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(3R)]-٣-[٣-(مورفولين -٤-يل) بروبيل]-٣ ، ٤- ثانى هيدروايزوكوينولين-٢ (1H)- يل]كربونيل}-١ ، ٣- بنزوديوكسول-٥-يل)-N-فنيل-٥ ، ٦ ، ٧ ،٨- رابع هيدرو اندوليزين -١- كربوكساميد ،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide,

N-(٢ ، ٤- ثانى مثيل بيريدين-٤-يل 2,6-dimethylpyridin-4-yl)-N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(3R)]-٣-مثيل-٣ ، ٤- ثانى هيدروايزوكوينولين-٢ (1H)- يل]كربونيل}-١ ، ٣- بنزوديوكسول-٥-يل)-أندوليزين -١- كربوكساميد ،

N-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(3R)]-٣-مثيل-٣ ، ٤- ثانى هيدروايزوكوينولين-٢ (1H)-يل]كربونيل}-١ ، ٣- بنزوديوكسول-٥-يل)-N-(بيريدين-٤-يل) ٥ ، ٦ ، ٧ ،٨- رابع هيدرو اندوليزين -١- كربوكساميد ،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide,

٣-(٥-كلورو-٢-{[(3R)-٣-مثيل-٣ ، ٤- ثانى هيدروايزوكوينولين-(3R)]}-5-chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-٢ (1H)- يل]كربونيل} فنيل)N-(٤- هيدروكسى فنيل)-N-(١- مثيل -1H- بيررولو [٢ ، ٣-b] بيريدين-٥-يل) أندوليزين-١- كربوكساميد ،

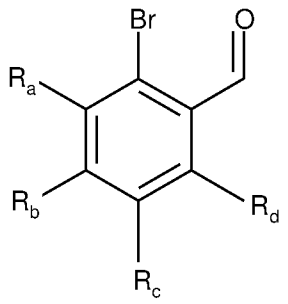
3-(5-chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-N-(٢- ميثوكسى بيريدين -٤-يل)-٣-(٦-{[(3R)-٣-مثيل-٣ ، ٤- ثانى هيدروايزوكوينولين-٢ (1H)- يل] كربونيل}-١ ، ٣- بنزوديوكسول-٥-يل)-اندوليزين -١- كربوكساميد ،

N-(4-hydroxyphenyl)-N-(2-methoxypyridin-4-yl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide,

ومقابلاتها ، وأيزوميراتها الصنوية ، وأملاح الإضافة منها مع حمض أو قاعدة مقبول صيدلياً .

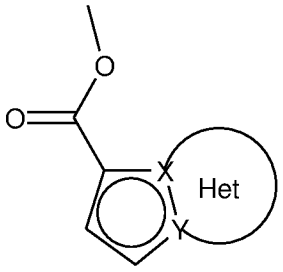
ويتعلق أيضاً الإختراع بعملية لتحضير مركبات بالصيغة (I) تتميز تلك العملية بأنها تستخدم المركب كمادة بدء بالصيغة (II):-



(II)

حيث Ra ، Rb ، Rc و Rd تكون كما حدد للصيغة (I)

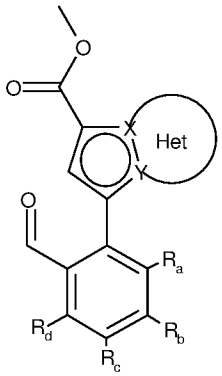
ويخضع ذلك المركب بالصيغة (II) الى تفاعل Heck ، فى وسط مائى أو عضوى ، فى وجود عامل حفاز بلاديوم ، من قاعدة ، من فوسفين phosphine و من المركب بالصيغة (III) :-



(III)

حيث تكون المجموعات X ، Y و Het كما حددت للصيغة (I) ،

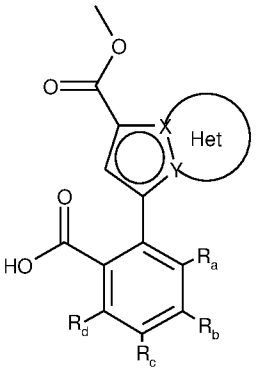
5 ليتم الحصول على المركب بالصيغة (IV):-



(IV)

حيث Ra ، Rb ، Rc و Rd ، X ، Y و Het كما حددت للصيغة (I) ،

ويؤكسد الألدهيد الوظيفى لذلك المركب بالصيغة (IV) الى حمض كربوكسيليكى لتشكيل المركب بالصيغة (V) :-

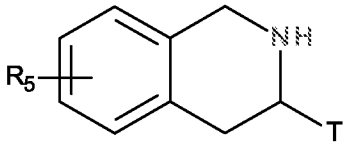


(V)

10

حيث Ra ، Rb ، Rc و Rd ، X ، Y و Het كما حددت للصيغة (I) ،

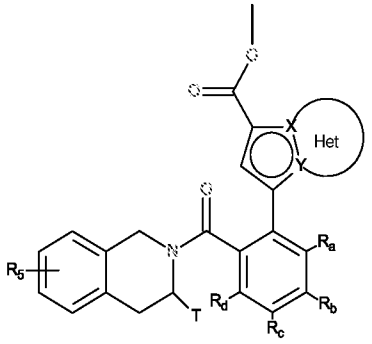
ثم يخضع ذلك المركب بالصيغة (V) الى ببتيد مقترن بالمركب بالصيغة (VI) :-



(VI)

حيث R5 و T تكون كما حددت للصيغة (I) ،

ليعطى المركب بالصيغة (VII) :



(VII)

حيث Ra ، Rb ، Rc و Rd ، T ، R5 ، X ، Y و Het كما حددت للصيغة (I) ،

ويحلل مائياً الإستر Ester الوظيفى للمركب بالصيغة (VII) ليعطى الحمض الكربوكسيليكى أو الكربوكسيلات المناظر ، والذى يمكن أن يحول الى مشتق حمض مثل كلوريد اسيل أو أندريد مناظر قبل الإقران بأمين NHR3R4 حيث R3 و R4 لها نفس المعانى للصيغة (I) ، لتعطى المركب بالصيغة (I) ،

ويمكن أن ينقى المركب بالصيغة (I) وفقاً لأسلوب فصل تقليدى ، والذى يحول – إذا ما رغب فى ذلك – الى أملاح إضافته مع حمض أو قاعدة مقبولة صيدلياً ، والذى يفصل إختيارياً الى أيزوميراته وفقاً لأسلوب فصل تقليدى ،

ويجب ان يكون مفهوماً أن عند أى لحظة يمكن ان تكون مناسبة اثناء مسار العملية الموصوفة بعاليه ، فإن بعض المجموعات (هيدروكسى ، أمينو ، .....) من معاملات البدء أو من المركبات الوسيطة للتخليق يمكن أن تحمى وتنزع حمايتها بعد ذلك ، حسبما يتطلب التخليق .

وبمزيد من التحديد ، فعندما تستبدل أحدى المجموعتين من R3 و R4 الأمين NHR3R4 بوظيفة هيدروكسى ، فإن هذه الأخير يمكن أن يكون قد خضع من قبل لتفاعل حماية قبل أى إقران مع الحمض الكربوكسيليكى المتشكل من المركب بالصيغة (VII) ، أو مع مشتق الحمض المناظر له ، ويجرى المركب المحمى الناتج بالصيغة (I) بعد ذلك تفاعل نزع حماية ويحول بعد ذلك إختيارياً الى واحد من أملاح أضافته مع حمض أو قاعدة مقبولة صيدلياً .

ويمكن الحصول على المركبات بالصيغ (II) ، (III) ، (VI) و الأمين NHR3R4 إما تجارياً أو يمكن الحصول عليها بواسطة الشخص الماهر فى هذا الفن بإستخدام تفاعلات كيميائية تقليدية موصوفة فى المراجع العلمية .

الوصف التفصيلي:

وقد أوضحت الدراسة الصيدلية Pharmacological study لمركبات الإختراع أن لها خواص تلاشى حيوى أولية pro-apoptotic properties . وتعتبر القدرة على إعادة تنشيط عملية التلاشى الخلوى فى الخلايا السرطانية ذات أهمية علاجية كبرى فى علاج السرطانات cancers والأمراض المناعية الذاتية auto-immune diseases, وأمراض الجهاز المناعى diseases of the immune system.

وبمزيد من التحديد فإن المركبات وفقاً للإختراع ستكون مفيدة فى علاج السرطانات المقاومة للعلاج الكيمياوى أوالإشعاعى ، وفى علل الدم الخبيثة وسرطان الخلية الصغيرة للرئة .

chemo- or radio-resistant cancers, and in malignant haemopathies and small-cell lung cancer.

ومن بين علاجات السرطان المقترحة التى يمكن ذكرها – دون الحصر – علاج سرطانات المثانة cancers of the bladder ، المخ brain ، الثدى breast ، والرحم uterus ، وأبيضاضات الدم اللمفاوية المزمنة chronic lymphoid leukaemias ، وسرطان القولون colorectal cancer ، المريئى cancers of the œsophagus، الكبد liver ، وأبيضاضات الدم

الأرومية اللمفاوية lymphoblastic leukaemias , ، ولمفوما غير هودجكن non-Hodgkin lymphomas ، و والورم الميلانينىmelanomas ، وعلل الدم الخبيثة malignant haemopathies ، والأورام النقويةmyelomas ، وسرطان المبيض ovarian cancer ، وسرطان الخلية الغير صغيرة للرئة non-small-cell lung cancer ، سرطان البروستاتا prostate cancer ، سرطان الخلية الصغيرة للرئة .small-cell lung cancer. ومن بين أورام اللمفوما الغير هودجكن non-Hodgkin lymphomas ، من المفضل أن تذكر اللمفومات البوصيليةpreferably follicular lymphomas ، ولمفوما الخلية المغزلية mantle cell lymphomas ، ولمفومات الخلية البائية الكبيرة المنتشرة diffuse large B-cell lymphomas ، ولمفومات الخلايا اللمفاوية الصغيرة small lymphocytic lymphomas، و لمفومات الخلية البائية فى المنطقة الحافية marginal zone B-cell lymphomas.

يتعلق الإختراع الحالى بتركيبات صيدلية تشمل على الأقل مركب واحدة بالصيغة (I) فى تركيبة مع واحد أو أكثر من السواغات المقبولة صيدلياً .

ومن بين التركيبات الصيدلية وفقاً للإختراع الحالى يمكن بصفة خاصة أكثر ذكر تلك التى تكون مناسبة لإعطاء الفمىoral ، أو عن غير طريق القناة الهضمية parenteral ، أو بالأنف nasal ، أو عبر الجلد per- or trans-cutaneous ، أو شرجياً rectal , ، أو عن طريق اللسان,perlingual ، أو بالعين ocularأو تنفسياً respiratory administration ، وبخاصة الأقراص ، أوأقراص tablets أو ملبسات dragées ، أو أقراص تحت اللسان sublingual tablets ، اكياسsachets , ، بواكى paquets ، كبسولاتcapsules ، أقراص معينة الشكل glossettes ، لبوسات lozenges ، دهانات suppositories ، مراهم creams , ، هلامات جلدية ,dermal gels، ومشروبات drinkable ، أو أنبولات للحقن .injectable ampoules.

o

وتتفاوت الجرعة وفقاً لجنس وعمر ووزن المريض ، وطريق لإعطاء ، وطبيعة الداعى العلاجى ، أو أى علاج مصاحب ، و المدى من ٠,٠١ مجم الى ١ جم كل ٢٤ ساعة . فى واحد أو أكثر من مرات الإعطاء .

وعلاوة على ذلك ، يتعلق الإختراع الحالى أيضاً بمصاحبة مركب بالصيغة (I) مع عامل مضاد للسرطان مختار من العوامل السامة وراثياً ، والسموم الميتوزية ، و مضادات نواتج الأيض ، و مثبطات البروتياسوم ، ومثبطات الكيناز ، والأجسام المضادة ،

genotoxic agents, mitotic poisons, anti-metabolites, proteasome inhibitors, kinase inhibitors and antibodies

وأيضاً بالتركيبات الصيدلية المحتوية على هذا النوع من التصاحب وإستخدامها فى تصنيع أدوية لإستخدامها فى علاج السرطان .

و يمكن أيضاً لمركبات الإختراع أن تستخدم بمصاحبة المركب الإشعاعى لعلاج السرطان .

وأخيراً ، فإن مركبات الإختراع يمكن أن تربط بالأجسام المضاد أحادية النسيلة أو شدفاتها أو تربط ببروتينات سقالة والتى يمكن أن تتعلق بأجسام مضادة أحادية النسيلة أو لا .

ويجب أن يكون مفهوماً أن شدفات الجسم المضاد كشدفاتت من نوع Fv ، scFv ، Fab ، F(ab')2 ، F(ab') ، scFv-Fc أو الأجسام المضادة ، والتى لها عموماً نفس تخصص الأرتباط كالجسم المضاد الذى قد تناسلت منه . ووفقاً للإختراع الحالى ، يمكن الحصول على شدفات الجسم المضاد للإختراع بدء من الأجسام المضادة بطرق بدء للهضم للإنزيمات مثل الببسين أو البابيين ، و/أو بتفليج قناطر الثانى كبريتيد بإختزل كيميائى . وفى حالة أخرى ، يمكن الحصول على شدفات الجسم المضاد المشتملة فى لإختراع الحالى بإساليب تأشيب وراثى كما هو معروف للشخص الماهر فى هذا الفن أو بدلاً من ذلك بتخليق الببتيد بواسطة -مثلاً -عوامل مخلقة ببتيدية ذاتية مثل تلك التى تقدمها شركة Applied Biosystems ، الخ .

ومن المفهوم أن بروتينات السقالة التى يمكن أن تتعلق بالأجسام المضادة أحادية النسيلة أو لا تعنى بروتين يحتوى على أو لا يحتوى على طية جلوبيولين مناعى والتى تنتج قدرة أرتباط مماثلة للجسم المضاد أحادى النسيلة . ويعرف الشخص الماهر فى هذا الفن كيفية إختيار سقالة البروتين . وبمزيد من التحديد فإنه من المعروف أنه كى تختار مثل تلك السقالة أن تبدى ملامح مختلفة كالآتى :- (Skerra A., J. Mol. Recogn., 13, 2000, 167-187) :- حفظ جيد للنوع الوراثى ، بناء متين بترتيب جزيئى ثلاثى الأبعاد معروف مثل التصوير البلورى أو الرنين النووى

المغناطيسى ، حجم صغير ، عدم وجود أو درجة منخفضة من التحويرات بعد الترجمة ، سهولة الإنتاج ، والتعبير والتنقية . ويمكن لمثل سقالة البروتين تلك أن تكون – مثل دون الحصر – أن تكون تركيبة مختار وة المجموعة المكونة من المفضل حقل فيبرونكتين العاشر من النوع III (FNfn10) ليبوكالين ,lipocalin, أنتكالين anticalin ، (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75) ، ومشتق بروتين Z من الحقل B من بروتين A ستافيلوكوكى staphylococcal ، ثيوريدوكسين thioredoxin A أو أى بروتين بحقل متكرر مثل " تكرار أنكيرين " (Kohl et al., PNAS, 2003, vol.100, No.4, 1700-1705) " . " تكرير أرماديلو" ، تكرار ليسين – ريتش " ، أو تكرار تتراتريكوببتيد" . ويمكن أيضاً أن يذكر مشتق سقالة من توكسينات toxins (مثل سكورديون مثل سم العقرب من توكسينات (سموم) (مثل سم العقرب ، حشرة ، نبات ، أو سموم حيوانات رخوية) أو مثبطات بروتينية لسنتاز أكسيد نيتريك عصبونى (PIN) .

وتوضح التحضيرات والأمثلة الآتية للإختراع ولكنها لا تحصرة على أية وجه .

إجراءات عامة :-

أستخدمت جميع المعاملات المتحصل عليها من مصادر تجارية بدون المزيد من التنقية أو التجفيف . وأجرى الإستشراب الوميضى على ISCO CombiFlash Rf 200i مع خراطيش غروان سيليكا مسبقة التعبأة (SiliaSep™ F60 (٤٠-٦٣ ميكرومتر ، ٦٠ أنجستروم) . وأجرى الإستشراب رقيق الطبقة مع ألواح ٥ × ١٠ سم مطلية بالنوع مرك 60 F254 من غروان سيليكا . وأجرى التسخين بالميكروويف بآلة CEM Discover® SP .

LC-MS تحليلى :-

ميزت مركبات الإختراع الحالى بمنظار طيفى للكتلة – بإستشراب سائل عالى الأداء مقترن بمنظار طيف كتلة (HPLC-MS إما على جهاز تحليل كتلة سريع Agilent HP1200 ، مقترن بكشاف كتلة ٦١٤٠ مع مصدر متعدد النمط بمدى (m/z ١٥٠ الى ١٠٠٠ amu) أو جهاز كتلة Agilent HP1100 مقترن بكشاف كتلة 1946D مع مصدر تآين بالرش الإليكترونى

(مدى m/z الى ١٥٠ الى ١٠٠٠ amu) . وظروف والطرق المذكورة فيما يلى متطابقة لكلا الآلتين .

الكشف :- UV عند ٢٣٠ ، ٢٥٤ و ٢٧٠ ن م .

حجم الحقنة :- ٢ ميكرولتر ،

الأطوار المتحركة A - ماء زائد ١٠ مل مول / فورمات أمونيوم ammonium formate + ٠,٠٨ % (ح/ح) حمض فورميك formic acid عند pH عند ٣,٥ تقريباً .

B - ٩٥% أسيتونيتريل Acetonitrile + ٥% A+ ٠,٠٨% (ح/ح) حمض فورميك .

الطريقة أ :- (٣,٧٥ ق ، تآين إما موجب (مو) أو موجب وسالب (مو/س))

العمود :- Gemini ٥ ميكرومتر ، C18 ، ٣٠ مم فى ٤,٦ مم (Phenomenex) .

درجة الحرارة ٣٥ْ م .

الفارق :-

لتدفق (مل/ق)	لمذيب B (%)	لمذيب A (%)	لزمن (ق)
٢	٥	٩٥	٠
٢	٥	٩٥	٠,٢٥
٢	٥	٩٥	٢,٥٠
٣	٩٥	٥	٢,٥٥
٣	٩٥	٥	٣,٦٠
٢	٩٥	٥	٣,٦٥
٢	٥	٩٥	٣,٧٠

٢	٥	٩٥	٣,٧٥

الطريقة ب :- (١,٩ ق ، تآين إما موجب (مو) أو موجب وسالب (مو/س)) .

العمود :- Gemini ٥ ميكرومتر ، C18 ، ٣٠ مم فى ٤,٦ (Phenomenex) .

درجة الحرارة ٣٥ْ م .

الفارق :-

التدفق (مل/ق)	المذيب B (%)	المذيب A (%)	الزمن (ق)
١,١	٥	٩٥	٠
١,١	٥	٩٥	٠,١٢
١,١	٩٥	٥	١,٣٠
١,٧	٩٥	٥	١,٣٥
١,٧	٩٥	٥	١,٨٥
١,١	٩٥	٥	١,٩٠
١,١	٥	٩٥	١,٩٥

التحضير ١ : حمض ٦- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو -٣- إندوليزينيل] -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربوكسيليك :-

6-[1-(Methoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylic acid

الخطوة أ : حمض ١- فورميل -٢- بيبريدين - كربوكسيليك:-

1-Formyl-2-piperidine-carboxylic acid

أضيف الى محلول ٤٠ جم من خليط راسيمى من حمض ٢- بيبريدين - كربوكسيليك - piperidine-carboxylic acid (٠,٣١٠ مل جزجم) فى ٣٠٠ مل حمض فورميك وضع عند ٠م ، بالتنقيط ، ٢٠٠ مل (٢,١٥ مل جزجم) أندريد خليك acetic anhydride . ثم قلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل . ثم ، برد خليط التفاعل الى ٠م ، وحلل مائياً بإضافة ٢٥٠ مل ماء ، وقلب لمدة نصف ساعة عند ٠م قبل التركيز الى الجفاف . وأخذ الزيت المتحصل عليه بذلك فى ٢٠٠ مل ميثانول methanol ثم ركز الى الجفاف . وتم الحصول على منتج العنوان فى صورة زيت بحصيلة ٩٨% . وأستخدم مباشرة ، بدون المزيد من التنقية فى الخطوة التالية .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 13.0 (1H ، m ، OH) ؛ 8.0-8.05 (1H ، 2s ، ألدهيد aldehyde) ؛ ٤,٥-٤,٩ (1H α ، 2d الى الـ N و COOH) ؛ ٤,١-٢,٦ (1H α ، m الى الـ N) ؛ ١,٢-٢,٢ (6H ، m ، بيبريدين piperidine) .

IR : ν :-OH : ٢٠٠٠-٣٠٠٠ سم-١ حمض ، ν :>C=O : ١٧٠٣ سم-١ شريط واسع .

الخطوة ب : مثيل ٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو -١- إندوليزين - كربوكسيلات Methyl -5,6,7,8-tetrahydro-1-indolizine-carboxylate:-

أضيف تباعاً الى محلول من ١٠ جم من حمض الكربوكسيليك carboxylic acid المتحصل عليه فى الخطوة أ (٦٣,٦ مل جزجم) فى ٦٥ مل ثانى كلوروميثان dichloromethane ، ١٣,٤ جم كلوريد توسيل tosyl chloride (٧٠,٤ مل جزجم) ، ١١,٥ مل من مثيل ٢- كلورو أكريلات methyl 2-chloroacrylate (١١٣,٥ مل جزجم) وثم ، بالتنقيط ، ١٧,٨ مل N ، N ، N- ثالث إثيل أمين N,N,N-triethylamine (١٢٧,٢ مل جزجم) . ثم رجع خليط التفاعل لمدة ساعة و ٣٠ دقيقة . ثم وضع عند درجة حرارة الغرفة ، ثم أضيف ٥ مل مثيل ٢- كلورو أكريلات methyl 2-chloroacrylate (٤٨,٩ مل جزجم) ، بالتنقيط ، ٩ مل N ، N ، N- ثالث إثيل أمين (٦٤ مل جزجم) . ورجعت الدفعة طوال الليل . ثم خفف خليط التفاعل بكلوريد

مثيلين ، وغسل تباعاً محلول ١ ع HCl ، محلول NaHCO3 مشبع ثم بمحلول NaCl مشبع حتى تم الحصول على pH معادلة . ثم جفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، ورشح ، وركز حتى الجفاف ونقى بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق هيبتان / AcOEt) . وتم الحصول على منتج العنوان فى صورة زيت .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ CDCl3 ؛ 300K) : 6.40-6.55 (d ، 2H ، رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 3.91 (t ، 3H مثيل إثير methyl ester) ؛ ٣,٧٨ (s ، 3H رابع هيدرو إندوليزين tetrahydroindolizine) ؛ ٣,٠٨ (t ، 2H ، رابع هيدرو إندوليزين) ؛ ١,٨٥-١,٩٥ (m ، 4H ، رابع هيدرو إندوليزين) .

IR : ν : >C=O : ١٦٩٢ سم-١ إستر .

الخطوة جـ : مثيل ٣- (٦- فورميل -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو -١- إندوليزين - كربوكسيلات -5-(6-formyl-1,3-benzodioxol Methyl 3- -:yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1-indolizine-carboxylate

أضيف تباعاً الى محلول من ٦,٤ جم من الإستر المتحصل عليه فى الخطوة ب (٣٥,٧ مل جزجم) فى ١٢ مل N ، N ، N- ثانى مثيل أسيتاميد dimethylacetamide ، ١٢,٣ جم ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوليدوكسول -٥- كربالدهيد -5-6-bromo-1,3-benzodioxole carbaldehyde (٥٣,٦ مل جزجم) و٧ جم خلات بوتاسيوم potassium acetate (٧١,٤ مل جزجم) ، ثم قلبت الدفعة تحت الرجون لمدة ٢٠ دقيقة . ثم أضيف ١,٣ جم بلديوم حفاز PdCl2(PPh3)2 (١,٨ مل جزجم) . ثم سخن خليط التفاعل عند ١٣٠° م لمدة ساعة قبل إضافة ١٣٩ ميكرو لتر H2O إليه . وحوفظ على التسخين عند نفس درجة الحرارة طوال الليل . وترك الخليط ليعود الى درجة حرارة الغرفة ثم خفف بـ AcOEt . واضيف فحم حيوانى (٢ جم لكل جم من المنتج) وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ثم رشحت . ثم غسل الطور العضوى بماء ، وجفف فوق كبريتات ماغنسيوم magnesium sulphate وركز الى الجفاف . ونقى المنتج الخام المتحصل عليه بذلك على غروان سيليكا (فارق هيبتان/ACOEt) . وتم الحصول على منتج العنوان فى صورة زيت .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 353K) : 9.65 (s ، 1H ، H ألدهيـــد) ؛ ٧,٣-٧,١٥ (2s ، 2H ، Hs عطرى) ؛ ٦,٤٥ (s ، 1H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ ٦,٢٠ (s ، 2H مثيليندیوكسى methylenedioxy) ؛ ٣,٧٠ (s ، 3H مثيل إستر) ؛ ٣,٥-٤,٠ (m ، 2H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ ٣,٠٥ (m ، 2H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ ١,٨٥ (m ، 4H ، رابع هيدرو إندوليزين) .

IR : ν : >C=O : ١٦٩٥ سم-١ إستر ، ν : >C=O : ١٦٧٤ سم-١ .

الخطـوة د : حمـض ٦- [١- (ميثوكسـى كربونيـل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابـع هيـدرو -٣- إنـدوليزينيل] -١ ، ٣- بنزوديوكسـول -٥- كربوكسـيليك-(Methoxycarbonyl)-1]-6 -: 5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylic acid

حضر محلول محتوى على ٣,٣٧ جم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة جـ (١٠,٣ مل جزجم) فى ٩,٣ مل أسيتون acetone و٨,٨ مل (٨٠,٢٤ مل جزجم) ٢-مثيل -٢- بيوتين-2 methyl-2-butene ووضع عند ٠ْم . وأضيف إليه ، بالتنقيط ، ٩,٣ مل محلول مائى محتوى على خليط من ٣,٣ جم NaClO2 (٣٦,٠٥ مل جزجم) و٣,٦ جم Na2PO4 (٢٥,٧٥ مل جزجم) . ثم قلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٧ ساعات . ثم ركز خليط التفاعل من أجل إزالة الأسيتون . ثم رشحت المادة الصلبة المتحصل عليها ، وغسلت بماء ثم جففت عند ٤٠ْم فى الفراغ طوال الليل . وتم الحصول على منتج العنوان فى صورة مادة صلبة ، والتى أستخدمت بعد ذلك بدون مزيد من التنقية .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 12.10 (m ، 1H ، H حمـــض كربوكســيليك) ؛ ٦,٨٨-٧,٤٠ (2s ، 2H ، Hs عطــرى) ؛ ٦,٢٠ (s ، 1H رابــع هيــدرو إندوليزين) ؛ ٦,١٨ (s ، 2H مثيليندیوكسى) ؛ ٣,٧٠ (s ، 3H مثيل إستر) ؛ ٣,٥٥ (t ، 2H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ ٣,٠٠ (t ، 2H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ ١,٨٠ (m ، 4H ، رابع هيدرو إندوليزين) .

IR : ν : -OH : ٢٠٠٠-٣٠٠٠ سم-١ حمض ، ν : >C=O : ١٦٧٦-١٦٨٦ سم-١ إستر + حمض ؛ ν : >C=C< : ١٦٠٨ سم-١ .

التحضير ٢ : حمض ٢- [٢- (ثلا- بيوتوكسى كربونيل) -٨- (ميثوكسى كربونيل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرورول [١ ، ٢-a] بيرازين -٦- يل] -٤- كلورو بنزويك)-2]-2

2-[2-(tert-Butoxycarbonyl)-8-(methoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-4-chlorobenzoic acid

الخطوة أ : ١- ثلا- بيوتيل ٣- مثيل ٤- فورميل -١ ، ٣- بيبرازين ثانى كربوكسيلات

1-tert-Butyl 3-methyl 4-formyl-1,3-piperazinedicarboxylate

-:

أضيف تباعاً الى محلول من بنتافلورو فينول pentafluorophenol فى ٥٢٠ مل إثير لامائى وضع عند ٠ْم ، ٤٩ جم ١- إثيل -٣- (٣'- ثانى مثيل أمينو بروبيل) -'3)-3-1-ethyl-dimethylaminopropyl)-carbodiimide - كربو ثانى إيميد (٢٨٦ مل جزجم) على أجزاء و١٢ مل حمض فورميك (٣١٢ مل جزجم) . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين . ثم أضيف خليط من ٣٢ جم ١- ثلا- بيوتيل ٣- مثيل -1,3 1-tert-butyl 3-methyl piperazinedicarboxylate ، ٣- بيبرازين ثانى كربوكسيلات piperazinedicarboxylate (١٣٠ مل جزجم) و١٨ مل ثالث إثيل أمين triethylamine (١٣٠ مل جزجم) مذاب فى ٥٢٠ مل CH2Cl2 . وقلبت الدفعة طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة . وحلل خليط التفاعل مائياً بـ ١ ع محلول HCl مائى وأستخلص بـ CH2Cl2 . ثم ركبت الأطوار العضوية ثم غسلت بمحلول NaHCO3 مائى مشبع ثم محلول NaCl مائى مشبع حتى عودل . وبعد التجفيف فوق MgSO4 ، والترشيح والتركيز الى الجفاف ، عزل المنتج بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق إثير بترولى / AcOEt : ٠-٣٠%) . وتم الحصول على منتج العنوان فى صورة زيت .

IR: ν: C=O: 1674-1745 cm-1

m/z (C12H20N2O5): 272.1(M+); 295.121 (M+Na)+; 567.253 (2M+Na)+

الخطوة ب : ليثيوم ٤- (ثلا- بيوتوكسى كربونيل) -١- فورميل -٢- بيبرازين كربوكسيلات

Lithium 4-(tert-butoxycarbonyl)-1-formyl-2-piperazinecarboxylate:-

أضيف الى محلول من ٢٨ جم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة أ (١٠٣ مل جزجم) فى ٥١٥ مل ديوكسان ، ٤,٨ جم LiOH (١١٣ مل جزجم) فى ١٠٠ مل H2O . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات . وركز خليط التفاعل الى الجفاف ثم بخر مشتركاً عدة مرات مع خلات إثيل . وتم الحصول على منتج العنوان فى صورة مادة صلبة وأستخدمت مباشرة فى خطوة التحليق التالية .

NMR 13C : δ (500 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 46 (s ، C بيبرازين) ؛ ٤٢-٣٨ (m ، C بيبرازين) ؛ ٥٨-٥٣ (s ، C بيبرازين) ؛ ٢٨,٥ (s ، C tBu) .

IR : ν : C=O : ١٦٥٠ سم-١ ؛ ٢٨٠٠ سم-١ .

الخطوة جـ : ٢- ثلا- بيوتيل ٨- مثيل ٣ ، ٤- ثانى هيدرو بيرول [١ ، ٢-a] بيرازين -٢ ، ٨- (H١) - ثانى كربوكسيلات :-

2-tert-Butyl 8-methyl 3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2,8(1H)-dicarboxylate

أضيف تباعاً الى معلق من ٢٩ جم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة ب (١٠٣ مل جزجم) فى ٨٠٠ مل ثانى كلوروميثان ، ٢٤ جم كلوريد توسيل (١٢٤ مل جزجم) ، ١٢,٦ مل مثيل ٢- كلورو أكريلات (١٢٤ مل جزجم) ثم ٣٥ مل ثالث إثيل أمين (٢٤٧ مل جزجم) . وقلبت الدفعة عند الترجيع لمدة ساعتين . وبعد التبريد ، خفف خليط التفاعل بخلات إثيل وغسل الطور العضوى بمحلول NaCl مشبع حتى التعادل . وبعد التجفيف فوق MgSO4 ، والرشح والتركيز الى الجفاف ، عزل منتج العنوان بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق إثير بترولى / AcOEt : ٠-٢٠%) . وتم الحصول على منتج العنوان فى صورة مادة صلبة .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 6.8-6.43 (m ، 2H ، H بيبرول) ؛ ٤,٧٥-٣,٧٥ (m ، 6H ، بيبرازين) ؛ ٣,٧٣ (s ، 3H ، H COOCH3) ؛ ١,٤٨ (s ، 9H ، H tBu) .

IR : ν : C=O (إستر متصاحب) : ١٧١٢ سم-١ ؛ C=O (كربامات) : ١٦٧٧ سم-١ .

الخطوة د : حمض ٢- [٢- (ثلا- بيوتوكسى كربونيل) -٨- (ميثوكسى كربونيل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرورول [١ ، ٢-a] بيرازين -٦- يل] -٤- كلورو بنزويك :-

2-[2-(tert-Butoxycarbonyl)-8-(methoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-4-chlorobenzoic acid

يكون الإجراء وفقاً للمنهج الموصوف فى الخطوتين جـ ود من التحضير ١ ، بإستبدال الـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٢- برومو -٤- كلورو بنزالدهيد .

التحضير ٣ : حمض ٤-كلورو -٢- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو -٣- إندوليزينيل] بنزويك :-

4-Chloro-2-[1-(methoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinyl]-benzoic acid

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١ ، بإستبدال الـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٢- برومو -٤- كلورو بنزالدهيد .

التحضير ٤ : حمض ٧- [٢- (ثلا- بيوتوكسى كربونيل) -٨- (ميثوكسى كربونيل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرورول [١ ، ٢-a] بيرازين -٦- يل] -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -١ ، ٤- بنزو ديوكسين -٦- كربوكسيليك :-

7-[2-(tert-Butoxycarbonyl)-8-(methoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxylic acid

الخطوة أ : ٢- ثلا- بيوتيل ٨- مثيل ٣ ، ٤- ثانى هيدرو بيررول [١ ، ٢- a] بيرازين -٢ ، ٨- (H١) - ثانى كربوكسيلات :-

2-tert-Butyl 8-methyl 3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2,8(1H)-dicarboxylate

يكون الإجراء وفقاً للعمليات الموصوفة فى الخطوات أ - جـ من التحضير ٢ .

1H-NMR : (300K ؛ dmso-d6 ؛ MHz 400) δ : 6.8-6.43 (m ، 2H ، H بيررول) ؛ ٣,٧٥-٤,٧٥ (m ، 6H ، H بيبرازين) ؛ ٣,٧٣ (s ، 3H ، COOCH3 H) ؛ ١,٤٨ (s ، 9H ، tBu H) .

IR : ν : C=O (إستر متصاحب) : ١٧١٢ سم-١ ؛ C=O (كربامات) : ١٦٧٧ سم-١ .

الخطوة ب : حمض ٧- [٢- (ثلا- بيوتوكسى كربونيل) -٨- (ميثوكسى كربونيل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيررول [١ ، ٢-a] بيرازين -٦- يل] -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -١ ، ٤- بنزو ديوكسين -٦- كربوكسيليك :-

7-[2-(tert-Butoxycarbonyl)-8-(methoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxylic acid

يكون الإجراء وفقاً للمنهج الموصوف فى الخطوتين جـ و د من التحضير ١ ، بإستبدال الـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٧- برومو -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -١ ، ٤- بنزو ديوكسين -٦- كربالدهيد .

التحضير ٥ : حمض ٤- كلورو -٢- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٣- إندوليزينيل] بنزويك :-

4-Chloro-2-[1-(methoxycarbonyl)-3-indolizinyl]benzoic acid

الخطوة أ : بروميد ١- (كربوكسى مثيل) -١ ، ٢- ثانى هيدرو بيريدينيوم :-

1-(Carboxymethyl)-1,2-dihydropyridinium bromide

أضيف الى محلول من ١٦,٢ مل بيريدين (٢٠٠ مل جزجم) فى ١٢٠ مل خلات إثيل ، على أجزاء ، ٢٧,٨ جم (٢٠٠ مل جزجم) حمض برومو خليك . ثم قلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل . ورشح الراسب المتحصل عليه بذلك ثم غسل بخلات إثيل باردة . وبعد التجفيف ، تم الحصول على منتج العنوان فى صورة مسحوق والذى أستخدم مباشرة فى الخطوة التالية .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 9.15 (d ، 2H ، Hs بيريـــــدين عطرى) ؛ ٨,٧ (t ، 1H ، H عطرى) ؛ ٨,٢٥ (t ، 2H ، H عطرى) ؛ ٥,٦٥ (s ، 2H ، H CH2COOH) .

IR : ν : C=O : ١٧٣٢ سم-١ ؛ OH- حمض : ٢٨٠٠ سم-١ .

الخطوة ب : مثيل ١- إندوليزين كربوكسيلات :-

Methyl 1-indolizinecarboxylate

أضيف تباعاً الى معلق من ٦,٥٥ جم من ملح البيردينيوم المتحصل عليه فى الخطوة أ (٣٠ مل جزجم) فى ٢٤٠ مل طولوين ، ١٦,٧ مل مثيل أكريلات (١٥٠ مل جزجم) ، ٤,٢ مل ثالث إثيل أمين (٣٠ مل جزجم) وبعد ذلك ، على أجزاء ، ٢٠,٩ جم MnO2 (٢٤٠ مل جزجم) . ثم سخنت الدفعة عند ٩٠° م لمدة ٣ ساعات . وبعد التبريد ، رشح خليط التفاعل على قرصة سيليت وركز الى الجفاف . ثم عزل منتج العنوان بالتنقية على غروان سيليكا (فارق هيبتان / AcOEt : ٠-١٠%) فى صورة زيت والذى تبلور فى الحالة الباردة .

1H-NMR : δ (300 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 8.5 (d ، 1H ، H إنـــدوليزين) ؛ ٨,٠٥ (d ، 1H ، H إندوليزين) ؛ ٧,٦ (s ، 1H ، H إندوليزين) ؛ ٧,١٥ (m ، 2H ، H إنـــدوليزين) ؛ ٦,٨٥ (m ، 1H ، H إنـــدوليزين) ؛ ٤,٢٥ (q ، 2H ، -C(O)CH2CH3) ؛ ١,٣٥ (t ، 3H ، -C(O)CH2CH3) .

IR : ν : C=O إستر : ١٦٧٥ سم-١ ؛ عطرى C=C moieties أشطار : ١٦٣٤ سم-١ .

الخطوة جـ : حمض ٤- كلورو -٢- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٣- إندوليزينيل] بنزويك :-

4-Chloro-2-[1-(methoxycarbonyl)-3-indolizinyl]benzoic acid

يكون الإجراء وفقاً للمنهج الموصوف فى الخطوتين جـ و د من التحضير ١ ، بإستبدال الـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٢- برومو -٤- كلورو بنزالدهيد .

التحضير ٦ : حمض ٢- [٢- (ثلا- بيوتوكسى كربونيل) -٨- (ميثوكسى كربونيل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيررولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٦- يل] -٤- فلورو بنزويك :-

2-[2-(tert-Butoxycarbonyl)-8-(methoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-4-fluorobenzoic acid

يكون الإجراء وفقاً للمنهج الموصوف فى الخطوتين جـ و د من التحضير ٢ ، بإستبدال الـ ٢- برومو -٤- كلورو بنزالدهيد المستخدم فى الخطوة د بـ ٢- برومو -٤- فلورو بنزالدهيد .

التحضير ٧ : حمض ٦- [٢- (ثلا- بيوتوكسى كربونيل) -٨- (ميثوكسى كربونيل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيررولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٦- يل] -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربوكسيليك :-

6-[2-(tert-Butoxycarbonyl)-8-(methoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylic acid

يكون الإجراء وفقاً للمنهج الموصوف فى التحضير ٢ ، بإستبدال الـ ٢- برومو -٤- كلورو بنزالدهيد المستخدم فى الخطوة د بـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد .

التحضير ٨ : حمض ٦- [١'- (ميثوكسى كربونيل) -٥' ، ٦'- ثانى هيدرو -٨'H- سبيرو [١ ، ٣- ديوكسولان -٢ ، ٧'- إندوليزين] -٣'- يل] -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربوكسيليك :-

6-[1'-(Methoxycarbonyl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizin]-3'-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylic acid

الخطوة أ : مثيل ٨- فورميل -١ ، ٤- ديوكسا -٨- أزا سبيرو [٤ ، ٥] ديكان -٧- كربوكسيلات :-

Methyl 8-formyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decane-7-carboxylate

أذيب ٢٤ جم مثيل ١ ، ٤- ديوكسا -٨- أزا سبيرو [٤ ، ٥] ديكان -٩- كربوكسيلات (١١١ مل جزجم) فى ٨٠ مل خلات إثيل و ٨٠ مل ثانى كلوروميثان . وأضيف ٢٦ جم (٤- نيترو فنيل) فورمات (١٥٥ مل جزجم) وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة . وبخر خليط التفاعل الى الجفاف وأخذ فى خلات إثيل . ثم غسل الطور العضوى تباعاً بمحلول ١ ع NaOH ، وماء ثم بمحلول NH4Cl مشبع حتى تم الحصول على pH متعادل . ثم جفف فوق كبريتات ماغنسيوم ، ورشح وركز الى الجفاف . ونقى الزيت المتحصل عليه بذلك بالإستشراب الوميضى (فارق هيبتان / خلات إثيل) . وتم الحصول على منتج العنوان فى صورة زيت .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 8.15 (CHO ، 1H ، s) ؛ ٥,٠- ٤,٧٥ (m ، 1H ، H ثلاثى) ؛ ٣,٧-٤,٣ (m ، 5H ، 4H إثيلين ديوكسى + 1H بيبريدين أليفاتى) ؛ ٣,٧٠ (s ، 3H ، Me) ؛ ٢,٩-٣,٤ (2m ، 1H ، H بيبريدين أليفاتى) ؛ ٢,٣- ١,٧٥ (m ، 2H ، H بيبريدين أليفاتى) ؛ ١,٥-١,٧ (m ، 2H ، H بيبريدين أليفاتى) .

الخطوة ب : حمض ٨- فورميل -١ ، ٤- ديوكسا -٨- أزا سبيرو [٤ ، ٥] ديكان -٧- كربوكسيليك :-

8-Formyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decane-7-carboxylic acid

أذيب ١٥,٢٥ جم من المركب المتحصل فى الخطوة أ (٦٢,٧ مل جزجم) فى ١٦٠ مل ديوكسان . وأضيف محلول ١٢٥ مل من ١ ج KOH وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة . ثم أضيف ١٢٥ مل من ١ ج HCl وأستخلص المركب بثانى كلوروميثان . وجفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، ورشح وركز الى الجفاف . وتم الحصول منتج العنوان فى صورة مسحوق .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : ١٢-13.5 (OH ، 1H ، m) ؛ 8.1+٨,٠ (CHO ، 1H ، 2s) ؛ ٤,٦-٤,٩ (2m ، 1H ، ثلاثى) ؛ ٣,٨-٤,٠ (m ، 4H ، إثيلين ديوكسى) ؛ ٤,٢+ ٣,٧ (2ms ، 1H ، H بيبريدين أليفاتى) ؛ ٣,٤ + ٢,٩ (2m ، 1H ، H بيبريدين أليفاتى) ؛ ١,٥-٢,٤ (m ، 4H ، H بيبريدين أليفاتى) .

IR : ν : OH : ٣٥٠٠-٢٠٠٠ سم-١ ؛ C=O- (حمض + ألدهيد) : ١٧٣١ + ١٦٥٥ سم-١ .

الخطوة جـ : مثيل ٥' ، ٦'- ثانى هيدرو -٨'H- سبيرو [١ ، ٣- ديوكسولان -٢ ، ٧'- إندوليزين] -١'- كربوكسيلات :-

Methyl 5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizine]-1'-carboxylate

أضيف تباعاً الى محلول ١٣,٥ جم (٦٢,٧ مل جزجم) من الحمض المتحصل عليه فى الخطوة ب فى ٣٨٠ مل ثانى كلوروميثان ، ٣٩,٥ مل (٢٣٨,٤ مل جزجم) ثالث إثيل أمين وبعد ذلك ، على أجزاء ، ١٢,٥ جم (٦٥,٦ مل جزجم) من كلوريد بارا- طولوين سلفونيل و٢٣,٧ مل (٢٣٨,٤ مل جزجم) من مثيل كلورو أكريلات . وقلبت الدفعة عند ٨٠° م لمدة ١٨ ساعة . ثم رشح خليط التفاعل فوق سيليت . ثم غسل الرشاح بمحلول NaHCO3 مشبع ثم بمحلول NH4Cl مشبع . وجفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، ورشح وركز الى الجفاف . ونقى الزيت المتحصل عليه بذلك بالإستشراب الوميضى (فارق هيبتان / خلات إثيل) . وتم الحصول على المنتج فى صورة مادة صلبة .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 6.70 (d ، 1H ، بيرول) ؛ ٦,٤٠ (d ، 1H ، بيرول) ؛ 4.05 (t ، 2H ، H أليفاتى ، بيبريدين) ؛ ٤,٠٠ (m ، 4H ، إثيلين ديوكسى) ؛ ٣,٧٠ (s ، 3H ، مثيل) ؛ ٣,١٥ (s ، 2H ، H بيبريدين أليفاتى) ؛ ٢,٠٥ (t ، 2H ، H بيبريدين أليفاتى) .

IR : ν : -C=O- (إستر) : ١٦٨٩ سم-١ .

الخطوة د : مثيل ٣'- (٦- فورميل -١ ، ٣- بنزو ديوكسول -٥- يل) -٥' ، ٦'- ثانى هيدرو -٨'H- سبيرو [١ ، ٣- ديوكسولان -٢ ، ٧'- إندوليزين] -١'- كربوكسيلات :-

Methyl 3'-(6-formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizine]-1'-carboxylate

يكون الإجراء وفقاً لعمليات الخطوة جـ من التحضير ١ .

الخطوة هـ : حمض ٦- [١'- (ميثوكسى كربونيل) -٥' ، ٦'- ثانى هيدرو -٨'H- سبيرو [١ ، ٣- ديوكسولان -٢ ، ٧'- إندوليزين] -٣'- يل] -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربوكسيليك :-

6-[1'-(Methoxycarbonyl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizin]-3'-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylic acid

يكون الإجراء وفقاً لعمليات الخطوة د من التحضير ١ .

التحضير ٩ : حمض ٦- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٣- إندوليزين] -١ ، ٣- بنزو ديوكسول -٥- كربوكسيليك :-

6-[1-(Methoxycarbonyl)-3-indolizinyl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylic acid

يكون الإجراء وفقاً للمنهج الموصوف فى التحضير ٥ ، بإستبدال الـ ٢- برومو -٤- كلورو بنزالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد .

التحضير ١٠ : حمض ٤-مثيل -٢- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو -٣- إندوليزين] بنزويك :-

4-Methyl-2-[1-(methoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinyl]-benzoic acid

يكون الإجراء وفقاً للمنهج الموصوف فى التحضير ١ ، بإستبدال الـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٢- برومو-٤- مثيل بنزالدهيد .

التحضير ١١ : حمض ٢- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو -٣- إندوليزين] بنزويك :-

2-[1-(Methoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinyl]benzoic acid

يكون الإجراء وفقاً للمنهج الموصوف فى التحضير ١ ، بإستبدال الـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٢- برومو بنزالدهيد .

التحضير ١٢ : حمض ٦- [٨- (ميثوكسى كربونيل) بيرول [١ ، ٢- a] بيريميدين -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربوكسيليك :-

6-[8-(Methoxycarbonyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylic acid

الخطوة أ : مثيل بيرورل [١ ، ٢- a] بيريميدين -٨- كربوكسيلات :-

Methyl pyrrolo[1,2-a]pyrimidine-8-carboxylate

أضيف تباعاً الى محلول من ٦,٢ جم من مثيل ٢- بيريميدين -٢- يل خلات (٤٠,٧٥ مل جزجم) فى ٢٥٠ مل أسيتون ، ١٤,٠٤ جم (١٦٧ مل جزجم) من NaHCO3 فى صورة مسحوق ، ١٣,٢ مل (٢٠٣,٧٥ مل جزجم) كلورو أسيتالدهيد وبعد ذلك ٣,٥٤ جم (٤٠,٧٥ مل جزجم) بروميد ليثيوم . وسخنت الدفعة عند ٦٠°م لمدة ٢٤ ساعة . ثم ركز خليط التفاعل الى الجفاف ، وأخذ فى خلات إثيل ، وغسل بماء ، وجفف فوق MgSO4 ، ورشح ثم ركز الى الجفاف . ثم نقيت المادة الصلبة المتحصل عليها بذلك بالإستشراب على غروان سيليكا (AcOEt) . وتم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة زيت .

طيف الكتلة :

الصيغة العامة : C41H40N4O4

MS/LC : z/m = [M+H]+ = ١٧٧ .

الخطوة ب : مثيل ٦- (٦- فورميل -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) بيررولو [١ ، ٢- a] بيريميدين -٨- كربوكسيلات :-

Methyl 6-(6-formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolo[1,2-a]pyrimidine-8-carboxylate

أضيف الى محلول من ٣,٩٣ جم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة أ (٢٢,٣ مل جزجم) فى ٨٠ مل ثانى مثيل أسيتاميد لامائى ، ٧,٦٦ مل جزجم) من ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول - ٥- كربالدهيد و ٤,٤ جم (٤٤,٦ مل جزجم) خلات بوتاسيوم . ونزع غاز الدفعة تحت النيتروجين لمدة ١٥ دقيقة . ثم أضيف ١,٥٦ جم (٢,٢٣ مل جزجم) PdCl2(PPh3)4 حفاز . وسخن خليط التفاعل عند ١٣٠°م لمدة ١٦ ساعة تحت جو خامل . وبعد التجفيف ، أخذ الركاز فى ثانى كلوروميثان ؛ ورشحت الدفعة فوق قرصة سيليت ثم غسل الرشاح بماء ، وجفف فوق MgSO4

وركز الى الجفاف . ثم أستشربت المادة الصلبة السوداء فوق غروان سيليكا (MeOH /CH2Cl2 ٥%) . وتم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة صلبة .

طيف الكتلة :

الصيغة العامة : C17H12N2O3

MS/LC : z/m = [M+H]+ = ٣٢٥ .

الخطوة جـ : حمض ٦- [٨- (ميثوكسى كربونيل) بيرورول [١ ، ٢- a] بيريميدين -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربوكسيليك :-

6-[8-(Methoxycarbonyl)pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1,3-benzodioxole-5-carboxylic acid

أضيف الى محلول من ٢,٩١ جم (٨,٩٧ مل جزجم) من الألدهيد المتحصل عليه فى الخطوة ب فى ١٤٠ مل أسيتون مبرد الى ٠ م ، ٢- مثيل بيوتان وبعد ذلك ، بالتنقيط ، خليط من ٢,٨ جم (١٧,٩٤ مل جزجم) NaH2PO4.2H2O و ٢,٨٤ جم (٣١,٤ مل جزجم) NaClO2 مذاب فى ٣٠ مل ماء . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات . ثم ركز خليط التفاعل فى الفراغ لإزالة الأسيتون ، وضع عند ٠ م ثم حمض الى pH = ٢-٣ بإضافة ٥ ع محلول HCl بالتنقيط . وتلاحظ تشكيل راسب ، والذى رشح ، وغسل بماء ثم بثانى إثيل إثير وجفف فى الفراغ .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 12.7 (COOH ، 1H ، m) ؛ 8.45 (d ، 1H ، H عطرى ، H بيرورول [١ ، ٢- a] بيريميدين) ؛ ٨,١٩ (d ، 1H ، H عطرى ، H بيرورول [١ ، ٢- a] بيريميدين) ؛ ٦,٩ (dd ، 1H ، H عطرى ، H بيرورول [١ ، ٢- a] بيريميدين) ؛ 7.51 (s ، 1H ، H عطرى) ؛ 7.21 (s ، 1H ، H عطرى) ؛ 7.07 (s ، 1H ، H عطرى) ؛ ٦,٢ (s ، 2H ، Hs أليفاتى ، O-CH2-O) ؛ ٣,٨ (s ، 3H ، Hs أليفاتى ، COOCH3) .

IR : ν : -OH- : ٣٣٠٠ الى ١٨٠٠ سم-١ ؛ ν : -CO- : ١٧٠٥ سم-١ ؛ ν : >C=C< : ١٦١٦ سم-١ .

التحضير ١٣ : حمض ٤- ميثوكسى -٢- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو -٣- إندوليزين] بنزويك :-

4-Methoxy-2-[1-(methoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinyl]-benzoic acid

يكون الإجراء وفقاً للمنهج الموصوف فى التحضير ١ ، بإستبدال الـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٦- برومو -٤- ميثوكسى بنزالدهيد .

التحضير ١٤ : حمض ٥- ميثوكسى -٢- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو -٣- إندوليزين] بنزويك :-

5-Methoxy-2-[1-(methoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinyl]-benzoic acid

يكون الإجراء وفقاً للمنهج الموصوف فى التحضير ١ ، بإستبدال الـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٢- برومو -٥- ميثوكسى بنزالدهيد .

التحضير ١٥ : حمض ٧- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو -٣- إندوليزين] -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -١ ، ٤- بنزو ديوكسين -٦- كربوكسيليك :-

7-[1-(Methoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carboxylic acid

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١ ، بإستبدال الـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٧- برومو -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -١ ، ٤- بنزو ديوكسين -٦- كربالدهيد .

التحضير ١٦ : حمض ٢- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٣- إندوليزين] بنزويك :-

2-[1-(Methoxycarbonyl)-3-indolizinyl]benzoic acid

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ٥ ، بإستبدال الـ ٢- برومو -٤- كلورو بنزالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٢- برومو بنزالدهيد .

التحضير ١٧ : حمض ٤- فلورو -٢- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٣- إندوليزين] بنزويك :-

4-Fluoro-2-[1-(methoxycarbonyl)-3-indolizinyl]benzoic acid

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ٥ ، بإستبدال الـ ٢- برومو -٤- كلورو بنزالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٢- برومو -٤- فلورو بنزالدهيد .

التحضير ١٨ : حمض ٤- فلورو -٢- [١- (ميثوكسى كربونيل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو -٣- إندوليزين] بنزويك :-

4-Fluoro-2-[1-(methoxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-3-indolizinyl]-benzoic acid

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١ ، بإستبدال الـ ٦- برومو -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- كربالدهيد المستخدم فى الخطوة جـ بـ ٢- برومو-٤- فلورو بنزالدهيد .

التحضير ١' : هيدروكلوريد (R٣) -٣- مثيل-١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين :-

(3R)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride

الخطوة أ : {(S٣) -٢- [(٤- مثيل فنيل) سلفونيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل} مثيل ٤- مثيل بنزين سلفونات :-

{(3S)-2-[(4-Methylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}methyl 4-methylbenzenesulphonate

أضيف تباعاً الى محلول من ٣٠,٢ جم من [(S٣) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل] ميثانول (١٨٥ مل جزجم) فى ٧٥٠ مل ثانى كلوروميثان ، ٩١,٧١ جم كلوريد توسيل (٤٨١ مل جزجم) وبعد ذلك ، بالتنقيط ، ١٢٢,٣ مل من N ، N ، N- ثالث إثيل أمين (740 مل جزجم) . ثم قلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة . ثم ثم خفف بثانى كلوروميثان ، وغسل تباعاً بمحلول ١ ج HCl ، ، محلول NaHCO3 مشبع ثم بمحلول NaCl مشبع حتى التعادل . ثم جفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، ورشح وركز حتى الجفاف . ثم أذيبت المادة الصلبة المتحصل عليها بحجم قليل من ثانى كلوروميثان ثم أضيف سيكلو هكسان حتى تشكل راسب . ثم رشح هذا الراسب وغسل بسيكلو هكسان . وبعد التجفيف ، تم الحصول على منتج العنوان فى صورة بلورات .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 7.75 (d ، 2H ، Hs عطـــرى ، أورثو O- توسيل) ؛ ٧,٦ (d ، 2H ، Hs عطرى ، أورثو O- توسيل) ؛ ٧,٥ (d ، 2H ، Hs

عطرى ، ميتا O- توسيل) ؛ ٧,٣ (d ، 2H ، Hs عطرى ، ميتا N- توسيل) ؛ ٦,٩-٧,١٥ (m ، 4H ، Hs عطرى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,١٥-٤,٤ (dd ، 2H ، Hs أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 4.25 (m ، 1H ، H أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٣,٨-٤,٠ (2dd ، 2H ، Hs أليفاتى ، O-CH2- توسيل) ؛ ٢,٧ (2dd ، 2H ، Hs أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٢,٤٥ (s ، 3H ، CH3 -O-SO2-Ph) ؛ ٢,٣٥ (s ، 3H ، N- SO2-Ph- CH3) .

IR : ν : -SO2- : ١٣٣٩-١١٦٥ سم-١ .

الخطوة ب : (R٣) -٣- مثيل -٢- [(٤- مثيل فنيل) سلفونيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين :-

(3R)-3-Methyl-2-[(4-methylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

أضيف الى معلق من ٨,١٥ مل جزجم) من LiAlH4 فى ٨٠٠ مل مثيل ثلا- بيوتيل إثير (MTBE) ، ، ١٠١,٢ جم من المركب ثانى توسيل المتحصل عليه فى الخطوة أ (٢١٤,٨ مل جزجم) مذاب فى ٢٠٠ مل MTBE . ثم سخنت الدفعة عند ٥٠ْ م لمدة ساعتين . وترك ليبرد ووضع عند ٠ْ م ، ثم أضيف ، بالتنقيط ، ١٢ مل من ٥ ع محلول NaOH . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٥ دقيقة . ثم رشحت المادة الصلبة المتحصل عليها بذلك وغسلت بـ MTBE ثم بثانى كلوروميثان . ثم ركز الرشاح الى الجفاف . ثم تم الحصول على منتج العنوان فى صورة مادة صلبة .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 7.70 (d ، 2H ، Hs عطـــرى ، أورثو N- توسيل) ؛ ٧,٣٨ (d ، 2H ، Hs عطرى ، ميتا N- توسيل) ؛ ٧,٠-٧,٢ (m ، 4H ، Hs عطرى ، ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,٤ (m ، 2H ، Hs رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,٣ (m ، 1H ، H رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 2.51-2.85 (2dd ، 2H ، Hs أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٢,٣٥ (s ، 3H ، CH3 -N-SO2-Ph-) ؛ ٠,٩٠ (d ، 3H ، رابع هيدرو أيزوكوينولين -CH3) .

IR : ν : -SO2- : ١٣٣٢-١١٥٤ سم-١ .

الخطوة ب : (R٣) -٣- مثيل -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين :-

(3R)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

أضيف الى محلول من ٣١,١٥ جم (١٠٣,١٥ مل جزجم) من مركب الأحادى توسيل المتحصل عليه فى الخطوة ب فى ٥٠٠ مل ميثانول لامائى ، على أجزاء ، ٣,٩٢ جم (١٦١ مل جزجم) من فتات ماغنسيوم . وقلبت الدفعة فى وجود موجات فوق صوتية لمدة ٩٦ ساعة . ثم رشح خليط التفاعل وغسلت المادة الصلبة عدة مرات بميثانول . ثم ركز الرشاح الى الجفاف . وبعد التنقية بالإستشراب العمودى فوق غروان سيليكا (ثانى كلوروميثان/EtOH /NH4OH) ، تم الحصول على منتج العنوان فى صورة زيت .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 7.05 (m ، 4H ، Hs عطـــرى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٢,٨٥ (m ، 1H ، H أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٢,٦٨-٢,٤ (2dd ، 2H ، Hs أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ١,١٢ (d ، 3H ، رابع هيدرو أيزوكوينولين - CH3) ؛ 2.3-2.9 (m ، 1H ، HN (رابع هيدرو أيزوكوينولين)) .

IR : ν : -NH- : ٣٢٤٨ سم-١ .

الخطوة د : هيدروكلوريد (R٣) -٣- مثيل-١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين :-

(3R)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride

أضيف الى محلول من ١٤,٣ جم (٩٧,٢٠ مل جزجم) من المركب المتحصل عليه فى الخطوة جـ فى ٢٠ مل إيثانول لامائى ، بالتنقيط ، ١٠٠ مل من ١ ج محلول HCl فى إثير . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ثم رشحت . وغسلت البلورات المتحصل عليها بذلك بإثيل إثير . وبعد التجفيف ، تم الحصول على منتج العنوان فى صورة بلورات .

5 1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 9.57 (m ، متســـــــعة ، 2H ، NH2+ (رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٧,٢٢ (m ، 4H ، Hs عطرى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,٢٧ (s ، 2H ، Hs أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٣,٥٢ (m ، 1H ، H أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 2.85-3.03 (d ، 3H ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 1.39 ((2dd ، 2H ، Hs أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين - CH3) .

10 IR : ν : NH2+- : ٣٠٠٠-٢٣٠٠ سم-١ ؛ ν : CH- عطرى : ٧٦٦ سم-١ .

التحضير ٢' : هيدروكلوريد (S٣) -٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع 15 هيدرو أيزوكوينولين :-

(3S)-3-[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride

الخطوة أ : ثلا- بيوتيل (S٣) -٣- (٢- مورفولينو -٢- أكسو - إثيل) -٣ ، ٤- ثانى هيدرو - 20 H١- أيزوكوينولين -٢- كربوكسيلات :-

tert-Butyl (3S)-3-(2-morpholino-2-oxo-ethyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate

أضيف الى محلول من ٣ جم من (١٠,٣٠ مل جزجم) حمض [(S٣) -٢- (ثلا- بيوتوكسى كربونيل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل] خليك فى ١٠٠ مل ثانى كلوروميثان ، بالتنقيط ، ١,١٠ مل (١١,٣٢ مل جزجم) مورفولين ، وظل التنقيط ، ٤,٣ مل (٣٠,٩ مل جزجم) ثالث إثيل أمين ، ٢,٢٠ جم (١٢,٤٠ مل جزجم) ١ ، ٢- ثانى كلوروميثان و١,٧٠ جم (١,٦٨ مل جزجم) هيدروكسى بنزوترايازول . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة . ثم خفف خليط التفاعل بثانى كلوروميثان وغسل تباعاً بـ ١ ج محلول HCl ، محلول NaHCO3 مشبع ثم بمحلول NaCl مشبع حتى التعادل . ثم جفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، ورشح وركز حتى الجفاف . وبعد التنقية بالإستشراب العمودى على غروان سيليكا (ثانى كلوروميثان/MeOH) ، وتم الحصول على منتج العنوان فى صورة زيت .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 7.20-7.10 (m ، 4H ، Hs عطرى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,٧٠ (m ، 1H ، Hs أليفاتى ، CH رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,٢٠-٤,٧٥ (m ،2H ، Hs أليفاتى ، ألفا الى N رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٣,٦٠ (m ، 8H ، Hs أليفاتى ، مورفولين) ؛ ٣,٠٠ و٢,٧٠ (2dd ، 2H ، H أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٢,٢٠-٢,٥٠ (2d ، 2H ، Hs أليفاتى) ؛ ١,٤٠ (s ، 9H ، tBu) .

IR : ν : C=O : ١٦٨٧ ؛ ١٦٢٥ سم-١ .

الخطوة ب : هيدروكلوريد ١- (مورفولين -٤- يل) -٢- [(S٣) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل] إيثانون :-

أضيف الى محلول من ٢,٨٨ مل جزجم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة أ فى ١٦ مل ثانى كلوروميثان ، بالتنقيط ، ٨٠ مل (٨٠ مل جزجم) من ١ ج محلول HCl فى إثير . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة ثم رشح المعلق وغسل الراسب بإثير . وبعد التجفيف ، تم الحصول على منتج العنوان فى صورة مادة صلبة .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 9.80-9.50 (m ، 2H ، NH2+) ؛ ٧,١٠-٧,٣٠ (m ، 4H ، Hs عطرى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,٣٠ (m ،

Hs ، 2H أليفاتى ، CH2 ألفا الى N رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٣,٨٠ (m ، 1H ، Hs أليفاتى ، CH رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٣,٤٠-٣,٧٠ (2m ، 8H ، Hs أليفاتى ، مورفولين) ؛ ٣,١٥ و٢,٨ (m ، 4H ، H أليفاتى ، CH2 رابع هيدرو أيزوكوينولين و CH2CO) .

IR : ν : +NH2- : ٢٨٠٠-١٩٠٠ سم-١ ، ν : C=O : ١٦٢٠ سم-١.

5 الخطوة جـ : هيدروكلوريد (S٣) -٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين :-

(3S)-3-[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride

فصل محلول من ٢,٢ جم (٧,٤٤ مل جزجم) من المركب المتحصل عليه فى الخطوة ب فى ٢٢ 10 مل MTBE و٥ مل ثانى كلوروميثان . وبعد التبريد فى حمام ثلج عند ٠ م ، أضيف إليه ، بالتنقيط ، ١٥ مل (١٥ مل جزجم) من ١ ج محلول LiAlH4 فى رابع هيدروفوران . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات . ووضع عند ٠ م ، ثم أضيف ١ مل من ٥ ع محلول NaOH . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٥ دقيقة . ثم رشحت المادة الصلبة وغسلت بـ MTBE ثم بثانى كلوروميثان وركز الرشاح الى الجفاف . وخفف الزيت المتحصل عليه بذلك 15 بثانى كلوروميثان وأضيف ، بالتنقيط ، ٦,٣ مل من ١ ج محلول HCl فى إثير . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ثم رشح وغسلت البلورات المتحصل عليها بذلك بإثيل إثير . وبعد التجفيف ، تم الحصول على منتج العنوان فى صورة مادة صلبة .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 9.80+11.35 (2m ، 2H ، +NH2) ؛ ١٠,٠٠ (m ، H ، +NH) ؛ ٧,٢٠ (m ، 4H ، Hs عطرى ، رابع هيدرو 20 أيزوكوينولين) ؛ ٤,٣٠ (s ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2 ألفا الى N رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,٠٠+ 3.85 (2m ، 4H ، Hs أليفاتى ، CH2 ألفا الى N رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٣,٧٠ (m ، 1H ، Hs أليفاتى ، CH رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٣,٣٠-٣,٥٥ (m ، 4H ، Hs أليفاتى ، CH ألفا الى O رابع هيدرو أيزوكوينولين و CH2 - مورفولين) ؛ ٣,١٥ (dd ، 1H ، H أليفاتى ، CH2 رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 3.10 (m ، 2H ، H أليفاتى ، CH ألف الى O

مورفولين) ؛ 2.90 (dd ، 1H ، H أليفاتى ، CH2 رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 2.30 + 2.15 (2m ، 2H ، H أليفاتى ، CH2 رابع هيدرو أيزوكوينولين) .

IR : ν : +NH2+/NH- : بين ٣٥٠٠ و ٢٢٥٠ سم-١ ، ν : C=O : ضعيف ١٥٩٣ سم-١ ، ν : C-H عطرى : ٧٦٥ سم-١ .

التحضير ٣' : ثلا- بيوتيل {٢- (S٣) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل] إثيل} كربامات :-

tert-Butyl {2-[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]ethyl}carbamate

الخطوة أ : بنزيل (S٣) -٣- (٢- هيدروكسى إثيل) -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -كربوكسيلات :-

Benzyl (3S)-3-(2-hydroxyethyl)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate

تم الحصول على مركب العنوان بدءاً من حمض (S٣) -٢- [(بنزيلوكسى) كربونيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- كربوكسيليك المؤسس على المنهج من المرجع (Jinlong Jiang et al Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14, 1795, 2004) .

الخطوة ب : بنزيل (S٣) -٣- {٢- [(مثيل سلفونيل) أكسى] إثيل} -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) -كربوكسيلات :-

Benzyl (3S)-3-{2-[(methylsulphonyl)oxy]ethyl}-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate

أضيف تباعاً الى محلول من ١٠,٦ جم من المركب من الخطوة أ (٣٥,٦ مل جزجم) فى ٣٥٠ مل CH2Cl2 مل لامائى وضع عند ٠ م ، ١٠,١ مل ثالث إثيل أمين (٧١,٢ مل جزجم) ثم ،

بالتنقيط ، ٣,١ مل من كلوريد ميثان سلفونيل (٣٩ مل جزجم) . ثم قلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين . ثم أجرى التحليل المائى ببطىء بإضافة ماء . وأستخلص المنتج عدة مرات بـ CH2Cl2 . ثم ركبت الأطوار العضوية وغسلت تباعاً بـ ١ ع محلول HCl ، محلول NaCl مشبع ، محلول NaHCO3 مشبع ثم محلول NaCl مشبع حتى التعادل . ثم جفف فوق MgSO4 ، ورشح وركز حتى الجفاف . وبعد التنقية بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق إثير بترولى / AcOEt) ، وتم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة مادة رغوة .

MS/LC : z/m = (M + H)+ = ٣٧٥ .

الخطوة جـ : بنزيل (S٣) -٣- (سيانو مثيل) -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) - كربوكسيلات :-

Benzyl (3S)-3-(cyanomethyl)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate

أضيف الى محلول من ١٥,٤ جم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة ب (٤١,٠٢ مل جزجم) فى ٢٥٠ مل DMSO لامائى ، ٢٢ جم (٤٤٩ مل جزجم) سيانيد صوديوم . ثم سخنت الدفعة عند ٦٠ْ م لمدة ١٢ ساعة . وترك ليبرد ثم خفف خليط التفاعل بإضافة خلات إثيل . وأجرى التحليل المائى بمحلول NaHCO3 مشبع . وبعد الإستخلاص بأكثر من مرتين بخلات إثيل ، ركبت الأطوار العضوية ، وغسلت تباعاً بـ H2O ، وجففت فوق MgSO4 ، وركزت حتى الجفاف . وبعد التنقية بالإستشراب على غروان سيليكا (هكسان/AcOEt ٣/٧) ، تم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة زيت .

MS/LC : z/m = (M + H)+ = ٣٠٧,١ .

الخطوة د : بنزيل (S٣) -٣- (٢- أمينو إثيل) -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) - كربوكسيلات :-

Benzyl (3S)-3-(cyanomethyl)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate

أضيف الى محلول من ١٥,٤ جم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة جـ (٥٠,٣ مل جزجم) فى ٣٠٠ مل THF لامائى وضع عند ٠ْ م ، بالتنقيط ، ١ ع محلول من BH3-THF . وترك

خليط التفاعل ليعود الى درجة حرارة الغرفة تدريجياً ثم قلبت الدفعة لمدة ١٤ ساعة . ثم حلل خليط التفاعل مائياً ببطىء بإضافة محلول NH4Cl مشبع . وبعد الإستخلاص مرتين بخلات إثيل ، ركبت الأطوار العضوية ، وجففت فوق MgSO4 . وبعد التركيز حتى الجفاف ، تم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة رغوة والتى أستخدمت مباشرة بدون تنقية فى خطوة المنتج التالية .

الخطوة هـ : بنزيل (S٣) -٣- {٢- [(ثلا- بيوتوكسى كربونيل) أمينو] إثيل} -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - كربوكسيلات :-

Benzyl (3S)-3-{2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate

أضيف تباعاً الى محلول من ١٥,٦ جم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة د (٥٠,٣ مل جزجم) فى ٦٧٠ مل CH2Cl2 ، على أجزاء ، ١٣,٢ جم (٦٠,٣٦ مل جزجم) Boc2O ، ١٤ مل ثالث إثيل امين (١٠٠,٦ مل جزجم) وDMAP فى كمية حفازة . وقلبت الدفعة درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات . ثم حلل خليط التفاعل مائياً بماء وأستخلص مرتين بـ CH2Cl2 . وركبت الأطوار العضوية ، وغسلت بماء وجففت فوق MgSO4 . وبعد التركيز حتى الجفاف والتنقية بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق هيبتان/AcOEt) ، تم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة زيت .

MS/LC : z/m = (M+H)+ = ٤١١ .

الخطوة و : ثلا- بيوتيل {٢- (S٣) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل] إثيل} كربامات :-

tert-Butyl {2-[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]ethyl}carbamate

أضيف الى محلول من ١٠,٤ جم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة هـ (٢٥,٥ مل جزجم) فى ٢١٠ مل MeOH لامائى ، ٢,٧١ جم (٢,٥٥ مل جزجم) من Pd/C ١٠% . ونزع غاز الدفعة لمدة ٣٠ دقيقة ثم قلب تحت جو من الهيدروجين لمدة ١٦ ساعة . ثم رشح خليط التفاعل

وركز الى الجفاف . وتم الحصول على االمنتج المتوقع فى صورة مادة صلبة والتى أخذت فى خليط من بنتان/Et2O (١٠/٩٠) ، وسحقت ورشحت . وبعد التجفيف ، تم الحصول على المنتج فى صورة مادة صلبة .

Hs ، 4H ، m) 7.1-6.98 : (300K ؛ dmso-d6 ؛ MHz 400) δ : 1H-NMR
عطرى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٦,٨٣ (CH2NHBoc 1H ، m) ؛ ٣,٨٥ (s ، 2H ، Hs أليفاتى رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 3.09 (CH2NHBoc ، 2H ، q) ؛ ٢,٧٣ (m ، 1H ، Hs أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٢,٧٠ و2.39 (2m ، 2H ، Hs أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ١,٦٣ (m ، Hs أليفاتى) ؛ 1.38 (s ، 9H ، NHCOOtBu) .

IR : ν : >NH : ٣٣٧٨ ، ٣٢٠١- سم-١ (أميد ، أميد) ، ν : >C=O : ١٦٨٣ سم-١ (أميد) ؛ ν : >NH : ١٥٢٤ سم-١ (أميد) ؛ ν : >C=O : ١١٦٨ سم-١ .

MS/LC : z/m = +(H+M) = ٢٧٧ .

التحضير ٤' : (R٣) -٣- [٣- (مورفولين -٤- يل) بروبيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين :-

(3R)-3-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

الخطوة أ : ٤- مثيل بنزين سلفونات {(S٣) -٢- [(٤- مثيل فنيل) سلفونيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل} مثيل :-

{(3S)-2-[(4-Methylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}methyl4-methylbenzenesulphonate

يكون الإجراء هو نفسه فى الخطوة أ من التحضير ١' .

الخطوة ب : ثلا- بيوتيل ٢- ({(R٣)} -٢- [(٤- مثيل فنيل) سلفونيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل} مثيل) -٣- (مورفولين -٤- يل) -٣- أكسو بروبانوات :-

tert-Butyl 2-({(3R)-2-[(4-methylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}methyl)-3-(morpholin-4-yl)-3-oxopropanoate

أضيف الى معلق من ١ جم من NaH (٦٠%) (٢٥,٠٨ مل جزجم) فى ٣٠ مل MTBE ، بالتنقيط ، محلول من ٥ جم من ثلا- بيوتيل ٣- مورفولينو -٣- أكسو بروبانوات (٢١,٨١ مل جزجم) فى ٢٠ مل MTBE . وقلب هذا المعلق عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ثم أضيف المركب المتحصل عليه فى الخطوة أ فى صورة مسحوق . وقلبت الدفعة عند ٦٠ °م لمدة ٣٠ ساعة . وأضيف ١٠٠ مل محلول كلوريد أمونيوم مشبع . وأستخلص المحلول الناتج بثانى كلوروميثان . ثم جفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، ورشح وركز الى الجفاف . وبعد التنقية بالإستشراب العمودى على غروان سيليكا (ثانى كلوروميثان / MeOH) ، تم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة زيت .

1H NMR (500 MHz; dmso-d6) δ ppm: 7.63/7.59 (2d, 2 H), 7.3/7.26 (2d, 2 H); 7.13 (m, 2H), 7.09/6.97 (2t, 2 H), 4.64/4.55/4.36/4.28 (2AB, 2 H), 4.25/4.11 (2m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.73/3.48 (m, 4 H), 3.57-3.32 (m, 4 H), 2.51 (m, 2 H), 2.32/2.31 (2s, 3 H), 1.88/1.79 (2m, 2 H), 1.39/1.38 (2s, 9 H).

IR (ATR) cm-1: : >C=O: 1731 (ester); : >C=O: 1644 (أميد); : -SO2: 1334-1156; : >C-O-C<: 1155; γ: >CH-Ar: 815-746-709

الخطوة جـ : حمض ٢- ({(R٣)} -٢- [(٤- مثيل فنيل) سلفونيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل} مثيل) -٣- (مورفولين -٤- يل) -٣- أكسو بروبانويك :-

2-({(3R)-2-[(4-Methylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}methyl)-3-(morpholin-4-yl)-3-oxopropanoic acid

أضيف الى محلول من ٩,٥ جم (١٧,٩٧ مل جزجم) من المركب المتحصل عليه فى الخطوة ب فى ٤٠ مل ديوكسان ، بالتنقيط ، محلول ٢٠ جم من ٤ ج HCl فى ديوكسان . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٨ ساعة ثم ركز المحلول الى الجفاف . وبعد التجفيف ، تم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة زيت .

1H NMR (400 MHz; dmso-d6) δ ppm: 12.75 (m, 1 H), 7.6 (2*d, 2 H); 7.3 (2*d, 2 H), 7.1/6.95 (2*m, 4 H), 4.7/4.2 (d, 2 H), 4.25/4.12 (2*m, 1 H), 3.9-3.3 (m, 9 H), 2.55 (d, 2 H), 2.3 (2*s, 3 H), 1.8 (t, 2 H)

IR (ATR) cm-1: : -OH : 3500 to 2000;: >C=O: 1727 (حمض:); : -SO2: 1330-1155أميد>C=O: 1634 ( );

الخطوة د : ٣- {(R٣)-٢- [(٤- مثيل فنيل) سلفونيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل} -١- (مورفولين -٤- يل) بروبان -١- ون :-

3-{(3R)-2-[(4-Methylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}-1-(morpholin-4-yl)propan-1-one

أضيف الى محلول من ٧,٨٠ جم (١٦,٥١ مل جزجم) من المركب المتحصل عليه فى الخطوة جـ فى ١٠٠ مل DMSO ، ١,١٦ جم (١٩,٨٣ مل جزجم) كلوريد صوديوم صلب ثم ، بالتنقيط ، ٥ مل ماء . وقلبت الدفعة عند ١٣٠ْ م لمدة ساعة ثم ركز المحلول الى ¾ . ثم خفف خليط التفاعل بثانى كلوروميثان وغسل تباعاً بمحلول كلوريد ليثيوم مشبع ثم بمحلول NaCl . ثم جفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، ورشح وركز الى الجفاف . وبعد التنقية بالإستشراب العمودى على غروان سيليكا (سيكلو هكسان/خلات إثيل) ، تم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة زيت .

1H NMR (400 MHz; dmso-d6) δ ppm: 7.65 (d, 2 H), 7.3 (d, 2 H); 7.15/7 (2m, 4 H), 4.6 (d, 1 H), 4.25 (d, 1 H), 4.2 (m, 1 H), 3.5 (m, 4 H), 3.4 (2 m, 4 H), 2.6 (2 dd, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.3 (m, 2 H), 1.5 (quad., 2 H)

IR (ATR) cm-1: □: >C=O: 1639;□□: -SO2: 1331-1156; γ: >CH-Ar: 815-675

الخطوة هـ : (R٣) -٢- [(٤- مثيل فنيل) سلفونيل] -٣- [٣- (مورفولين -٤- يل) بروبيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين :-

(3R)-2-[(4-Methylphenyl)sulphonyl]-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

أضيف الى محلول من ٦,٠ جم (١٤,٠ مل جزجم) من المركب المتحصل عليه فى الخطوة د فى ٦٠ مل MTBE و ١٤ مل ثانى كلوروميثان ، ١,٠٦ جم (٢٨ مل جزجم) من LAH على أجزاء لمدة ٥ دقائق . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة . وأضيف ، بالتنقيط ، ١,٥ مل ماء وأجرى التقليب لمدة ١٥ دقيقة . ثم أضيف ، بالتنقيط ، ١,٥ مل من ٥ ج محلول هيدروكسيد صوديوم وأجرى التقليب لمدة ١٥ دقيقة . ثم خفف خليط التفاعل بـ MTBE وثانى كلوروميثان . ثم رشح المعلق وغسل الراسب بـ MTBE وثانى كلوروميثان . ثم جفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، ورشح وركز الى الجفاف . وبعد التنقية بالإستشراب العمودى على غروان سيليكا (ثانى كلوروميثان/EtOH/ NH4OH) ، تم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة زيت .

1H NMR (400 MHz; dmso-d6) δ ppm: 7.68 (d, 2 H), 7.32 (d, 2 H); 7.1 (قمة غير محللة, 4 H), 4.65/4.23 (AB, 2 H), 4.2 (m, 1 H), 3.55 (t, 4 H), 2.7/2.6 (ABx, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.25 (t, 4 H), 2.2 (t, 2 H), 1.4/1.3 (2m, 4 H)

IR (ATR) cm-1: □: -SO2: 1333-1158

الخطوة و : (R٣) -٣- [٣- (مورفولين -٤- يل) بروبيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين :-

(3R)-3-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

أضيف الى محلول من ١,٥٠ جم (٣,٦٢ مل جزجم) من المركب المتحصل عليه فى الخطوة هـ فى ٢٠ مل ميثانول لامائى ، ٢,٠ جم (٨٢,٣ مل جزجم) ، على أجزاء ، فتات ماغنسيوم . وقلبت الدفعة فى وجود الموجات فوق الصوتية لمدة ٩٦ ساعة . ثم رشح خليط التفاعل وغسلت المادة الصلبة عدة مرات بميثانول ، وركز الرشاح الى الجفاف . وبعد التنقية بالإستشراب العمودى على غروان سيليكا (ثانى كلوروميثان/EtOH /NH4OH) ، تم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة زيت .

1H NMR (400 MHz ; dmso-d6) δ ppm: 7.3 (d, 2 H), 7.1 (t, 2 H); 7.1 (d + t, 3 H), 7 (d, 2 H), 3.9 (s, 2 H), 3.55 (t, 4 H), 2.75 (m, 1 H), 2.72/2.45 (dd, 2 H), 2.35 (t, 4 H), 2.25 (t, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H)

IR (ATR) cm-1: □: >NH2+/NH+ : 3500-2300; □: >C-O-C<: 1115

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+-/FIA/HR)

الصيغة العامة : C16H24N2O

+[M+H] المحسوب : 261.1961

+[M+H] المقاس : 261.1959

التحضير ٥' : هيدروكلوريد (S٣) -٣- [2- (٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين -١- يل) إثيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين :-

(3S)-3-[2-(3,3-Difluoropiperidin-1-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroiso-quinoline hydrochloride

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ٢' ، بإستبدال الموروفولين المستخدم فى الخطوة أ بـ ٣ ، ٣- ثانى فلورو -١- بيبريدين .

؛ (NH+ ، 1H ، m) 11.3 : (300K ؛ dmso-d6 ؛ MHz 400) δ : 1H-NMR ؛ (NH2+ ، 2H ، m) 10.2-9.8 ؛ 7.25 (Hs ، 4H ، m عطـــرى ، رابـــع هيـــدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,٣ (s متسعة ، Hs ، 2H أليفاتى ، CH رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,٠-٣,٣ (m ، Hs ، 7H أليفـاتى) ؛ 2.95-3.19 (dd ، Hs ، 2H أليفـاتى ، CH رابـع هيـدرو أيزوكوينولين) ؛ 1.9-2.4 ((m ، Hs ، 6H أليفاتى ، H ٣ ، ٣- ثانى فلورو -١- بيبريدين) .

IR : ν : NH+/-NH2+ : بين ٣٠٠ و ٢٥٠٠ سم-١ ؛ ν : C-F : ١٢٠٤ سم-١ .

التحضير ٦' : هيدروكلوريد (S٣) -٣- [2- (٣- ميثوكسى أزيتيدين -١- يل) إثيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين :-

(3S)-3-[2-(3-Methoxyazetidin-1-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ٢' ، بإستبدال الموروفولين المستخدم فى الخطوة أ بـ ٣- ميثوكسى أزيتيدين .

؛ (NH+ ، 1H ، m) 11.3 : (300K ؛ dmso-d6 ؛ MHz 400) δ : 1H-NMR ؛ (NH2+ ، 2H ، m) 10.00 ؛ 7.20 (Hs ، 4H ، m عطرى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,٤ (m ، 1H ، H أليفاتى ، ٣- ميثوكسى أزيتيدين) ؛ 4.30 (s ، 2H ، Hs أليفاتى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ ٤,٢-٣,٤٥ (m ، 4H ، ٣- ميثوكسى أزيتيدين) ؛ 3.6-4.2 (m ، 3H ، Hs أليفاتى) ؛ 3.1 و2.95 (dd ، 2H ، Hs أليفاتى) ؛ 3.25 (s ، ٣ H ، OCH3) .

التحضير ٧' : هيدروكلوريد (S٣) -٣- مثيل -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين :-

(3S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١' ، بإستبدال الـ [(S٣) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل] ميثانول المستخدم فى الخطوة أ بـ [(R٣) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل] ميثانول .

التحضير ١" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -١- مثيل -H١- بيرازول -٤- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-amine

الخطوة أ : ٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} أنيلين :-

4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}aniline

تم الحصول على مركب العنوان بدءاً من ٤- أمينو فينول فى THF فى وجود إيميدازول وكلوريد ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل وفقاً للمنهج الموصوف فى المرجع (S. Knaggs et al, Organic & Biomolecular Chemistry, 3(21), 4002-4010; 2005) .

1H NMR: δ (400 MHz; dmso-d6; 300K): 6.45-6.55 (dd, 4H, Hs); عطرى 4.60 (m, 2H, NH2-Ph); 0.90 (s, 9H, Si (CH2)2CH(CH3)2); 0.10 (s, 6H, Si (CH2)2CH(CH3)2)

IR: ν: -NH2+: 3300-3400 cm-1

الخطوة ب : N- [ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى فنيل} -١- مثيل - بيرازول -٤- أمين -:

N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-methyl-pyrazol-4-amine

أضيف تباعاً الى محلول من (٠,١٣٧ جزجم) من المركب فى الخطوة أ فى ٥٢٥ مل من طولوين لامائى ، ٢٩,٨ جم من ثلا- بيوتيلات صوديوم (٠,٣١٠ جزجم) ، ٤,٥٥ جم من Pd2(dba)3 (يشار أيضاً إليه كـ ثلاثى (ثانى بنزيليدين أسيتون) ثانى بلاديوم (٠)) (٤,٨١ مل جزجم) ، ٤,٨١ جم من ٢- ثانى - ثلا- بيوتيل فوسفينو -٢' ، ٤' ، ٦'- ثالث - أيزوبروبيل -١ ، ١'- ثانى فنيل (٩,٩١ مل جزجم) و١٢,٨ مل من ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول (٠,١٢٤ جزجم) . ونزع غاز الدفعة تحت الأرجون لمدة ٣٠ دقيقة ثم رجع لمدة ٣ ساعات . وترك ليبرد . وركز خليط التفاعل الى الجفاف ثم أخذ فى ثانى كلوروميثان ، ورشح فوق سيليت ثم ركز الى الجفاف مرة أخرى . ثم نقى الركاز بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق AcOEt/CH2Cl2) ليعطى المنتج المتوقع فى صورة مادة صلبة .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 7.55 (1H ، s ، بيرازول) ؛ ٧,٢٣ (1H ، s ، بيـــرازول) ؛ 7.18 (متســـعة s ، 1H ، NH2-Ph) ؛ 6.64 (4H ، m ، Hs عطـــرى) ؛ ٣,٧٧ (3H ، s ، CH3 - بيـــرازول) ؛ 0.90 (9H ، s ، Si (CH2)2CH(CH3)2) ؛ ٠,١٢ (6H ، s ، Si (CH2)2CH(CH3)2) .

IR : ν : +NH- : ٣٢٧٥ سم-١ ؛ ν : Ar و C=N : ١٥٧٧ و١٥٠٢ سم-١ ؛ ν : -Si- C- : ١٢٣٦ سم-١ ؛ ν : -Si-O- : ٨٩٨ سم-١ ؛ ν : -Si-C- : ٧٧٤ سم-١ .

التحضير ٢" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -١- مثيل -H١- إندول -٥- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-methyl-1H-indol-5-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٥- برومو -١- مثيل -H١- إندول .

التحضير ٣" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -١- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -H١- إندول -٥- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-5-amine

الخطوة أ : ٥- برومو -١- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -H١- إندول :-

5-Bromo-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indole

أضيف الى معلق من NaH (٤,٥ جم ؛ ١١٢ مل جزجم) فى THF لامائى (٣٠٠ مل) وضع عند ٠°م ، على أجزاء ، ٥- برومو -H١- إندول (١٠,٤ جم ، ٥١ مل جزجم) . وبعد التقليب لمدة ٢٠ دقيقة عند ٠°م ، أضيف هيدروكلوريد ٤- (٢- كلورو إثيل) مورفولين (١٠,٤ جم ؛ ٥٦ مل جزجم) على أجزاء لمدة ساعة . وبعد التقليب طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة ، وضع خليط التفاعل عند ٨٠°م لمدة ٥ ساعات . ثم صب على خليط من بيكربونات صوديوم مائية وثانى كلوروميثان . وأستخلص الطور المائى بثانى كلوروميثان . وجفف الطور العضوى فوق MgSO4 وركز الى الجفاف ، ونقى الركاز بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق MeOH/CH2Cl2) ليعطى المنتج المتوقع فى صورة زيت .

1H NMR: δ (400 MHz; CDCl3; 300K): 7.75 (d, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 6.40 (d, 1H); 4.20 (t, 2H); 3.70 (m, 4H); 2.75 (t, 2H); 2.45 (m, 4H)

الخطوة ب : ٥- برومو -١- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -H١- إندول :-

5-Bromo-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indole

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بالمركب المتحصل عليه فى الخطوة أ .

1H NMR: δ (400 MHz; dmso-d6; 300K): 7.35 (d, 1H); 7.15 (s, 1H); 6.85 (d, 3H); 6.70 (d, 2H); 7.30 (d, 1H); 6.25 (d, 1H), 4.20 (t, 2H); 3.55 (m, 4H); 2.65 (t, 2H); 2.45 (m, 4H); 1.45 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)

التحضير ٤" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -١- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -H١- إندول -٥- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ٢" ، بإستبدال ٥- برومو -إندول المستخدم فى الخطوة أ بـ ٥- برومو -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -H١- إندول .

التحضير ٥" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٤- فلورو أنيلين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-4-fluoroaniline

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ١- برومو -٤- فلورو بنزين .

التحضير ٦" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٣- فلورو -٤- مثيل أنيلين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-fluoro-4-methylaniline

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٤- برومو -٢- فلورو -١- مثيل بنزين .

التحضير ٧" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -١- مثيل -H١- إندازول -٥- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-methyl-1H-indazol-5-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٥- برومو -١- مثيل -H١- إندازول .

التحضير ٨" : ٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} -N- فنيل أنيلين :-

4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N-phenylaniline

أضيف الى محلول من ١٢ جم من ٤- أنيلينو فينول (٦٤,٧ مل جزجم) فى ٢٠٠ مل أسيتونيتريل ، عند درجة حرارة الغرفة ، ٦,٧ جم إيميدازول (٩٧,٠٥ مل جزجم) و١١,٧ جم ثلا- بيوتيل (كلورو) ثانى مثيل سيلان (٧٧,٦٤ مل جزجم) . وقلبت الدفعة عند ٧٠ْ م لمدة ٤ ساعات . ثم صب خليط التفاعل فى ماء وأستخلص بإثير . ثم جفف الطور العضوى فوق كبريتات ماغنسيوم ، ثم رشح وبخر الى الجفاف . ثم نقى المنتج الخام المتحصل عليه بذلك بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق إثير بترولى / ثانى كلوروميثان) . وتم الحصول على منتج العنوان فى صورة مسحوق .

، t) ٧,١٧ ؛ (NH 1H ، s) 7.84 : (300K ؛ dmso-d6 ؛ MHz 400) δ : 1H-NMR 2H أنيلين) ؛ 6.98 (d ، 2H فينوكسى) ؛ 6.94 (d ، 2H ، أنيلين) ؛ ٦,٧٦ (d ، 2H فينوكسى) ؛ 6.72 (t ، 1H أنيلين) ؛ ٠,٩٥ (s ، 9H ثلا- بيوتيل) ؛ 0.15 (s ، 6H ثانى مثيل) .

IR : ν : >NH : ٣٤٠٣ سم-١ ؛ ν : >Ar : ١٥٩٧ سم-١ .

التحضير ٩" : ٤- بنزيلوكسى -N- فنيل - أنيلين :-

4-Benzyloxy-N-phenyl-aniline

أضيف الى محلول من ٤- هيدروكسى -N- فنيل - أنيلين (٣٠ جم ؛ ١٦٢ مل جزجم) فى أسيتونيتريل (٤٠٠ مل) ، ٥٨ جم Cs2CO3 (١٧٨ مل جزجم) وأجرى التقليب لمدة ١٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة . ثم أضيف بروميد بنزيل (٢٢,٥ مل ؛ ١٧٨ مل جزجم) بالتنقيط ثم رجع خليط التفاعل لمدة ٤ ساعات . وبعد الترشيح والشطف بأسيتونيريل ، ركز الرشاح وأستشرب على غروان سيليكا (فارق إثير بترولى /AcOEt) . ثم تم الحصول على منتج العنوان فى صورة مادة صلبة عديمة اللون .

التحضير ١٠" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٣- فلورو -٤- [٢- (مورفولين -٤- يل) إيثوكسى] أنيلين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-fluoro-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]aniline

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ٣" ، بإستبدال ٥- برومو -H١- إندول المستخدم فى الخطوة أ بـ ٤- برومو -٢- فلورو فينول .

1H NMR: δ (400 MHz; dmso-d6; 300K): 7.75 (d, 1H); 7 (dd, 1H); 6.9 (d, 2H); 6.75 (m, 3H); 6.7 (ddd, 1H); 4.05 (t, 2H); 3.6 (t, 4H); 2.65 (t, 2H); 2.45 (t, 4H); 0.95 (s, 9H); 0.2 (s, 6H)

التحضير ١١" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) بيريدين -٤- أمين -:

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)pyridin-4-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٤- برومو بيريدين .

IR : ν : -NH- : ٣٢٠٠ و ٢٥٠٠ سم-١ ؛ ν : -Si-O- : ٩٠٢ سم-١ ؛ ν : -Si-C- : ٨٢٠ سم-١ .

التحضير ١٢" : ٣- [(٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) امينو] بنزونيتريل :-

3-[(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)amino]benzonitrile

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٣- برومو بنزونيتريل .

التحضير ١٣" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٣- فلورو أنيلين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-fluoroaniline

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ١- برومو -٣- فلورو بنزين .

التحضير ١٤" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٣ ، ٤- ثانى فلورو أنيلين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3,4-difluoroaniline

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٤- برومو -١ ، ٢- ثانى فلورو بنزين .

التحضير ١٥" : ٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} -N- {٤- [(٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين -١- يل) مثيل] فنيل} أنيلين :-

4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-yl)methyl]phenyl}aniline

الخطوة أ : ١- (٤- برومو بنزيل) -٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين :-

1-(4-Bromobenzyl)-3,3-difluoropiperidine

أضيف الى محلول من ٤- برومو بنزالدهيد (٥٠٠ مجم ؛ ٢,٧ مل جزجم) فى ١٢ مل ثانى كلوروميثان ، بالترتيب المذكور ، هيدروكلوريد ٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين (٤٧٠ مجم ؛ ٣ مل جزجم) ، ثالث أسيتوكسى بوروهيدريد صوديوم (٨٦٠ مجم ؛ ٤ مل جزجم) وحمض خليك (٠,١٧ مل ؛ ٣ مل جزجم) . وبعد التقليب لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة ، وصب خليط التفاعل على

خليط من بيكربونات صوديوم مائية وثانى كلوروميثان . وأستخلص الطور المائى بثانى كلوروميثان . وجفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، وركز الى الجفاف ونقى الركاز بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق MeOH/CH2Cl2) ليعطى المنتج المتوقع فى صورة زيت .

1H NMR: δ (400 MHz; dmso-d6; 300K):7.55 (dd, 2H); 7.25 (dd, 2H); 3.55 (s, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.35 (t, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.65 (m, 2H)

الخطوة ب : ٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} -N- {٤- [(٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين -١- يل) مثيل] فنيل} أنيلين :-

4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-yl)methyl]-phenyl}aniline

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ١- [(٤- برومو فنيل) مثيل] -٣ ، ٣- ثانى فلورو - بيبريدين .

التحضير ١٦" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) كوينولين -٦- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)quinolin-6-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٦- برومو - كوينولين .

IR : ν : -NH- : ٣٣٠٠ سم-١ .

التحضير ١٧" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٢- مثيل بيريدين - ٤- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-methylpyridin-4-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٤- برومو -٢- مثيل - بيريدين .

IR : ν : -NH- : ٣٢٠٠ و ٣١٠٠ سم-١ .

التحضير ١٨" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -1- مثيل -H١- بيررولو [٢ ، ٣- b] بيريدين -٥- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٥- برومو -١- مثيل -H١- بيررولو [٢ ، ٣- b] بيريدين (متحصل عليه وفقاً للمنهج من المرجع : Heterocycles, 60(4), 865, 2003) .

IR : ν : -NH- : ٣٢٧٨ سم-١ ؛ ν : عطرى -C=C- أشطار : ١٦٠٥ سم-١.

التحضير ١٩" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) بيريدين -٣- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)pyridin-3-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٣- برومو - بيريدين .

التحضير ٢٠" : ٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} -N- {٤- [(٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين -١- يل) - إثيل] فنيل} - أنيلين :-

4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-yl)-ethyl]phenyl}aniline

الخطوة أ : ٢- (٤- برومو فنيل) -١- (٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين -١- يل) إيثانون :-

2-(4-Bromophenyl)-1-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)ethanone

أضيف الى محلول من حمض ٤- برومو فنيل خليك (٤ جم ؛ ١٨,٦ مل جزجم) وهيدروكلوريد ٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين (٢,٥ جم ؛ ٢٠,٤ مل جزجم) فى ثانى كلوروميثان (١٩٠ مل) ، HOBt (٣,٨ جم ، ٢٢,٣ مل جزجم) ، EDC (٣ جم ؛ ٢٢,٣ مل جزجم) وثالث إثيل أمين (١,٣ مل ؛ ٥٩٣ مل جزجم) . وقلب خليط التفاعل لمدة ١٧ ساعة عند درجة حرارة الغرفة ثم صب على خليط من بيكربونات صوديوم مائية وخلات إثيل . وأستخلص الطور المائى بخلات إثيل . وغسل الطور العضوى بـ ٠,١ ع حمض هيدروكلوريك ، وبماء وبماء ملح قبل التجفيف فوق MgSO4 وركز الى الجفاف . ونقى الركاز بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق إثير بترولى / خلات إثيل) ليعطى المنتج المتوقع فى صورة مادة صلبة .

1H NMR: δ (400 MHz; dmso-d6; 300K):7.5 (d, 2H); 7.2 (d, 2H); 3.8 (t, 2H); 3.7 (s, 3H); 3.5 (t, 2H); 2 (m, 2H); 1.6 (m, 2H)

الخطوة ب : ١- [٢- (٤- برومو فنيل) إثيل] -٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين :-

1-[2-(4-Bromophenyl)ethyl]-3,3-difluoropiperidine

أضيف الى محلول من مركب الخطوة أ (٤,٦ جم ؛ ١٤,٥ مل جزجم) فى THF لامائى (١٤٥ مل) ، ١ ج محلول كبرتيد ثانى مثيل بوران فى THF (١٤,٥ مل ؛ ١٤,٥ مل جزجم) . وسخن خليط التفاعل عند ٨٠° م لمدة ٣ ساعات ثم بخر المذيب تحت ضغط منخفض . وعولج الركاز بميثانول (٥٠ مل) ثم بـ ٥ ع HCl (٥,٨ مل) . وبعد التقليب طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة والترجيع لمدة ٣ ساعات ، وضبطت pH خليط التفاعل الى ٨ بمحلول بيكربونات صوديوم مشبع ؛ ثم أستخلص الطور المائى بثانى كلوروميثان . وجفف الطور العضوى فوق MgSO4 وركز الى الجفاف ، ونقى الركاز بإستشراب على غروان سيليكا (فارق MeOH/CH2Cl2) ليعطى المنتج المتوقع فى صورة زيت .

1H NMR: δ (400 MHz; dmso-d6; 300K):7.45 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 2.71 (m, 2H); 2.69 (t, 2H); 2.58 (dd, 2H); 2.45 (dd, 2H); 1.86 (m, 2H); 1.63 (m, 2H)

الخطوة جـ : ٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} -N- {٤- [(٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين -١- يل) - إثيل] فنيل} - أنيلين :-

4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-yl)ethyl]-phenyl}aniline

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بمركب الخطوة ب .

1H NMR: δ (400 MHz; dmso-d6; 300K): 7.7 (s, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.39 (t, 2H); 7.31 (t, 1H); 7.0 (m, 4H); 6.9 (d, 2H); 6.81 (d, 2H); 5.05 (s, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.5 (t, 2H); 2.45 (t, 2H); 1.89 (m, 2H); 1.68 (m, 2H)

التحضير ٢١" : ٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} -N- {٤- [٢- (٣ ، ٣- ثانى فلورو بيرروليدين -١- يل) إثيل] فنيل} أنيلين :-

4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N-{4-[2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethyl]phenyl}aniline

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١٩" ، بإستبدال هيدروكلوريد ٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين فى الخطوة أ بهيدروكلوريد ٣ ، ٣- ثانى فلورو بيرروليدين .

1H NMR: δ (400 MHz; dmso-d6; 300K): 7.7 (s, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.35 (t, 2H); 7.34 (t, 1H); 7.05-6.85 (m, 8H); 5.05 (s, 2H); 2.9 (t, 2H); 2.75-2.25 (m, 8H)

التحضير ٢٢" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٢ ، ٦- ثانى مثيل بيريدين -٤- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2,6-dimethylpyridin-4-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٤- برومو -٢ ، ٦- ثانى مثيل بيريدين .

IR : ν : -NH- : ٣٣٠٠ و ٢٧٠٠ سم-١ ؛ ν : -Si-O- :ν: ٩٠٠ سم-١ ؛ ν : -Si-C- ٨٢٣ سم-١ .

التحضير ٢٣" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -١- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -H١- بيرازول -٤- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-pyrazol-4-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ٢" ، بإستبدال ٥- برومو إندول المستخدم فى الخطوة أ بـ ٤- برومو -H١- بيرازول .

1H NMR: δ (400 MHz; dmso-d6; 300K): 7.61 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.18 (s, 1H); 6.65 (m, 4H); 4.15 (t, 2H); 3.55 (t, 4H); 2.7 (t, 2H); 2.4 (t, 4H); 0.95 (s, 9H); 0.15 (s, 6h)

التحضير ٢٤" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٣- فلورو بيريدين -٤- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-fluoropyridin-4-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٤- برومو -٣- فلورو - بيريدين .

IR : ν : -NH- : ٣٢٠٠ و ٣٠٠٠ سم-١ ؛ ν : -Si-O- :ν: ٩٠٠ سم-١ ؛ ν : -Si-C- ٨٢٠ سم-١ .

التحضير ٢٥" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) إيميدازول [١ ، ٢ - a] بيريدين -٧- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٧- برومو إيميدازول [١ ، ٢ - a] بيريدين (محضر بدءاً من ٤- برومو بيريدين -٢- أمين وفقاً للمنهج فى المرجع : WO 2008124323 A1) .

IR : ν : -NH- : ٣٠٠٠ - ٣٣٠٠ سم-١ ؛ ν : -C=N- : ١٦٥٢ سم-١ ؛ ν : -C=C- : ١٦١٠ سم-١ ؛ ν : -Si-C- : ١٢٣٦ ، ٧٧٤ سم-١ ؛ ν : -Si-O- : ٨٩٨ سم-١ ؛ ν : -Si-C- : ٨٢٨ ، ٧٧٤ سم-١ .

التحضير ٢٦" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٢- مثيل إيميدازول [١ ، ٢ - a] بيريدين -٧- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٧- برومو -٢- مثيل - إيميدازول [١ ، ٢ - a] بيريدين (محضر بدءاً من ٤- برومو بيريدين -٢- أمين وفقاً للمنهج فى المرجع : A. J. Helliot et al J. Heterocyclic Chemistry 19, 1437, 1982) .

IR : ν : -NH- : ٣٠٠٠ - ٣٣٠٠ سم-١ ؛ ν : -C=N- : ١٦٥٢ سم-١ ؛ ν : -C=C- : ١٦١٠ سم-١ ؛ ν : -Si-C- : ١٢٣٦ سم-١ ؛ ν : -Si-O- : ٨٩٨ سم-١ ؛ ν : -Si-C- ٨٢٨ ، ٧٧٤ سم-١ .

التحضير ٢٧" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٦- مثيل بيريدين -٣- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-6-methylpyridin-3-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٣- برومو -٦- مثيل - بيريدين .

IR : ν : -NH- : ٣٢٥١ سم-١ ؛ ν عطرى -C=C- أشطار : ١٦٠٥ سم-١ .

التحضير ٢٨" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٥- فلورو بيريدين -٣- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-5-fluoropyridin-3-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٣- برومو -٥- فلورو - بيريدين .

IR : ν : -NH- : ٣٤٠٠-٣٠٠٠ سم-١ ؛ ν -C-F- : ١٢٤٥ سم-١ .

التحضير ٢٩" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٢- ميثوكسى بيريدين -٤- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-methoxypyridin-4-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٤- برومو -٢- ميثوكسى - بيريدين .

IR : ν : -NH- : ٣٢٠٠ و ٣٠٠٠ سم-١ ؛ ν عطرى -C=C- أشطار : ١٦١٨ ، ١٦١٠ سم-١ .

التحضير ٣٠" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٢- (بروبان -٢- يل) بيريدين -٤- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-(propan-2-yl)pyridin-4-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٤- برومو -٢- (بروبان -٢- يل) - بيريدين .

IR : ν : -NH- : ٣٣٠٠ و ٣١٠٠ سم-١ .

التحضير ٣١" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) بيرازولو [١ ، ٥- a] بيريميدين -٦- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٦- برومو بيرازولو [١ ، ٥- a] بيريميدين .

IR : ν : -NH- : ٣٢٧٢ سم-١ ؛ ν -C=N- : ١٦٣٤ سم-١ ؛ ν -C=C- : ١٦١٦ سم-١ .

التحضير ٣٢" : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٣ ، ٣a- ثانى هيدرو [١ ، ٢ ، ٤] ترايازولو [١ ، ٥- a] بيريميدين -٦- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3,3a-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ٦- برومو -٣ ، ٣a- ثانى هيدرو [١ ، ٢ ، ٤] ترايازولو [١ ، ٥- a] بيريميدين محضر وفقاً للمرجع (WO 2011015343) بدءاً من H٤-١ ، ٢ ، ٤- ترايازول -٣- أمين و٢- برومو بروباندييل .

IR : ν : -NH- : ٣٢٤٤ سم-١ .

التحضير ٣٣" : ١- أكسيد N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) بيريدين -٤- أمين :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)pyridin-4-amine 1-oxide

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بـ ١- أكسيد ٤- برومو بيريدين محضر وفقاً للمرجع (WO 2009117269) بدءاً من ٤- برومو بيريدين .

IR : ν : -NH- : ٣٢٤٦ سم-١ ؛ ν عطرى -C=C- أشطار : ١٦١٨ سم-١ .

طيف الكتلة :

الصيغة العامة : C17H24N2O2Si

[M]+ المحسوب z/m : ٣١٦

[M-O]+ المقاس z/m : ٣٠٠

[M- C4H9]+ المقاس z/m : ٢٥٩

التحضير ٣٤" : كلوريد N- [٤- [ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى فنيل] -١- مثيل - بيريدين يوم -٤- أمين :-

N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-methyl-pyridin-1-ium-4-amine chloride

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بكلوريد ٤- برومو -١- مثيل - بيريدين -١- يوم محضر وفقاً للمرجع بدءاً من ٤- برومو بيريدين .

التحضير ٣٥" : N- [٤- [ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى فنيل] -١- مثيل - بيرازولو [٣ ، ٤- b] بيريدين -٥- أمين :-

N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-methyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بكلوريد ٥- برومو -١- مثيل - بيرازولو [٣ ، ٤- b] بيريدين محضر وفقاً للمرجع (WO 2006052568) .

1H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm: 8.33 (d, 1 H), 7.94 (bs, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 6.95 (d, 2 H), 6.76 (d, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 0.17 (s, 6 H)

IR (ATR) cm-1: 3290 ν >OH; 1503 ν Ar; 1249 γ -Si-CH3

التحضير ٣٦" : N- [٤- [ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى فنيل] -٣- مثيل - بيرازولو [١ ، ٥- a] بيريميدين -٦- أمين :-

N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-3-methyl-pyrazolo[1,5-a]-pyrimidin-6-amine

يكون الإجراء وفقاً لعمليات التحضير ١" ، بإستبدال ٤- برومو -١- مثيل -H١- بيرازول المستخدم فى الخطوة ب بكلوريد ٦- برومو -٣- مثيل - بيرازولو [١ ، ٥- a] بيريميدين محضر وفقاً للمرجع (WO 2011015343 و WO2011049917) .

1H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm: 8.49 (d, 1 H), 8.4 (d, 1 H), 7.98 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7 (d, 2 H), 6.81 (d, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 0.98 (s, 9 H), 0.2 (s, 6 H)

IR (ATR) cm-1: 3257 ν >NH

يتم الحصول على الأمينات NHR3R4 حيث R3 و R4 كل منهما مستقلة عن الأخرى تمثل مجموعة أريل أو هتيرو أريل ، وفقاً للعمليات الموصوفة فى المرجع (Surry D.S. et al., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. et al., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968) . ويمكن تطبيق التفاعل الحامى لوظيفة هيدروكسى الـ ٤- أمينو فينول الموصوف فى التحضير ٨" على أمينات ثانوية مختلفة NHR3R4 (كما حددت هنا من قبل ولها واحدة أو أكثر من وظيفات هيدروكسى ، عندما تكون متاحة تجارياً . وبدلاً من ذلك ، فإن الأمينات الثانوية التى لها بديل هيدروكسى واحد على الأقل يمكن أن تخلق مباشرة فى صورة محمية أى بدءاً من المعاملات التى قد حميت وظيفتها الهيدروكسى من قبل . ومن بين المجموعات الحامية ، يفضل بصفة خاصة ، ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليلوكسى وبنزيلوكسى .

ومن بين الأمينات NHR3R4 التى لها بديل هيدروكسى والتى تستخدم لتخليق مركبات الإختراع والتى يمكن ذكرها : ٤- (٤- توليدينو) فينول ، ٤- (٤- كلورو أنيلينو) فينول ، ٤- (٣- فلورو -٤- مثيل أنيلينو) فينول ، ٤- [٤- (ثالث فلورو ميثوكسى) أنيلينو] فينول ، ٤- [٤- هيدروكس أنيلينو] فينول ، {٤- [(١- مثيل -H١- إندول -٦- يل) أمينو] فنيل} ميثانول ، ٤- (٢ ، ٣- ثانى هيدرو -H١- إندول -٦- يل أمينو) فينول ، ٤- [(١- مثيل -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -H١- إندول -٦- يل) أمينو] فينول ، ٤- [(١- مثيل -H١- إندول -٦- يل) أمينو] سيكلو هكسانول ، ٤- [(١- مثيل -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو -٦- كوينولينيل) أمينو] فينول ، ٤- [(٤- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو -H٢-١ ، ٤- بنزوكسازين -٧- يل) أمينو] فينول ، ٤- [٤- (ثانى إثيل أمينو) أنيلينو] فينول ، ٤- (٢ ، ٣- ثانى هيدرو -H١- إندين -٥- يل أمينو) فينول ، ٤- [(١- مثيل -H١- إندازول -٥- يل) أمينو] فينول ، ٤- [(١'- مثيل -'1 ، ٢'- ثانى هيدرو سبيرو [سيكلو بروبان -١ ، ٣'- إندول] -٥'- يل) أمينو] فينول ، ٤- [(١ ، ٣ ، ٣- ثالث مثيل -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -H١- إندول -٥- يل) أمينو] فينول ، ٤- [٤- ميثوكسى -٣- (ثالث فلورو مثيل) أنيلينو] فينول ، ٤- [٤- (مثيل سلفانيل) -٣- (ثالث فلورو مثيل) أنيلينو] فينول ، ٢- فلورو -٤- [(١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) أمينو] فينول ، ٤- [(١- إثيل -H١- إندول -٥- يل) أمينو] فينول ، ٤- [(١- إثيل -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -H١- إندول -٥- يل) أمينو] فينول ، ٤- [(١- أيزوبروبيل -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -H١- إندول -٥- يل) أمينو] فينول ، ٤- (بيوتيل أمينو) فينول ، ٣- [(١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) أمينو] -١- بروبانول ، ٤- [(١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) أمينو] -١- بيوتانول ، ٤- [(٣- فلورو -٤- مثيل فنيل) أمينو] فينول ، ٤- [(٣- كلورو -٤- مثيل فنيل) أمينو] فينول ، ٤- [(٤- فلورو فنيل) أمينو] فينول ، ٤- [(١- مثيل -H١- بيررولو [٢ ، ٣- b] بيريدين -٥- يل) أمينو] بروبانول ، ٤- [(٤- فلورو فنيل) أمينو] فينول ، ٤- [(٢- فلورو فنيل) أمينو] فينول ، ٤- [(٣- فلورو فنيل) أمينو] فينول ، ٤- [(٢ ، ٤- ثانى فلورو فنيل) أمينو] فينول ، ٤- [(٣ ، ٤- ثانى فلورو فنيل) أمينو] فينول ، ٣- [(٤- هيدروكسى فنيل) أمينو] بنزونيتريل ، ٤- [(٣- ميثوكسى فنيل) أمينو] فينول ، ٤- [(٣ ، ٥- ثانى فلورو فنيل) أمينو] فينول ، ٤- [(٣- مثيل فنيل) أمينو] فينول ، ٤- [(٤- هيدروكسى فنيل) أمينو] بنزونيتريل ، ٤- [(٣- كلورو فنيل) أمينو] فينول ، ٤- (٤- بيريميدين -٢- يل

أمينو) فينول ، ٤- [(سيكلو بيوتيل مثيل) أمينو] فينول ، ٢- [(٤- هيدروكسى فنيل) أمينو] بنزونيتريل ، ٤- {[(١- مثيل -H١- بيرازول -٣- يل) مثيل] أمينو} فينول ، ٤- [(سيكلو بروبيل مثيل) أمينو] فينول ، ٤- {[(١- مثيل -H١- بيرازول -٣- يل) مثيل] أمينو} فينول ، ٤- (بيوت -٢- يين -١- يل أمينو) فينول ، ٤- (بيرازين -٥- يل أمينو) فينول ، ٤- (بيريدين -٢- يل أمينو) فينول ، ٤- (بيريدازين -٣- يل أمينو) فينول ، ٤- (بيريميدين -٥- يل أمينو) فينول ، ٤- (بيريدين -٣- يل أمينو) فينول ، ٤- [(٣ ، ٥- ثانى فلورو -٤- ميثوكسى فنيل) أمينو] فينول ، ٤- (بيريدين -٤- يل أمينو) فينول ، ٤- [(٣- فلورو -٤- ميثوكسى فنيل) أمينو] فينول ، ٢- (فنيل أمينو) بيريميدين -٥- ول ، ٥- [(٤- هيدروكسى فنيل) أمينو] -٢- ميثوكسى بنزونيتريل ، ٤- {[٣- (ثالث فلورو مثيل) فنيل] أمينو} فينول ، ٤- (مثيل أمينو) فينول ، ٤- (إثيل أمينو) فينول و٤- (بروبان -٢- يل أمينو) فينول .

وتحمى وظيفة الهيدروكسى للأمينات الثانوية المذكورة بعاليه مسبقاً بواسطة مجموعة حامية مناسبة قبل أى إقران لمشتق حمض المركب بالصيغة (VII) كما حدد فى العملية العامة السالفة .

المثال ١ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R٣)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدروإندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

الخطوة أ : مثيل ٣- (٦- {[(R٣)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدروإندوليزين -١- كربوكسيلات :-

Methyl 3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxylate

أضيف الى محلول من ٢ جم من مركب التحضير ١ فى ٢٠ مل ثانى كلوروميثان ، عند درجة حرارة الغرفة ، ٥,٥ مل من N ، N ، N- ثالث إثيل أمين (٦,٩٦ مل جزجم) ، مركب التحضير ١' (٦,٩٦ مل جزجم) ، ثم ٠,٩٤ جم هيدروكسى بنزو ترايازول (HOBT) و ١,٣٤ جم ١- إثيل -٣- (٣'- ثانى مثيل أمينو بروبيل) -كربو ثانى إيميد (EDC) (٦,٩٦ مل جزجم) . ثم قلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ؛ ثم صب على محلول من كلوريد أمونيوم وأستخلص بخلات إثيل . ثم جفف الطور العضوى فوق كبريتات ماغنسيوم ، ثم رشح وبخر الى الجفاف . ثم نقى المنتج الخام المتحصل عليه بذلك بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق هيبتان/ AcOEt) ليعطى المنتج المتوقع .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ CDCl3 ؛ 300K) : 6.8-7.2 (m ، 4H ، Hs عطرى ، H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 7.10 (s ، 1H ، H عطرى ، بنزوديوكسول) ؛ ٦,٩٢ (s ، 1H ، H عطرى ، بنزوديوكسول) ؛ ٦,٢٥ (m ، 1H ، H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 6.10 (s ، 2H ، OCH2O) ؛ 4.80 (m ، 1H ، H أليفاتى ، H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 4.20 (m ، 1H ، H أليفاتى ، H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 3.5-4.1 (m ، 3H) 3.60 (s ، 3H ، COOCH3) ؛ 2.90 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 2.45 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 1.70 (m ، 4H ، Hs أليفاتى ، H رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 0.80 (m ، 3H ، Hs أليفاتى ، CH3-THIQ) .

IR : ν >C=O : ١٦٩٤ سم-١ (إستر مصاحب) ؛ ν >C=O : ١٦٢٤ سم-١ (أميد) ؛ ν >C-Ar : ٧٤٢-٧٧٢ سم-١ .

الخطوة ب : ليثيوم ٣- (٦- {[(R٣)-٣-مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١)- يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدروإندوليزين -١- كربوكسيلات :-

Lithium 3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxylate

أضيف الى محلول محتوى على ٨,٢٦ مل جزجم من مركب الخطوة أ فى ٢٤ جم من ديوكسان ، محلول هيدروكسيد ليثيوم (٦٧٥ مجم ، ١٦,١ مل جزجم) . ووضعت الدفعة فى فرن ميكروويف عند ١٤٠ W ، ١٠٠ م لمدة فترة ساعتين و ٣٠ دقيقة . ثم رشح خليط التفاعل وبخر . وجففت المادة الصلبة المتحصل بذلك عند ٤٠ م فى فرن فى وجود P2O5 .

الخطوة جـ : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٣- (٦- {[(R٣)]} -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول - ٥- يل) -N- (١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدروإندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

أضيف الى محلول محتوى على ٤,٧٣ مل جزجم من مركب الخطوة ب فى ٤٧ مل ثانى كلوروميثان ، بالتنقيط ، ١,٢ مل كلوريد أكساليل عند ٠ م . وقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١١ ساعة ثم بخر مشتركاً عدة مرات مع ثانى كلوروميثانول . وعلق المنتج المتحصل عليه بذلك فى ٣٧ مل ثانى كلوروميثان ثم أضيف الى محلول محتوى على ٧,١ مل جزجم من المركب المتحصل عليه فى التحضير ٢" فى ١٠ مل ثانى كلوروميثان فى وجود ٠,٦ مل بيريدين (٧,١ مل جزجم) . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل . وركز خليط التفاعل ، ونقى بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق ثانى كلوروميثان/ميثانول) ليعطى المنتج المتوقع .

الخطوة د : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R٣)]} -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدروإندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

أضيف الى محلول محتوى على ٢,٣ مل جزجم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة جـ فى ٤ مل ميثانول ، ٠,٦٤٦ جم (١١,٥ مل جزجم) هيدروكسيد بوتاسيوم مذاب فى ٨ مل ميثانول . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة . ثم خفف خليط التفاعل بثانى كلوروميثان وغسل تباعاً بـ ١ ع محلول HCl ، محلول NaHCO3 مشبع ثم محلول NaCl مشبع حتى تم الحصول على pH متعادل . ثم جفف الطور العضوى فوق كبريتات ماغنسيوم ، ورشح وبخر . ونقى المنتج الخام المتحصل عليه بذلك فوق غروان سيليكا (فارق ثانى كلوروميثان / ميثانول) ثم جفد ليعطى المنتج المتوقع .

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C42H38CN4O5

+[M+H] المحسوب : 679.2920

+[M+H] المقاس : 679.2908

المثال ٢ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- {١- [٢- (مورفولين -٤- يل) - إثيل] -H١- إندول -٥- يل} -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدروإندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

يكون الإجراء وفقاً للعمليات الموصوفة فى الخطوات أ - د من المثال ١ بإستخدام معاملات مناسبة . وبعد خطوة التنقية على غروان سيليكا (أنظر الخطوة د) ، أذيب عندئذ فى ثانى كلوروميثان وأضيف ٢ مل من ١ ع HCl فى إثير . وقلبت الدفعة الكاملة لمدة ساعة ثم بخر الى

الجفاف . وأذيب الهيدروكلوريد المتحصل عليه بذلك فى خليط من ماء / أسيتونيتريل حتى إكتمال الإذابة ثم جفد .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.32:68.93; %H=5.94:5.74; %N=8.6:8.51; %Cl-=4.35:4.6

ومالم ينص على غير ذلك ، تخلق مركبات الأمثلة الآتية وفقاً لعملية المثال ١ بإستخدام – فى الخطوة أ – (١) الحمض المناسب المتحصل عليه وفقاً لأحد التحضيرات ١ الى ١٨ و(٢) مركب الرابع هيدرو أيزوكوينولين المناسب المتحصل عليه وفقاً لواحد من التحضيرات ١' الى ٧' ، وفى الخطوة جـ : (٣) أمين NHR3R4 المناسب (قائمة غير حصرية مقترحة فى التحضيرات ١" الى ٣٦") .

المثال ٣ : هيدروكلوريد ٦- (٥- كلورو -٢- {[(R٣)-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (١- مثيل - H١- إندول -٥- يل} -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

6-(5-Chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide hydrochloride

يكون الإجراء وفقاً لعمليات المثال ١ ، بإستبدال ، من ناحية ، مركب التحضير ١ المستخدم فى الخطوة أ بمركب التحضير ٢ و، ومن ناحية أخرى ، مركب التحضير ١" المستخدم فى الخطوة جـ بـ N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -١- مثيل -H١- إندول -٥- أمين ، ويجب أن يكون مفهوماً أن المنتج المتحصل عليه بذلك لا يخضع لخطوة التحويل الى ملح فى وجود HCl فى إثير كما وصف فى الخطوة د من المثال ١ . ونزعت حماية المركب المتحصل

عليه بذلك فى وجود ١٠ مكافآت من حمض ثالث فلورو خليك فى ثانى كلوروميثان (١٠ مل / مل جزجم) عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل . ثم عزل المنتج بتركيز خليط التفاعل الى الجفاف . وأخيراً ، أخضع لخطوة التحويل الى ملح فى وجود HCl فى إثير .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=67.99:65.52; %H=5.28:4.49; %N=9.91:9.24; %Cl=10.03:9.95; %Cl−=5.02:5.45

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C40H36ClN5O3

+[M+H] المحسوب : 670.2585

+[M+H] المقاس : 670.2587

المثال ٤ : ٣- [٥- كلورو -٢- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) - يل كربونيل] فنيل] -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- {١- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -H١- إندول - ٥- يل} -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-[5-Chloro-2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)phenyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=70.85(71.65);%H=5.39(5.88);%N=9.11(9.28);%Cl=4.48(4.7)

المثال ٥ : ٣- [٥- كلورو -٢- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) - يل كربونيل] فنيل] -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- {١- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -H١- إندول -٥- يل} -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-[5-Chloro-2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)phenyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

الخطوة أ : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٣- [٥- كلورو -٢- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل كربونيل] فنيل] -N- {١- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -H١- إندول -٥- يل} -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-[5-chloro-2-(3,4-dihydro-isoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)phenyl]-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

يكون الإجراء وفقاً للمناهج الموصوفة فى الخطوات أ - جـ من المثال ١ بإستخدام مركب التحضير ٣ و١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين فى الخطوة أ ، ومركب التحضير ٤" فى الخطوة جـ .

الخطوة ب : ٣- [٥- كلورو -٢- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢ (H١) - يل كربونيل] فنيل] -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- {١- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -H١- إندول -٥- يل} -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-[5-Chloro-2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)phenyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

أضيف الى محلول من ١,٣ جم (١,٤٥ مل جزجم) من مركب الخطوة أ فى ١٣ مل حمض خليك ، عند درجة حرارة الغرفة ، سيانو بوروهيدريد صوديوم (٩٠٠ مجم ؛ ١٥ مل جزجم) . وبعد التقليب لمدة ساعتين ، ركز خليط التفاعل الى الجفاف ، ثم خفف بميثانول (٨ مل) وعولج بـ ١ ج محلول من هيدروكسيد بوتاسيوم فى ميثانول (٦,٣ مل ؛ ٦,٣ مل جزجم) . وبعد ساعة عند درجة حرارة الغرفة ، ركز خليط التفاعل الى الجفاف ، ثم أستشرب فوق غروان سيليكا (فارق ثانى كلوروميثان / ميثانول) ثم جفد ليعطى المنتج المتوقع فى صورة مسحوق .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=70.85(71.65);%H=5.39(5.88);%N=9.11(9.28);%Cl=4.48(4.7)

المثال ٦ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٢- مثيل -٦- (٧- {[(R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -٢ ، ٣- ثانى هيدرو -١ ، ٤- بنزوديوكسين -٦- يل) -N- (١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرول [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-6-(7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-N-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide hydrochloride

يكون الإجراء مناظر لتلك الموصوف للمثال ٧ ، فى الخطوة أ مستبدل مركب التحضير ٢ بمركب التحضير ٤ .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=70.85(71.65);%H=5.39(5.88);%N=9.11(9.28);%Cl=4.48(4.7)

المثال ٧ : ٦- (٥- كلورو -٢- {[(R٣)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٢- مثيل -N- (١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرزول [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

6-(5-Chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide

الخطوة أ : ثلا- بيوتيل ٨- [(٤- (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) (١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) كرباموبل] -٦- (٥- كلورو -٢- {[(R٣)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -٣ ، ٤- ثانى هيدرو بيررولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٢(H١) كربوكساميد :-

tert-Butyl 8-[(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)(1-methyl-1H-indol-5-yl)carbamoyl]-6-(5-chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2(1H)-carboxylate

يكون الإجراء وفقاً للمناهج الموصوفة فى الخطوات أ - جـ من المثال ١ بإستخدام مركبات التحضير ٢ و ١' فى الخطوة أ ، ومركب التحضير ٢" فى الخطوة جـ .

الخطوة ب : ثلا- بيوتيل ٦- (٥- كلورو -٢- {[(R٣)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -٨- [(٤- هيدروكسى فنيل) (١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) كرباموبل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو بيررولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٢(H١) كربوكسيلات :-

tert-Butyl 6-(5-chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-8-[(4-hydroxyphenyl)(1-methyl-1H-indol-5-yl)carbamoyl]-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2(1H)-carboxylate

أضيف الى محلول من مركب الخطوة أ (١,١ جم ؛ ١,٢٥ مل جزجم) فى ميثانول (٦ مل) ، ١ ج محلول من هيدروكسيد بوتاسيوم فى ميثانول (٦,٢ مل ؛ ٦,٢ مل جزجم) . وبعد ساعتين عند درجة حرارة الغرفة ، وبخر الميثانول فى الفراغ وأخذ الركاز فى خليط مركب من ثانى كلوروميثان ومحلول بيكربونات صوديوم مشبعة . وجففت الأطوار العضوية المركبة فوق MgSO4 وركزت الى الجفاف . ونقى الركاز المتحصل عليه بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق CH2Cl2/ MeOH) ليعطى المنتج المتوقع فى صورة مادة صلبة .

IR : ν : NH : ٣٤٥٠ سم-١ ؛ ν : CO : ١٧٤٥-١٦٢٠ سم-١.

الخطوة جـ : ثلا- بيوتيل ٦- (٥- كلورو -٢- {[(R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -٨- {[٤- [(٢ ، ٢- ثانى مثيل بروبانويل) أكسى] فنيل} (١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) كربامويل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو بيررولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٢(H١) كربوكسيلات :-

tert-Butyl 6-(5-chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-8-[{4-[(2,2-dimethylpropanoyl)oxy]phenyl}(1-methyl-1H-indol-5-yl)carbamoyl]-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2(1H)-carboxylate

أضيف الى محلول من مركب الخطوة ب (٠,٧ جم ؛ ٠,٩٣ مل جزجم) فى ثانى كلوروميثان (٧ مل) ، عند درجة حرارة الغرفة ، ثالث إثيل أمين (٠,٢ مل ؛ ١,٣٩ مل جزجم) وكلوريد بيفالويل (٠,١١ مل ؛ ٠,٩٣ مل جزجم) . وبعد التقليب لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة ، غسل خليط التفاعل بماء وماء ملح ، وجفف فوق MgSO4 وركز الى الجفاف . وأستخدم الركاز المتحصل عليه كما فى الخطوة التالية بدون تحلل .

الخطوة د : ٢ ، ٢- ثانى مثيل [{[٦- كلورو -٢- {[(R٣)]- ٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- يل] كربونيل} (١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) أمينو] فنيل بروبانوات :-

2,2-Dimethyl 4-[{[6-(5-chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-8-yl]carbonyl}(1-methyl-1H-indol-5-yl)amino]phenyl propanoate

أضيف الى محلول من المركب من الخطوة السابقة (٠,٨٢ جم ، ٠,٩٣ مل جزجم) فى ثانى كلوروميثان (٩ مل) ، عند ٠ م ، حمض ثالث فلورو خليك (٠,٧ مل ؛ ١٣,٩ مل جزجم) بالتنقيط . وبعد التقليب لمدة ١٥ ساعة عند درجة حرارة الغرفة ، أضيف محلول بيكربونات صوديوم مشبع ببطىء الى خليط التفاعل ثم فصلت الأطوار . وأستخلص الطور المائى بثانى كلوروميثان . وجففت الأطوار العضوية المركبة فوق MgSO4 وركزت الى الجفاف . ونقى الركاز المتحصل عليه بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق MeOH/CH2Cl2) ليعطى المنتج المتوقع فى صورة مادة صلبة .

MS/LC : m/z = (M+H)+ = ٧٥٤,٣٠ .

الخطوة هـ : ٢ ، ٢- ثانى مثيل ٤- [{[٦- (٥- كلورو -٢- {[(R٣)]- ٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -٢- مثيل -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- يل]كربونيل} (١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) أمينو] فنيل بروبانوات :-

2,2-Dimethyl 4-[{[6-(5-chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-8-yl]carbonyl}(1-methyl-1H-indol-5-yl)amino]phenyl propanoate

أضيف الى محلول من المركب من الخطوة السابقة (٠,٤١ جم ؛ ٠,٥٤ مل جزجم) فى ثانى كلوروميثان (٢ مل) ، عند درجة حرارة الغرفة ، فورمالدهيد (٤٨ ميكرو لتر ؛ ١,٧٤ مل جزجم) ثم ثالث أسيتوكسى بوروهيدريد (١٦١ مجم ، ٠,٧٦ مل جزجم) . وبعد التقليب لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة ، خفف خليط التفاعل بثانى كلوروميثان ثم غسل بمحلول بيكربونات صوديوم مشبع . وجفف الطور العضوى فوق MgSO4 وركز الى الجفاف . ونقى الركاز المتحصل عليه بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق MeOH/CH2Cl2) وتم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة مادة صلبة .

MS/LC : m/z = (M+H)+ = ٧٦٨,٣٢ .

الخطوة و : ٦- (٥- كلورو -٢- {[(R٣)]- ٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٢- مثيل -N- (١- مثيل -H١- إندول -٥- يل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرول [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

6-(5-Chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-N-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide

أضيف الى محلول من المركب من الخطوة السابقة (٠,٢٥ جم ؛ ٠,٣٢ مل جزجم) فى ديوكسان (١ مل) ، محلول من هيدروكسيد ليثيوم (٢٧ مجم ؛ ٠,٦٥ مل جزجم) فى ماء (١ مل) . وبعد التقليب لمدة ٥ ساعات عند درجة حرارة الغرفة ، ركز خليط التفاعل وخفف بمحلول بيكربونات صوديوم مشبع . وأستخلص الطور المائى بـ CH2Cl2 . وجفف الطور العضوى فوق MgSO4 وركز الى الجفاف . ونقى الركاز المتحصل عليه بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق MeOH/CH2Cl2) . ثم تم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة مادة صلبة .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=71.97:71.51; %H=5.6:5.25; %N=10.24:10.12

المثـال ٨ : هيدروكلوريـد ٣- (٥- كلـورو -٢- {[(R٣)] -٣- مثيـل -٣ ، ٤- ثـانى هيـدرو أيزوكوينـولين -٢(H١) - يـل] كربونيـل} فنيـل) -N- (٤- هيدروكسـى فنيـل)-N- {١- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -H١- إندول -٥- يل} إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(5-Chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl}indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69:69.16; %H=5.41:4.82; %N=8.75:8.69; %Cl-=4.43:4.13

المثـال ٩ : هيدروكلوريـد ٦- (٥- فلـورو -٢- {[(R٣)] -٣- مثيـل -٣ ، ٤- ثـانى هيـدرو أيزوكوينـولين -٢(H١) - يـل] كربونيـل} فنيـل) -N- (٤- فلـورو فنيل) -N- (٤- هيدروكسـى فنيل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

6-(5-Fluoro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-fluorophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide hydrochloride

يكون الإجراء وفقاً لعمليات المثال ١ ، بإستبدال ، ومن ناحية ، مركب التحضير ١ المستخدم المستخدم فى الخطوة أ بمركب التحضير ٦ و ، ومن ناحية ، مركب التحضير ١" المستخدم فى الخطوة جـ بمركب التحضير ٥" ، ويجب أن يكون مفهوماً أن المنتج المتحصل عليه بذلك لا يخضع لخطوة التحويل الى ملح فى وجود HCl فى إثير كما وصف فى الخطوة د من المثال ١ . ونزعت حماية المركب المتحصل عليه بذلك فى وجود ١٠ مكافآت من حمض ثالث فلوروخليك فى ثانى كلوروميثان (١٠ مل/مل جزجم) عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل . ثم عزل المنتج بتركيز خليط التفاعل الى الجفاف . وأخيراً ، أخضع لخطوة التحويل الى ملح فى وجود HCl فى إثير .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=67.83:67.41; %H=5.08:4.61; %N=8.55:8.39; %Cl-=5.41:5.28

المثال ١٠ : هيدروكلوريد ٦- (٥- فلورو -٢- {[(R٣)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- (٣- فلورو -٤- مثيل فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد -:

6-(5-Fluoro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(3-fluoro-4-methylphenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide hydrochloride

يكون الإجراء وفقاً لعمليات المثال ١ ، بإستبدال ، ومن ناحية ، مركب التحضير ١ المستخدم فى الخطوة أ بمركب التحضير ٦ و ، ومن ناحية ، مركب التحضير ١" المستخدم فى الخطوة جـ بمركب التحضير ٦" ، ويجب أن يكون مفهوماً أن المنتج المتحصل عليه بذلك لا يخضع لخطوة التحويل الى ملح فى وجود HCl فى إثير كما وصف فى الخطوة د من المثال ١ . ونزعت حماية المركب المتحصل عليه بذلك فى وجود ١٠ مكافآت من حمض ثالث فلوروخليك فى ثانى كلوروميثان (١٠ مل/مل جزجم) عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل . ثم عزل المنتج بتركيز خليط التفاعل الى الجفاف . وأخيراً ، أخضع لخطوة التحويل الى ملح فى وجود HCl فى إثير .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=68.21:68.29; %H=5.27:4.91; %N=8.37:8.34; %Cl-=5.3:5.17

المثال ١١ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٦- (٦- {[(R٣)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N-

(١- مثيل -H١- إندازول -٥- يل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-6-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide hydrochloride

يكون الإجراء وفقاً لعمليات المثال ١ ، بإستبدال ، ومن ناحية ، مركب التحضير ١ المستخدم فى الخطوة أ بمركب التحضير ٧ و ، ومن ناحية ، مركب التحضير ١" المستخدم فى الخطوة جـ بـ N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -١- مثيل -H١- إندازول -٥- أمين ، ويجب أن يكون مفهوماً أن المنتج المتحصل عليه بذلك لا يخضع لخطوة التحويل الى ملح فى وجود HCl فى إثير كما وصف فى الخطوة د من المثال ١ . ونزعت حماية المركب المتحصل عليه بذلك فى وجود ١٠ مكافآت من حمض ثالث فلوروخليك فى ثانى كلوروميثان (١٠ مل/مل جزجم) عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل . ثم عزل المنتج بتركيز خليط التفاعل الى الجفاف . وأخيراً ، أخضع لخطوة التحويل الى ملح فى وجود HCl فى إثير .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=68.21:68.29; %H=5.27:4.91; %N=8.37:8.34; %Cl-=5.3:5.17

المثال ١٢ : هيدروكلوريد ٦- (٥- كلورو -٢- {[(R٣)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (١- مثيل -H١- إندازول -٥- يل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

6-(5-Chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide hydrochloride

يكون الإجراء وفقاً لعمليات المثال ١ ، بإستبدال ، ومن ناحية ، مركب التحضير ١ المستخدم فى الخطوة أ بمركب التحضير ٢ و ، ومن ناحية ، مركب التحضير ١" المستخدم فى الخطوة جـ بـ N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -١- مثيل -H١- إندازول -٥- أمين ، ويجب أن يكون مفهوماً أن المنتج المتحصل عليه بذلك لا يخضع لخطوة التحويل الى ملح فى وجود HCl فى إثير كما وصف فى الخطوة د من المثال ١ . ونزعت حماية المركب المتحصل عليه بذلك فى وجود ١٠ مكافآت من حمض ثالث فلوروخليك فى ثانى كلوروميثان (١٠ مل/مل جزجم) عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل . ثم عزل المنتج بتركيز خليط التفاعل الى الجفاف . وأخيراً ، أخضع لخطوة التحويل الى ملح فى وجود HCl فى إثير .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=66.19:65.83; %H=5.13:4.99; %N=11.88:11.85; %Cl-=5.01:5.36

المثال ١٣ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(S٣)] -٣- [٢- (مورفولين -٤- يـل) إثيـل] -٣ ، ٤- ثـانى هيـدرو أيزوكوينـولين -٢(H١) - يـل] كربونيـل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد -:

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.42:69.47; %H=5.96:5.58; %N=7.36:7.36; %Cl-=4.66:4.42

المثال ١٤ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (١-مثيل -H١- إندازول -٥- يل) -٣- (٦- {[(S٣) -٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=67.76:67.81; %H=5.81:5.63; %N=10.31:10.13; %Cl-=4.35:4.22

المثال ١٥ : هيدروكلوريد ٧- أمينو -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- فنيل-٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

7-Amino-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

الخطوة أ : مثيل ٣'- (٦- {[(RS) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥' ، ٦'- ثانى هيدرو -8'H- سبيرو [١ ، ٣- ديوكسولان -٢ ، ٧'- إندوليزين] -١'- كربوكسيلات :-

Methyl 3'-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5',6'-dihydro-8'H-spiro[1,3-dioxolane-2,7'-indolizine]-1'-carboxylate

يكون الإجراء وفقاً لمنهج الخطوة أ من المثال ١ ، بإستبدال مركب التحضير ١ بمركب التحضير ٨ .

الخطوة ب : مثيل ٣- (٦- {[(RS)]-٣-مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٧- اكسو -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكسيلات :-

Methyl 3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxylate

قلب ٤,٤٧ مل جزجم من مركب الخطوة أ مذاب فى ٧٥ مل من THF فى وجود ٣٧ مل من ١ ج HCl عند الترجيع لمدة ١٥ ساعة . وأضيف ١٠٠ مل ماء خلات إثيل الى خليط التفاعل . ثم أضيف ٤ جم NaHCO3 (٤,٧ مل جزجم) فى صورة مسحوق حتى تم الحصول على pH قاعدى . وأستخلص المركب بخلات إثيل ؛ وجفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، ورشح وركز الى الجفاف .

الخطوة جـ : مثيل ٧- هيدروكسى -٣- (٦- {[(R3)]-٣-مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكسيلات :-

Methyl 7-hydroxy-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxylate

أضيف الى محلول من ٤,٤٧ مل جزجم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة ب فى ٣٠ مل ميثانول ، على أجزاء ، ٥٥٨ مجم (١٤,٧٥ مل جزجم) بوروهيدريد صوديوم . وقلب خليط التفاعل لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة . ثم أضيف ٥٠ مل من ١ ج HCl وبخر الميثانول . ثم عودل الطور المائى بإستخدام NaHCO3 ثم أستخلص بثانى كلوروميثان . وغسل الطور العضوى تباعاً بـ H2O ، وجفف فوق MgSO4 ، ورشح وركز الى الجفاف . ونقى الزيت المتحصل عليه بذلك بالإستشراب الوميضى (فارق ثانى كلوروميثان / إيثانول – أمونيا) ليعطى المنتج المتوقع .

الخطوة د : مثيل ٣- (٦- {[(R3)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) – يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٧- (بروب -٢- ين -١- يلوكسى) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكسيلات :-

Methyl 3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxylate

أضيف الى معلق من ٣٣١ مجم (٨,٢٦ مل جزجم) هيدريد صوديوم فى ١٥ مل THF لامائى مبرد الى ٠ْم ، ٤,١٣ مل جزجم من المركب المتحصل عليه فى الخطوة جـ . وقلب المعلق الناتج لمدة ١٥ دقيقة عند ٠ْم ثم أضيف ببطىء محلول ٧٩٠ ميكرو لتر (٩,١ مل جزجم) بروميد الليل فى ١٠ مل THF (لمدة ١٥ دقيقة) . وقلب خليط التفاعل لمدة ساعة عند ٠ْم ، ثم لمدة ١٥ ساعة عند درجة حرارة الغرفة . وحلل المحلول الناتج مائياً بمحلول NH4Cl مائى مشبع . وأستخلص المركب بخلات إثيل ؛ وجفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، ورشح وركز الى

الجفاف . ونقى الزيت المتحصل عليه بذلك بالإستشراب الوميضى (فارق سيكلو هكسان / خلات إثيل) ليعطى المنتج المتوقع .

الخطوة هـ : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- فنيل -٧- (بروب -٢- ين -١- يلوكسى) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكسيلات :--3-(N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-7-(prop-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

يكون الإجراء وفقاً للعمليات الموصوفة فى الخطوتين ب و جـ من المثال ١ بإستخدام معاملات مناسبة .

الخطوة و : N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٧- هيدروكسى -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-7-hydroxy-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

وعندئذ أجرى تفاعل نزع حماية مجموعة الأليل فى وجود ١ ، ٣- ثانى مثيل بيريميدين -٢ ، ٤ ، ٦ (H١ ، H٣ ، H٥) - تريون (والذى يسمى أيضاً ثانى مثيل بربتيودات) وتتراكيس (ثالث فنيل فوسفين) بلاديوم فى خليط من ميثانول وثانى كلوروميثان .

الخطوة ز : ٧- أزيدو -N- (٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣-

بنزوديوكسول -٥- يل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد -:

7-Azido-N-(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

أضيف الى محلول من مركب الخطوة و (٥٥٠ مجم ؛ ٠,٧٢ مل جزجم) فى كلوريد مثيلين (٦ مل) ، عند درجة حرارة الغرفة ، ثالث إثيل أمين (٣٠٠ ميكرو لتر ؛ ١,٨ مل جزجم) وكلوريد مسيل (٠,١٤ مل ؛ ١,٨ مل جزجم) . وبعد التقليب لمدة ٢٠ دقيقة ، ركز خليط التفاعل الى الجفاف ثم خفف بـ ١٠ مل DMSO . وأضيف ٤٧٠ مجم NaN3 فى مسحوق من (٧,٢ مل جزجم) . وترك خليط التفاعل لمدة ٢٠ ساعة عند درجة حرارة الغرفة ثم لمدة ٢٠ ساعة عند ٥٠ م . ثم صب على خليط من ثانى كلوروميثان وماء . وغسل الطور العضوى ٣ مرات بماء ثم بماء ملح ، وجفف فوق MgSO4 ، ثم ركز الى الجفاف ليعطى المنتج المتوقع والذى أستخدم كما هو فى الخطوة التالية .

الخطوة ح : هيدروكلوريد ٧- أمينو -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- فنيل-٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

7-Amino-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

أضيف الى محلول من ٥٥٠ مجم من مركب الخطوة ز (٠,٧ مل جزجم) فى إيثانول (١٠ مل) ، عند درجة حرارة الغرفة ، ٢٠ مجم Pd/C ١٠% . وبعد التقليب لمدة ١٥ ساعة تحت ١ بار من

الهيدروجين . ومرر خليط التفاعل من خلال رشاح Whatman وركز الى الجفاف . وبعد التنقية بواسطة الإستشراب العمودى على غروان سيليكا (فارق ثانى كلوروميثان / ميثانول) ، ثم أذيبت المادة الصلبة فى ثانى كلوروميثان ، وأضيف ٢ مل HCl فى إثير . وقلبت الدفعة الكاملة لمدة ساعة ثم بخرت الى الجفاف . وأذيب الهيدروكلوريد المتحصل عليه بذلك فى خليط من ماء / أسيتونيتريل حتى إكتمال الإذابة ثم جفد ليعطى المركب المتوقع فى صورة مسحوق .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.17:68.68; %H=5.51:5.09; %N=8.27:8.41; %Cl-=5.24:5.28

المثال ١٦ : ٣- (٦- {[(S3)-٣- (هيدروكسى مثيل) -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(6-{[(3S)-3-(Hydroxymethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

الخطوة أ : مثيل ٣- (٦- {[(S3)-٣- (هيدروكسى مثيل) -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكسيلات :-

Methyl 3-(6-{[(3S)-3-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxylate

يكون الإجراء وفقاً لعمليات الخطوة أ من المثال ١ بإستخدام (S٣) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل ميثانول .

الخطوة ب : مثيل ٣- (٦- {[(S3)] -٣- [(بروب -٢- ين -١- يلوكسى) مثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكسيلات :-

Methyl 3-(6-{[(3S)-3-[(prop-2-en-1-yloxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxylate

أضيف الى معلق من NaH (٧٠٣ مجم ؛ ١٧,٦ مل جزجم) فى THF (٢٠ مل) ، محلول من ٧,٨ جم من مركب الخطوة أ (١٦ مل جزجم) مذاب فى خليط من THF (٥٠ مل) و DMF (٣٠ مل) . وبعد التقليب لمدة ساعة ، أضيف بروميد الأليل (١,٧ مل ، ١٩ مل جزجم) . وقلب خليط التفاعل لمدة ٤٨ ساعة عند درجة حرارة الغرفة ثم صب على خليط من خلات إثيل وماء . وغسل الطور العضوى ٣ مرات بماء ، وبمحلول LiOH مشبع ، وجفف فوق MgSO4 وركز الى الجفاف . وبعد التنقية بواسطة الإستشراب العمودى على غروان سيليكا (فارق ثانى كلوروميثان / ميثانول) ، تم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة مادة صلبة .

1H NMR: δ: (500MHz; dmso-d6; 300K): 7.2-6.9 (m, 4H); 7.05 (m, 1H); 6.9 (m, 1H); 6.45-6.1 (m, 1H); 6.15 (m, 2H); 5.9-5.65 (m, 1H); 5.2-5.0 (m, 2H); 5.05-3.8 (m, 1H); 4.85-4.25 (m, 2H); 4.3-3.45 (m, 7H); 3.4-2.4 (m, 6H); 1.95-1.45 (m, 4H)

الخطوة جـ : N- [٤- (بنزيلوكسى) فنيل] -N- فنيل -٣- (٦- {[(S3) -٣- [(برو- -٢- ين -١- يلوكسى) مثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-phenyl-3-(6-{[(3S)-3-[(prop-2-n-1-yloxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

يكون الإجراء وفقاً لعمليات الخطوتين د وجـ من المثال ١ بإستخدام ٤- (بنزيلوكسى) -N- فنيل أنيلين (أنظر التحضير ٩") .

الخطوة د : ٣- (٦- {[(S3) -٣- (هيدروكسى مثيل) -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين - ٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(6-{[(3S)-3-(Hydroxymethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

أضيف الى معلق من ٥,١ جم (٦,٦٥ مل جزجم) من مركب الخطوة جـ فى خليط من ثانى كلوروميثان (٧ مل) وميثانول (٢ مل) ، حمض ثانى مثيل باربيتوريك (٢,١ جم ؛ ١٣,٣ مل جزجم) وتتراكيس (ثالث فنيل فوسفين) بلاديوم (٠) (٣٠٠ مجم ؛ ٠,٣ مل جزجم) . وبعد التقليب لمدة ١٥ دقيقة عند ٤٥ْ م ، صب خليط التفاعل على خليط من خلات إثيل وماء . وغسل الطور العضوى مرتين بماء ، وجفف فوق MgSO4 ، وركز الى الجفاف وخفف بميثانول (٥ مل) . ثم قلبت الدفعة لمدة ٢٤ ساعة تحت جو الهيدروجين فى وجود Pd/C (١٠٠ مجم) . ثم مرر خليط التفاعل من خلال رشاح Whatman ، وركز الى الجفاف . ثم أستشرب فوق غروان سيليكا (فارق ثانى كلوروميثان / ميثانول) وأخيراً جفد ليعطى المنتج المتوقع فى صورة مسحوق .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=72.38(73);%H=5.22(5.5);%N=6.59(6.55)

المثال ١٧ : هيدروكلوريد N- {٣- فلورو -٤- [٢- (مورفولين -٤- يل) إيثوكسى] فنيل} -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-{3-Fluoro-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=67.12:66.79; %H=5.26:4.98; %N=6.96:7.17; %Cl-=4.4:4.77

المثال ١٨ : هيدروكلوريد ٣- [٦- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- {٣- فلورو -٤- [٢- (مورفولين -٤- يل) إيثوكسى] فنيل} -N- (٤- هيدروكسى فنيل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-{3-fluoro-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=66.99(66.79);%H=4.93(5.1);%N=7.11(7.08);%Cl−=4.46(4.48)

المثال ١٩ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٥- مثيل -٢- {[(S3) -٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) - N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(5-methyl-2-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=72.26:72.51; %H=6.48:6.13; %N=7.66:7.71; %Cl=4.85:4.95; %Cl−=4.85:4.64

المثال ٢٠ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٢- {[(S3) -٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(2-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=72:71.11; %H=6.32:5.94; %N=7.81:7.65; %Cl-=4.94:5.08

المثال ٢١ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)] -٣- مثيل-٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (بيريدين -٤- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.24:69.12; %H=4.74:4.23; %N=8.5:8.45; %Cl-=5.38:5.2

المثال ٢٢ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٦- (٦- {[(S3)] -٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- فنيل بيررولو [١ ، ٢- a] بيريميدين -٨- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-6-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenylpyrrolo[1,2-a]pyrimidine-8-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=68.11:66.66; %H=5.32:4.93; %N=9.24:8.84; %Cl-=4.68:5.78

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C43H39N5O6

+[M+H] المحسوب : ٦٥٥,٢٩١٥

+[M+H] المقاس : ٦٥٥,٢٩١٥

المثال ٢٣ : هيدروكلوريد N- (٣- سيانو فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(S3)-٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(3-Cyanophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=68.74:68.59; %H=5.64:5.5; %N=8.91:8.98; %Cl-=4.51:4.48

المثال ٢٤ : هيدروكلوريد N- (٣- فلورو فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(S3)-٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(3-Fluorophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=67.81:67.45; %H=5.69:5.61; %N=7.19:7.42; %Cl-=4.55:4.84

المثال ٢٥ : هيدروكلوريد N- (٣ ، ٤- ثانى فلورو فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(S3)]- ٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(3,4-Difluorophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=66.28:66.56; %H=5.44:5.25; %N=7.03:7.21; %Cl-=4.45:4.32

المثال ٢٦ : هيدروكلوريد N- (٣- فلورو فنيل) -٣- (٦- {[(S3)]- ٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(3-Fluorophenyl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.24:70.16; %H=5.81:5.79; %N=7.34:7.47; %Cl-=4.64:4.58

المثال ٢٧ : هيدروكلوريد ٣- (٥- كلورو -٢- {[(S3)]-٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] - ٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(5-Chloro-2-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(3-fluorophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=67.1:67.68; %H=5.63:5.4; %N=7.28:7.34; %Cl-=4.61:4.59

المثال ٢٨ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٥- ميثوكسى -٢-{[(S3) -٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(5-methoxy-2-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=70.72:70.05; %H=6.34:5.95; %N=7.5:7.33; %Cl-=4.74:4.74

المثال ٢٩ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٤- ميثوكسى -٢-{[(S3) -٣- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-methoxy-2-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=70.72:68.96; %H=6.34:5.78; %N=7.5:7.24; %Cl-=4.74:4.62

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C44 H46 N4 O5

+[M+H] المحسوب : ٧١١,٣٥٤٦

+[M+H] المقاس : ٧١١,٣٥٤٠

المثال ٣٠ : هيدروكلوريد N- {٤- [(٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين -١- يل) مثيل] فنيل} -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-{4-[(3,3-Difluoropiperidin-1-yl)methyl]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=68.31:69.12; %H=5.22:4.93; %N=7.08:6.96; %Cl-=4.48:4.07

المثال ٣١ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (كوينولين -٦- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(quinolin-6-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=71.13:71.29; %H=4.69:4.39; %N=7.9:8.14; %Cl-=5:4.5

المثال ٣٢ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (٢- مثيل بيريدين -٤- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(2-methylpyridin-4-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.59:69.81; %H=4.94:4.53; %N=8.32:8.59; %Cl-=5.27:5.01

المثال ٣٣ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (١- مثيل -H١- بيررولو [٢ ، ٣- b] بيريدين -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.14:70.09; %H=4.81:4.55; %N=9.83:10.09; %Cl-=4.98:3.26

المثال ٣٤ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (بيريدين -٣- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-3-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.24:70.21; %H=4.74:4.42; %N=8.5:8.51; %Cl-=5.38:3.33

المثال ٣٥ : هيدروكلوريد N- {٤- [٢- (٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين -١- يل) إثيل] فنيل} -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-{4-[2-(3,3-Difluoropiperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=68.61:67.96; %H=5.38:5.14; %N=6.96:6.76; %Cl-=4.4:4.36

المثال ٣٦ : هيدروكلوريد N- {٤- [٢- (٣ ، ٣- ثانى فلورو بيرروليدين -١- يل) إثيل] فنيل} -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

N-{4-[2-(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)ethyl]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

%C=68.31:68.51; %H=5.22:4.85; %N=7.08:6.83; %Cl-=4.48:4.48

المثال ٣٧ : هيدروكلوريد ٣- (٦- {[(S3)-٣- (٢- أمينو إثيل) -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(6-{[(3S)-3-(2-Aminoethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

الخطوة أ : مثيل ٣- (٦- {[(S3)-٣- {٢- [(ثلا- بيوتوكسى كربونيل) أمينو] إثيل} -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

Methyl 3-(6-{[(3S)-3-{2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-3,4-dihydro-isoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxylate

أضيف الى محلول من ٢ جم من مركب التحضير ١ فى ٢٠ مل ثانى كلوروميثان ، عند درجة حرارة الغرفة ، ٥,٥ مل من N ، N ، N- ثالث إثيل أمين (٦,٩٦ مل جزجم) ، مركب التحضير ٣' (٦,٩٦ مل جزجم) ، ثم ٠,٩٤ جم هيدروكسى بنزو ترايازول (HOBT) و ١,٣٤ جم ١- إثيل -٣- (٣'- ثانى مثيل أمينو بروبيل) -كربو ثانى إيميد (EDC) (٦,٩٦ مل جزجم) . ثم قلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ؛ ثم صب على محلول من كلوريد أمونيوم وأستخلص بخلات إثيل . ثم جفف الطور العضوى فوق كبريتات ماغنسيوم ، ثم رشح وبخر الى الجفاف . ثم نقى المنتج الخام المتحصل عليه بذلك بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق هيبتان/ AcOEt) ليعطى المنتج المتوقع .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ CDCl3 ؛ 300K) : 6.8-7.2 (m ، 4H ، Hs عطرى ، H رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 6.90-7.15 (m ، 4H ، H عطرى ، رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 6.80-7.00 (m ، 2H ، H عطرى ، بنزوديوكسول) ؛ 6.25+6.55+6.68 (m ، 1H ، NH) ؛ 6.05-6.50 (m ، 1H ، H عطرى ، رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 6.12 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، OCH2O) ؛ 4.10+4.20+4.95 (m ، 2H ، H أليفاتى ، CH2N رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 3.80+4.78+4.85 (m ، 1H ، H أليفاتى ، CH رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 3.40-4.00 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2N رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 3.50-3.70 (m ، 3H ، COOCH3) ؛ 2.45-2.95 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2NHBoc) ؛ 2.98-2.30 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2C رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 2.42+2.60+3.00 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2CH رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 1.40-1.95 (m ، 4H ، Hs أليفاتى ، CH2CH2 رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 1.25-1.35 (m ، 9H ، Hs أليفاتى ، tBu) ؛ 1.50-1.15 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2CH2NHBoc) .

الخطوة ب : ليثيوم ٣- (٦- {[(S٣)] -٣- {[(ثلا- بيوتوكسى كربونيل) أمينو] إثيل} -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدروإندوليزين -١- كربوكسيلات :-

Lithium 3-(6-{[(3S)-3-{2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxylate

أضيف الى محلول محتوى على ٨,٢٦ مل جزجم من مركب الخطوة أ فى ٢٤ جم من ديوكسان ، محلول هيدروكسيد ليثيوم (٦٧٥ مجم ، ١٦,١ مل جزجم) . ووضعت الدفعة فى فرن ميكروويف عند ١٤٠ W ، ١٠٠ م على مدى فترة ساعتين و ٣٠ دقيقة . ثم رشح خليط التفاعل وبخر . وجففت المادة الصلبة المتحصل بذلك عند ٤٠ م فى فرن فى وجود P2O5 .

الخطوة جـ : ثلا- بيوتيل (٢- {(S٣)} -٢- [(٦- {١- [(٤- {[ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) كربامويل] -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدروإندوليزين -٣- يل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) كربونيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل} إثيل) كربامات :-

tert-Butyl (2-{(3S)-2-[(6-{1-[(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)(phenyl)carbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-1,3-benzodioxol-5-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}ethyl)carbamate

أضيف الى محلول محتوى على ٤,٧٣ مل جزجم من مركب الخطوة ب فى ٤٧ مل ثانى كلوروميثان ، بالتنقيط ، ١,٢ مل كلوريد أكساليل عند ٠ م . وقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١١ ساعة ثم بخر مشتركاً عدة مرات مع ثانى كلوروميثانول . وعلق المنتج المتحصل عليه بذلك فى ٣٧ مل ثانى كلوروميثان ثم أضيف الى محلول محتوى على ٧,١ مل جزجم من المركب المتحصل عليه فى التحضير ٨" فى ١٠ مل ثانى كلوروميثان فى وجود ٠,٦ مل بيريدين (٧,١ مل جزجم) . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل . وركز خليط التفاعل ، ونقى بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق ثانى كلوروميثان/ميثانول) ليعطى المنتج المتوقع .

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 7.0 (m ، 11H ، عطرى Hs ، 4H + Ph رابع هيدرو أيزوكوينولين + 2H ، PhO) ؛ 6.80-6.65 (m ، 2H ، عطرى Hs ، 1H ، 3tl) 6.70+6.40 ؛ (PhO ، 6.95-6.85 (m ، 2H ، H عطرى ، بنزوديوكسول) ؛ 6.10 (m ، 2H ، Hs عطرى ، OCH2O) ؛ 5.25-4.85 (m ، 1H ، H أليفاتى ، NH) ؛ 5.00+4.00 (m ، 2H ، H أليفاتى ، CH2N رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 4.90-3.60 (m ، 1H ، H أليفاتى ، CH رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 4.10-3.40 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2N رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 3.00-2.50 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2C رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 3.00+2.40 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2CH رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 3.00-2.50 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2CH2NHBoc) ؛ 1.80-1.50 (m ، 4H ، Hs أليفاتى ، CH2CH2 رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 1.50-1.30 (m ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2CH2NHBoc) ؛ 1.35 (2s ، 9H ، Hs أليفاتى ، tBu) ؛ 0.90 (s ، 9H ، Hs أليفاتى ، tBu-Si) .

الخطوة د : هيدروكلوريد ٣- (٦- {[(S3)]-٣- (٢- أمينو إثيل) -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(6-{[(3S)-3-(2-Aminoethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

أضيف الى محلول من ٨٠٠ مجم (٠,٩٢ مل جزجم) من مركب الخطوة جـ فى ١٠ مل ميثانول ، ٢٥٨ مجم (٤,٦٠ مل جزجم) من KOH . وبعد التقليب لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة ، عولج خليط التفاعل بـ ٤ ج محلول HCl فى ٦ مل ديوكسان . وبعد التقليب لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة ، ركز خليط التفاعل وعولج بمحلول NaHCO3 مائى مشبع وأستخلص بكلوريد مثيلين . ثم جفف الطور العضوى فوق كبريتات ماغنسيوم ، ثم رشح وبخر الى الجفاف . ثم نقى

المنتج الخام المتحصل عليه بذلك على غروان سيليكا (فارق ثانى كلوروميثان / ميثانول) . ثم أذيب المركب فى ٥ مل ثانى كلوروميثان ، وأضيف ٢,٥ مل ١ ج HCl فى إثير . ورشح المركب وجفف فى الفراغ . وتم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة رغوة .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.51:69.53; %H=5.69:5.27; %N=8.11:8.04; %Cl-=5.13:5.2

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C40H38N4O5

+[M+H] المحسوب : ٦٥٥,٢٩١٥

+[M+H] المقاس : ٦٥٥,٢٩١٥

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 9.55+9.45 (OH ، 1H ، 2s) ؛ 7.80+7.75 (NH3+ ، 1H ، 2s) ؛ 7.46-6.55 (m ، 11H ، Hs عطرى ، Ph + 4H رابع هيدرو أيزوكوينولين + PhO ، 2H) ؛ 6.90-6.55 (m ، 2H ، Hs عطرى ، PhO) ؛ 7.00-6.70 (s متعددة ، 2H ، H عطرى ، بنزوديوكسول) ؛ 5.35-5.00 (s متعددة ، 2H ، H عطرى ، رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 6.10 (s متعددة ، 2H ، Hs عطرى ، OCH2O) ؛ 5.00-3.35 (m متعددة ، 4H ، H أليفاتى ، CH2N رابع هيدرو إندوليزين + CH2N رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 4.85+4.75+3.60 (m متعددة ، 1H ، H أليفاتى ، CH رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 2.85-2.45 (m متعددة ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2CH رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 1.85-1.40 (m متعددة ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2 رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 1.95-1.35 (m متعددة ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2 رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 1.75-1.40 (m متعددة ، 2H ، Hs أليفاتى ، CH2CH2NH2) .

IR : ν : OH- : ٣٣٧٥ سم-١ (فينول) ، ν : NH3+- : ٢٣٠٠-٣٥٠٠ سم-١ (ملح من أمين إبتدائى) ؛ ν : C=O< : ١٦١٢ سم-١ + كتف (أميد) .

المثال ٣٨ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- [٣- (مورفولين -٤- يل) بروبيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد -:

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.71:69.62; %H=6.11:5.67; %N=7.23:7.12; %Cl-=4.57:4.81

المثال ٣٩ : هيدروكلوريد N- (٢ ، ٦- ثانى مثيل بيريدين -٤- يل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(2,6-Dimethylpyridin-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.91:69.68; %H=5.13:4.78; %N=8.15:8.03; %Cl-=5.16:5.16

المثال ٤٠ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=74.86:74.88; %H=5.64:5.31; %N=6.72:6.78

المثال ٤١ : هيدروكلوريد ٣- (٦- {[(S3) -٣- [٢- (٣ ، ٣- ثانى فلورو بيبريدين -١- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(6-{[(3S)-3-[2-(3,3-Difluoropiperidin-1-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=67.96:68.34; %H=5.7:5.4; %N=7.04:6.97; %Cl-=4.46:4.27

المثال ٤٢ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (بيريدين -٤- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=68.82:69.46; %H=5.32:4.95; %N=8.45:8.48; %Cl-=5.35:4.6

المثال ٤٣ : ٣- (٦- {[(S3)]-٣- {٢- [(٢ ، ٢- ثانى فلورو إثيل) أمينو] إثيل} -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(6-{[(3S)-3-{2-[(2,2-Difluoroethyl)amino]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

الخطوة أ : إثيل ٣- (٦- {[(S3)]-٣- {٢- [(ثلا- - بيوتوكسى كربونيل) أمينو] إثيل} -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكسيلات :-

Ethyl 3-(6-{[(3S)-3-{2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxylate

يكون الإجراء مناظر لتلك الموصوف فى الخطوة أ من المثال ٣٧ .

الخطوة ب : إثيل ٣- (٦- {[(S3)]- ٣- {٢- [(ثلا- - بيوتوكسى كربونيل) (٢ ، ٢- ثانى فلورو إثيل) أمينو] إثيل} -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكسيلات :-

Ethyl 3-(6-{[(3S)-3-{2-[(tert-butoxycarbonyl)(2,2-difluoroethyl)amino]-ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxylate

أضيف الى معلق من ٣٣٧ مجم من NaH (٦٠%) (٨,٤١ مل جزجم) فى ١٣ مل ثانى مثيل فورماميد ، بالتنقيط ، محلول من ١,٠١ جم (١,٦٨ مل جزجم) من مركب الخطوة أ فى ١٣ مل ثانى مثيل فورماميد . وقلب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة ثم أضيف ١,٠٨ جم (٥,٠٤ مل جزجم) من ٢ ، ٢- ثانى فلورو إثيل ثالث فلورو ميثان سلفونات فى ١٣ مل ثانى مثيل فورماميد . وقلبت الدفعة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين . وأضيف ٢٠ مل محلول من كلوريد أمونيوم مشبع . وأستخلص المحلول بخلات إثيل . ثم جفف الطور العضوى فوق MgSO4 ، ورشح وركز الى الجفاف . وبعد التنقية بالإستشراب العمودى على غروان سيليكا (سيكلو هكسان/خلات إثيل) ، تم الحصول على المنتج المتوقع فى صورة زيت .

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C37H43CN3O7

+[M+H] المحسوب : ٦٨٠,٣١٤٢

+[M+H] المقاس : ٦٨٠,٣١٤٥

1H-NMR : δ (400 MHz ؛ dmso-d6 ؛ 300K) : 7.25-6.90 (4H ، m ، Hs) ؛ 7.10-6.75 (2H ، m ، H عطرى ، بنزوديوكسول) ؛ 6.10 (1H ، m ، H عطرى ، رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 6.05-40 (2H ، m ، Hs أليفاتى ، OCH2O) ؛ 6.25-5.90 (1H ، m ، Hs أليفاتى ، CHF2) ؛ 4.95-4.10 (2H ، m ، H أليفاتى ، CH2N رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 4.80+3.80 (2m ، 1H ، H أليفاتى ، CH رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 4.10-4.00 (2H ، m ، CH2 Et) ؛ 4.05-3.40 (2H ، m ، H أليفاتى ، CH2N رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 3.60-2.60 (4H ، m ، H أليفاتى ، CH2CHF2 +CH2NBoc) ؛ 3.00-2.35 (2H ، m ، Hs أليفاتى ، CH2C رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 3.00+2.45 (2H ، m ، Hs أليفاتى ، CH2CH رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 1.95+1.40 (4H ، m ، Hs أليفاتى ، CH2CH2 رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 1.40 (9H ، m ، Hs أليفاتى ، tBu) ؛ 1.65-1.20 (2H ، m ، Hs أليفاتى ، CH2CH2NBoc) ؛ 1.18+1.10 (2t ، 3H ، Hs أليفاتى ، CH3 Et) .

الخطوة جـ : ثلا- بيوتيل ٣- (٢- {[(S3)] -٢- [(٦- {١- [(٤- {[ثلا- - بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى} فنيل) (فنيل) كربامويل] -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -٣- يل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) كربونيل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين -٣- يل} إثيل) (٢ ، ٢- ثانى فلورو إثيل) كربامات :-

tert-Butyl (2-{(3S)-2-[(6-{1-[(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)(phenyl)carbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-1,3-benzodioxol-5-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl}ethyl)(2,2-difluoroethyl)carbamate

تكون العملية مناظرة لتلك الموصوفة فى الخطوتين ب وجـ من المثال ٣٧ .

Hs ، 9H ، m) 7.30-6.60 : (300K ؛ dmso-d6 ؛ MHz 400) δ : 1H-NMR عطـرى ، 4H رابـع هيـدرو أيزوكوينـولين + Ph) ؛ 6.90-6.70 (m ، 2H ، H عطـرى ، بنزوديوكســـول) ؛ 6.80-6.60 (m ، 4H ، PhO) ؛ 6.10 (m ، 2H ، Hs أليفـــاتى ، OCH2O) ؛ 6.20-5.90 (m ، 1H ، Hs أليفاتى ، CHF2) ؛ 5.50-4.80 (4s ، 1H ، H عطرى ، رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 5.20-4.00 (m ، 2H ، H أليفاتى ، CH2N رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 4.80+4.70+3.50 (3m ، 1H ، H أليفاتى ، CH رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 4.20-3.40 (m ، 2H ، CH2 Et) ؛ 4.05-3.40 (m ، 2H ، H أليفاتى ، CH2N رابع هيدرو أيزوكوينولين) ؛ 4.20-3.40 (m ، 2H ، H أليفاتى ، CH2C رابع هيدرو إندوليزين) ؛ 3.60-3.10 (m ، 4H ، H أليفاتى ، CH2NBoc+ CH2CHF2) ؛ 3.00+2.60 (m ، 2H ، Hs أليفـاتى ، CH2CH رابـع هيـدرو أيزوكوينـولين) ؛ 3.00-2.50 (m ، 2H ، Hs أليفـــاتى ، CH2C رابـــع هيـــدرو إنـــدوليزين) ؛ 1.80+1.50 (m ، 4H ، Hs أليفـــاتى ، CH2CH2 رابـــع هيـــدرو إنـــدوليزين) ؛ 1.60-1.30 (m ، 2H ، Hs أليفـاتى ، CH2CH2NBoc) ؛ 1.40-1.30 (m ، 9H ، Hs أليفـــاتى ، tBu) ؛ 0.90 (4s ، 9H ، Hs أليفاتى ، tBu-Si) ؛ 0.10 (4s ، 6H ، Hs أليفاتى ، Me-Si) .

الخطوة د : ٣- (٦- {[(S3)]-٣- {٢- [(٢ ، ٢- ثانى فلورو إثيل) أمينو] إثيل} -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(6-{[(3S)-3-{2-[(2,2-Difluoroethyl)amino]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

أضيف الى محلول من ٩٣٣ مجم (١,٠٠ مل جزجم) من مركب الخطوة جـ فى ١٠ مل ميثانول ، ٢٨٠ مجم (٥,٠٠ مل جزجم) من KOH . وبعد التقليب لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة ،

عولج خليط التفاعل بـ ٤ ج محلول HCl فى ٦ مل ديوكسان . وبعد التقليب لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة ، ركز خليط التفاعل وعولج بمحلول NaHCO3 مائى مشبع ثم أستخلص بكلوريد مثيلين . ثم جفف الطور العضوى فوق كبريتات ماغنسيوم ، ثم رشح وبخر الى الجفاف . ثم نقى المنتج الخام المتحصل عليه بذلك على غروان سيليكا (فارق ثانى كلوروميثان / ميثانول) ليعطى المنتج المتوقع فى صورة رغوة .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=70.18:69.79; %H=5.61:5.67; %N=7.79:7.7

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C42H40F2N4O5

+[M+H] المحسوب : ٦٥٥,٢٩١٥

+[M+H] المقاس : ٦٥٥,٢٩١٥

المثال ٤٤ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(S3)]} -٣- [٢- (٣- ميثوكسى أزيتيدين -١- يل) إثيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد -:

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=72.91:72.73; %H=6.12:5.67; %N=7.73:7.74

المثال ٤٥ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- {١- [٢- (مورفولين -٤- يل) إثيل] -H١- بيرازول -٤- يل} إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=66.27:66.05; %H=5.43:5.27; %N=11.04:11.07; %Cl-=4.66:4.61

المثال ٤٦ : هيدروكلوريد N- (٣- فلورو بيريدين -٤- يل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(3-Fluoropyridin-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C38H29FN4O5

[M+H]+ المحسوب : ٦٤١,٢١٩٥

+[M+H] المقاس : ٦٤١,٢١٩٥

المثال ٤٧ : ٣- (٥- كلورو -٢- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (١- مثيل -H١- بيرازول -٤- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(5-Chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.72:69.53; %H=5.53:5.6; %N=11.29:10.85

المثال ٤٨ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (7- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} -2 ، ٣- ثانى هيدرو -١ ، ٤- بنزوديوكسول -٦- يل) -N- (١- مثيل -H١- بيرازول -٤- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=70.9:70.89; %H=5.79:5.56; %N=10.88:10.8

المثال ٤٩ : هيدروكلوريد ٣- (٥- كلورو -٢- {[(R3)-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (بيريدين -٤- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(5-Chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-4-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=68.42:68.17; %H=4.65:4.48; %N=8.63:8.48; %Cl-=5.46:5.13

المثال ٥٠ : ٣- (٥- كلورو -٢- {[(R3)-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (١- مثيل -H١- بيررولو [٢ ، ٣- b] بيريدين -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(5-Chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=72.12:71.58; %H=4.84:4.84; %N=10.51:10.48

المثال 51 : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (إيميدازو [١ ، ٢- a] بيريدين -٧- يـل) -٣- (٦- {[(R3)] -٣- مثيـل -٣ ، ٤- ثـانى هيـدرو أيزوكوينـولين -٢(H١) - يـل] كربونيل} فنيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=68.81:68.28; %H=4.62:4.59; %N=10.03:9.66; %Cl-=5.08:4.81

المثال 52 : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٢- {[(R3)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينـولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- (١- مثيل -H١- بيررولو [٢ ، ٣- b] بيريدين -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=76.05:75.88; %H=5.26:5.24; %N=11.09:11.09

المثال ٥٣ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(3R) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (٢- مثيل إيميدازو [١ ، ٢- a] بيريدين -٧- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.14:69.65; %H=4.81:4.75; %N=9.83:9.79; %Cl-=4.98:4.7

المثال ٥٤ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (٦- مثيل بيريدين -٣- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(6-methylpyridin-3-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.59:68.78; %H=4.94:5; %N=8.32:8.33; %Cl-=5.27:5.18

المثال ٥٥ : N- (٥- فلورو بيريدين -٣- يل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(5-Fluoropyridin-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=71.24:70.77; %H=4.56:4.36; %N=8.75:8.82

المثال ٥٦ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (٢- ميثوكسى بيريدين -٤- يل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(2-methoxypyridin-4-yl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C39H32N4O6

+[M+H] المحسوب : ٦٥٣,٢٣٩٥

+[M+H] المقاس : ٦٥٣,٢٣٨٥

المثال ٥٧ : ٣- [٦- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- فنيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : % ، نظرياً : (بالقياس) :

%C=74.17(74.62);%H=5.43(5.44);%N=6.87(6.87)

المثال ٥٨ : هيدروكيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- [٢- (بروبان -٢- يل) بيريدين -٤- يل] إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-[2-(propan-2-yl)pyridin-4-yl]indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=70.23:69.95; %H=5.32:5.4; %N=7.99:7.99; %Cl-=5.06:4.92

المثال ٥٩ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (بيرازولو [١ ، ٥- a] بيريميدين -٦- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)indolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=70.68:70.47; %H=4.56:4.61; %N=12.68:12.45

المثال ٦٠ : ٣- (٥- فلورو -٢- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (١- مثيل -H١- بيرازول -٤- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(5-Fluoro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)indolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=71.85(72.11);%H=4.78(5.04);%N=10.79(11.68)

المثال ٦١ : ٣- (٥- فلورو -٢- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (١- مثيل -H١- بيرازول -٤- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(5-Fluoro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=72.31(71.62);%H=5.6(5.68);%N=10.94(11.6)

المثال ٦٢ : ٣- (٥- فلورو -٢- {[(R3)-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (بيريدين -٤- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد : 3-(5-Fluoro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-4-yl)indolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=74.08(74.48);%H=4.82(4.9);%N=8.59(9.39)

المثال ٦٣ : ٣- (٥- فلورو -٢- {[(R3)-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (١- مثيل -H١- بيررولو [٢ ، ٣ - b] بيريدين -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(5-Fluoro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=73.14(73.95);%H=4.83(4.96);%N=10.29(10.78)

المثال ٦٤ : ٣- (٥- فلورو -٢- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (بيريدين -٤- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(5-Fluoro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=74.61(73.98);%H=5.26(5.54);%N=8.94(9.33)

المثال ٦٥ : ٣- (٥- فلورو -٢- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} فنيل) -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (١- مثيل -H١- بيررولو [٢ ، ٣ -b] بيريدين -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-(5-Fluoro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=73.59(73.49);%H=5.22(5.55);%N=9.93(10.71)

المثال ٦٦ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- ([١ ، ٢ ، ٤] ترايازولو [١ ، ٥- a] بيريميدين -٦- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)indolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=68.57(68.77);%H=3.92(4.4);%N=14.21(14.77)

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C38H29N7O5

+[M+H] المحسوب : ٦٦٤,٢٣٠٣

+[M+H] المقاس : ٦٦٤,٢٣١٠

المثال ٦٧ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (١- أكسيد بيريدين -٤- يل) -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-oxidopyridin-4-yl)indolizine-1-carboxamide

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=69.7(71.46);%%H=4.43(4.73);%N=8.54(8.77)

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C38H30N4O6

+[M+H] المحسوب : ٦٣٩,٢٢٣٨

+[M+H] المقاس : ٦٣٩,٢٢٣٤

المثال ٦٨ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٢- {[(R3)-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} فنيل) -N- (بيريدين -٤- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(pyridin-4-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=71.97(72.25);%H=5.21(5.08);%N=8.99(9.11);%Cl-=5.32(5.76)

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C37H30N4O3

+[M+H] المحسوب : ٥٧٩,٢٣٩١

+[M+H] المقاس : ٥٧٩,٢٤٠٣

المثال ٦٩ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- (١- مثيل -H١- بيرولو [٢ ، ٣- b] بيريدين -٥- يل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- [٣- (مورفولين -٤- يل) بروبيل] -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3-(6-{[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide hydrochloride

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=67.63(68.06);%H=5.27(5.95);%N=10.08(10.13);%Cl-=4.53(4.27)

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C47H48N6O6

+[M+H] المحسوب : ٧٩٣,٣٧٠٨

+[M+H] المقاس : ٧٩٣,٣٧٠٤

المثال ٧٠ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (١- مثيل -H١- بيررولو [٢ ، ٣- b] بيريدين -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide

الخطوة أ : N- [٤- [ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى فنيل] -٣- [٦- (R3)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢- كربونيل] -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- (١- مثيل -H١- بيرازولو [٣ ، ٤- b] بيريدين -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-3-[6-[(3R)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide

تم الحصول على منتج العنوان وفقاً لعملية الخطوة أ من المثال ٨٦ ، بإستبدال مركب التحضير ٣٦" بالتحضير ٣٥" تلك .

MS/LC : [H+M]+ = ٧٩١,٤ vs ٧٩١,٣ محسوب .

الخطوة ب : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- (٦- {[(R3)]-٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (١- مثيل -H١- بيررولو [٢ ، ٣- b] بيريدين -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide

يكون الإجراء وفقاً لمنهج مناظر لتلك الموصوف فى الخطوة د من المثال ١ . وأخضع المنتج المتحصل عليه بذلك لخطوة التحويل فى ملح فى وجود HCl فى إثير .

IR (ATR) سم-١ : ٢٥٠٠ الى ٣٠٠٠ OH- ، ١٦١٤ >C=O أميدات ، ١٢٣٦ >C-O-C< ، ٧٤٠ >CH-Ar γ .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=71.07(70.99);%H=4.45(4.77);%N=12.37(12.42)

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C40H32N6O5

+[M+H] المحسوب : ٦٧٧,٢٥٠٧

+[M+H] المقاس : ٦٧٧,٢٥١٠

المثال ٧١ : كلوريد ٤- [(٤- هيدروكسى فنيل) {[٣- (٦- {[(R3)]} -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- يل] كربونيل} أمينو] -١- مثيل بيريدنيوم :-

4-[(4-Hydroxyphenyl){[3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-yl]carbonyl}amino]-1-methylpyridinium chloride

الخطوة أ : يوديد ٤- [(٤- هيدروكسى فنيل) {[٣- (٦- {[(R3)]} -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١)- يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- يل] كربونيل} أمينو] -١- مثيل بيريدنيوم :-

4-[(4-Hydroxyphenyl){[3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-yl]carbonyl}amino]-1-methyl pyridinium iodide

أذيب الى مركب المثال ٢١ (٣١١ مجم ، ٠,٥ مل جزجم) فى ثانى كلوروميثان وغسل بمحلول كربونات هيدروجين صوديوم مائى مشبع . وبعد تجفيف الطور العضوى فوق كبريتات ماغنسيوم وبخر الى الجفاف ، وأذيب الركاز فى إيثانول (٣٠ مل) . ثم أضيف يوديد مثيل (٤٧ ميكرو لتر ، ٠,٧ مل جزجم) وسخن خليط التفاعل الى ٤٠°م . وبخر المحلول المتحصل عليه بذلك الى الجفاف . ونقى منتج التفاعل الخام عمود فوق غروان سيليكا بإستخدام ثانى كلوروميثان وميثانول كمذيبات . وتم الحصول على المركب فى صورة مسحوق أبيض والذى أستخدم مباشرة فى الخطوة التالية .

1H NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm: 9.95 (bs, 1 H), 8.6-8.45 (m, 2 H), 8.35-8.05 (متعددة m, 8 H), 8.3-8 (متعددة m, 1 H), 7.45-6.7 (متعددة m, 1 H), 6.45-6.3 (s, 1 H), 7.4-6.9 (متعددة m, 4 H), 6.15 (d, 2 H), 6.45-6.3 (m, 2 H), 5.05-3.55 (متعددة, 2 H), 4.75/3.8 (m+m, 1 H), 4.15 (2*s, 3 H), 2.95-2.1 (متعددة m, 3 H), 1-0.15 (متعددة m, 2 H)

الخطوة ب : كلوريد ٤- [(٤- هيدروكسى فنيل) {[٣- (٦- {[(R3)]} -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١)- يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- يل] كربونيل} أمينو] -١- مثيل بيريدنيوم :-

4-[(4-Hydroxyphenyl){[3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizin-1-yl]carbonyl}amino]-1-methyl pyridinium chloride

أذيب مركب من الخطوة السابقة (٣٢٠ مجم ، ٠,٤٢ مل جزجم) فى ميثانول (٢٠ مل) ، ثم أضيف كربونات فضة (١٧٣ مجم ، ٠,٦٢٨ مل جزجم) ، على أجزاء ، لمدة ١٠ دقائق . وقلب المعلق الناتج لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة ؛ ورشح الراسب وغسل بميثانول . وركز الرشاح الى الجفاف ، ثم عولج بـ ٥٠ مل من ٢ ع محلول حمض هيدروكلوريك ، وسخن عند ٦٠°م لمدة ٣٠ دقيقة ثم بخر الى الجفاف . وتم الحصول على المنتج النهائى بعد التنقية على عمود سيليكا C18 بإستخدام ٠,١% محلول حمض هيدروكلوريك وأسيتونيتريل كمذيبات . وتم الحصول على مركب العنوان فى صورة رغوة من مسحوق أبيض والذى جفد فى خليط من ماء/أسيتونيتريل .

IR (ATR) سم-١ : ٣٣٨٨ OH- فينول ، ١٦٥٠ + ١٦٢٧ >C=O أميدات .

التحليل الدقيق العنصرى : (% ، نظرياً : بالقياس) :

%C=71.07(70.99);%H=4.45(4.77);%N=12.37(12.42)

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : C39H33N4O5

+[M+H] المحسوب : ٦٣٧,٢٤٤٥

+[M+H] المقاس : ٦٣٧,٢٤٣١

خلقت مركبات الأمثلة ٧٢ ، ٧٣ ، ٧٧ ، ٧٨-٨٠ و ٨٥ وفقاً لعملية المثال ٣ بإستخدام الحمض من التحضير ٧ ، الـ ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو أيزوكوينولين المناسب أو المركب المتحصل عليه المناسب وفقاً لواحد من التحضيرا ١' الى ٧' والأمين NHR3R4 المناسب .

المثال ٧٢ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- مثيل -٦- (٦- {[(R3)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-6-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroiso-quinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide

MS/LC (C33H32N4O5) 565 [H+M]+ ؛ ١,٤٧ RT (الطريقة ب) ، على أن يكون مفهوماً أن RT تدل على زمن الإستبقاء .

المثال ٧٣ : N- إثيل -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٦- (٦- {[(R3)] -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

N-Ethyl-N-(4-hydroxyphenyl)-6-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroiso-quinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide

MS/LC (C34H34N4O5) 579 [H+M]+ ؛ ١,٥٥ RT (الطريقة ب) .

المثال ٧٤ : ٣- [٦- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) -يل كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- مثيل -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-methyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

MS/LC (C33H31N3O5) 550 [H+M]+ ؛ RT ١,٢٤ (الطريقة ب) .

المثال ٧٥ : ٣- [٦- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- إثيل -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-ethyl-N-(4-hydroxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

MS/LC (C34H33N3O5) 564 [H+M]+ ؛ RT ١,٣٠ (الطريقة ب) .

المثال ٧٦ : N- بيوتيل -٣- [٦- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-Butyl-3-[6-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)-1,3-benzo-dioxol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

MS/LC (C36H37N3O5) 592 [H+M]+ ؛ RT ١,٣٩ (الطريقة ب) .

المثال ٧٧ : N- إثيل -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٦- (٦- {[٦- (S٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

N-Ethyl-N-(4-hydroxyphenyl)-6-(6-{[(3S)-3-methyl-3,4-dihydroiso-quinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide

MS/LC (C34H34N4O5) ٥٧٩ [H+M]+ ؛ RT ١,٥٠ (الطريقة ب) .

المثال ٧٨ : N ، N- ثانى بيوتيل (٦- {[٦- (R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

N,N-Dibutyl-6-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide

MS/LC (C34H42N4O4) ٥٧١ [H+M]+ ؛ RT ١,٧٩ (الطريقة ب) .

المثال ٧٩ : N- بيوتيل -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٦- (٦- {[٦- (R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

N-Butyl-N-(4-hydroxyphenyl)-6-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide

MS/LC (C36H38N4O5) ٦٠٧ [H+M]+ ؛ RT ١,٦٥ (الطريقة ب) .

المثال ٨٠ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٦- (٦- {[٦- (R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -N- (بروبان -٢- يل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢- a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-6-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide

MS/LC (C35H36N4O5) ٥٩٣ [H+M]+ ؛ RT ١,٥٨ (الطريقة ب) .

المثال ٨١ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- مثيل -٣- (٦- {[٦- (R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroiso-quinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

MS/LC (C34H33N3O5) ٥٦٤ [H+M]+ ؛ RT ٢,٤٨ (الطريقة أ) .

المثال ٨٢ : N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- مثيل -٣- (٦- {[٦- (R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) -٥ ، ٦ ، ٧ ، ٨- رابع هيدرو إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-3-(6-{[(3S)-3-methyl-3,4-dihydroiso-quinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide

MS/LC (C34H33N3O5) ٥٦٤ [H+M]+ ؛ RT ٢,٥٥ (الطريقة أ) .

المثال ٨٣ : ٣- [٦- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- مثيل إندوليزين -١- كربوكساميد :-

3-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-methylindolizine-1-carboxamide

MS/LC (C33H27N3O5) ٥٤٦ [H+M]+ ؛ RT ٢,٤٠ (الطريقة أ) .

المثال ٨٤ : ٦- [٦- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -N- مثيل -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢-a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

6-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide

MS/LC (C32H30N4O5) ٥٥١ [H+M]+ ؛ RT ١,٤٥ (الطريقة ب) .

المثال ٨٥ : ٦- [٦- (٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- إثيل -N- (٤- هيدروكسى فنيل) -١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرولو [١ ، ٢-a] بيرازين -٨- كربوكساميد :-

6-[6-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-ethyl-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-8-carboxamide

MS/LC (C33H32N4O5) ٥٦٥ [H+M]+ ؛ RT ١,٤٩ (الطريقة ب) .

المثال ٨٦ : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- [٦- (R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢- كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- (٣- مثيل بيرازولو [١ ، ٢-a] بيريميدين -٦- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-[6-[(3R)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(3-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

الخطوة أ : N- [٤- [ثلا- بيوتيل (ثانى مثيل) سيليل] أكسى فنيل] -٣- [٦- (R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو -H١- أيزوكوينولين -٢- كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- (٣- مثيل بيرازولو [١ ، ٥-a] بيريميدين -٦- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-3-[6-[(3R)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(3-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)indolizine-1-carboxamide

أضيف الى محلول من ٠,٦ جم من حمض ٣- (٦- {[(R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢(H١) - يل] كربونيل} -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل) إندوليزين -١- كربوكسيليك (١,٣ مل جزجم) فى ٦ مل ثانى كلوروميثان ، ٠,١٨ مل من ١- كلورو -N ، N ، ٢- ثالث مثيل - بروب -١- ين -١- أمين (٢ مل جزجم) . وقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ثم أضيف ٠,٨ جم من مركب التحضير ٣٦" (٢,٢ مل جزجم) . ورجعت الدفعة لمدة ٢٠ ساعة ثم برد وخفف بخليط من ثانى كلوروميثان ومحلول NaHCO3 مشبع . وبعد فصل الأطوار ، جفف الطور العضوى فوق MgSO4 وركز الى الجفاف . ونقى المنتج الخام المتحصل عليه بذلك بالإستشراب على غروان سيليكا (فارق ثانى كلوروميثان / ميثانول) .

MS/LC : [M+H]+ = ٧٩١,٤ vs. ٧٩١,٣ محسوب .

الخطوة ب : هيدروكلوريد N- (٤- هيدروكسى فنيل) -٣- [٦- (R٣) -٣- مثيل -٣ ، ٤- ثانى هيدرو أيزوكوينولين -٢- كربونيل) -١ ، ٣- بنزوديوكسول -٥- يل] -N- (٣- مثيل بيرازولو [١ ، ٢-a] بيريميدين -٦- يل) إندوليزين -١- كربوكساميد :-

N-(4-Hydroxyphenyl)-3-[6-[(3R)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(3-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)indolizine-1-carboxamide hydrochloride

يكون الإجراء وفقاً للمنهج المناظر لتلك الموصوف فى الخطوة د من المثال ١ . وأخضع المنتج المتحصل عليه بذلك لخطوة تحويل ملح فى وجود HCl فى إثير .

IR (ATR) سم-١ : ٢٥٠٠ الى ٣٠٠٠ OH-□□ ، ١٦١٤ C=O>□□ أميدات ، ١٢٣٦ >C-O-C□□ ، ٧٤٠ >CH-Ar γ .

طيف كتلة عالى التحلل : (ESI+)

الصيغة العامة : $C_{40}H_{32}N_6O_5$

+[M+H] المحسوب : ٦٧٧,٢٥٠٧

+[M+H] المقاس : ٦٧٧,٢٥٠٦

دراسة صيدلية :-

مثال أ :- تثبيط Bcl-2 بواسطة أسلوب أستقطاب الوميض fluorescence polarisation technique :-

أجريت أختبارات أستقطاب الوميض على ألواح دقيقة (٣٨٤ عين) . يخلط البروتين Bcl-2، المرقوم (histag-Bcl-2 بحيث يناظر Bcl-2 عدد الإيداع الأولى UniProtKB® :- P10415) ، بتركيز نهائى ٢,٥٠ × ١٠-٨ ، وتخلط مع ببتيد وميضى (فلورسين-REIGAQLRRMADDLNAQY) ، بتركيز نهائى ١,٠٠ × ١٠-٨ ج فى محلول منظم (Hepes ١٠ مل ج ،NaCl ١٥٠ مل ج ، Tween20 ٠,٠٥% ، pH 7.4) ، فى وجود أو غياب تركيزات متزايدة من مركبات الإختبار . وبعد الأحتضان لمدة ساعتين ، يقاس أستقطاب

الوميض . ويعبر عن النتائج بـ IC50 (تركيز المركب الذى يثبط أستقطاب وميض بمقدار ٥٠%) وتمثل فى الجدول ١ الآتى .

وتوضح النتائج أن مركبات الإختراع تثبط التفاعل بين بروتين Bcl-2 و ببتيد الوميض الموصوف هنا من قبل .

مثال ب :- السمومية الخلوية فى خارج الجسم In vitro cytotoxicity

أجريت دراسات السمومية الخلوية The cytotoxicity studies

على خط خلايا أبيضاض دموى RS4;11 و على خط خلايا كرسينوما صغيرة الخلية بالرئة H146 . ووزعت الخلايا على ألواح دقيقة وعرضت لمركبات الإختبار لمدة ٤٨ ساعة . وعندئذ قدرت حيوية الخلايا ببحث قياسي لونى ، وبحث تترازوليوم مزرعة دقيقة (Cancer Res., 1987, 47, 939-942) .

ويعبر عن النتائج بـ IC50 (تركيز المركب الذى يثبط فعالية الخلايا بمقدار ٥٠%) وتمثل فى الجدول ١ الآتى .

وتوضح النتائج أن مركبات الإختراع سامة خلوياً .

الجدول ١ :- IC50 لتثبيط Bcl-2 (أختبار أستقطاب وميض) fluorescence polarisation test

و للسمومية الخلوية cytotoxicity لخلايا RS4;11 .

(ن ج) IC50 MTT RS4;11	(ن ج) IC50 Bcl-2 FP		(ن ج) IC50 MTT RS4;11	(ن ج) IC50 Bcl-2 FP	
١٦٣	١٩,٠	مثال ٣٠	١١,٣	١٧,٩	مثال ١
٥٢,٣	١٠,٤	مثال ٣٠	٣٦	١٧,٠	مثال ٢

١٣,٧	٥,٤	مثال٣١	٦٦,٥	٣٣,٦	مثال ٣
٣٢,٧	٥,٠	مثال ٣٢	٢٥١	٥٦،٤	مثال ٤
٦،٣٣	٤،٦	مثال ٣٣	٤١٦	٥٥،٩	مثال ٥
٢٧،٦	٥،٦	مثال ٣٤	١٦١	٦٠،٣	مثال٦
٦٢،٢	١٥،١	مثال ٣٥	١٠٨	٤٦,٤	مثال٧
٤٩،٧	١٢،٦	مثال ٣٦	٢٠،٥	٢٤,٥	مثال ٨
٢٤،٧	٢،٩	مثال ٣٧	٧٨٠	٤٠،٦	مثال٩
٩،٥٢	٤،٦	مثال٣٨	٤٣٩	٢٤،٧	مثال ١٠
٢٦،٣	٤،٦	مثال ٣٩	٨٣،٧	١٠،٩	مثال ١١
٤٩	٦،٠	مثال ٤٠	١١٦	١٠،٤	مثال ١٢
٢٩٤	٤١،٥	مثال ٤١	٣٣،٦٥	٥،٨	مثال ١٣
٥٧,٦	٥،١	مثال ٤٢	٧،٦	٣،٧	مثال ١٤
٢٦	٤،٨	مثال ٤٣	١٦٦	٥،٧	مثال ١٥
٨,٥٦	٢،٩	مثال ٤٤	٢٥٢	٧،٥	مثال١٦
٦٣,٨	٣،٨	مثال ٤٥	١١،٨	٣،٤	مثال ١٧
٢٧،٩	٤،١	مثال ٤٦	٤٧،٧	٧،٥	مثال١٨
٩٠،١	٤،٣	مثال ٤٧	٢٣٥	٨،٠	مثال ١٩
٢٤،٧	٣،٦	مثال ٤٨	٢٠٥	١١،١	مثال ٢٠

٨٤،٧	٣،٧	مثال ٤٩	٢٥،٣	٤،٦	مثال ٢١
٢٨،٢	٢،٢	مثال ٥٠	٢٦٣	١٢،٩	مثال ٢٢
٦٨،٨	٤،٨	مثال ٥١	٩،٩٩	٣،٨	مثال ٢٣
٢٠،٩	٧،٩	مثال ٥٢	٢٨،٤	٦،٢	مثال ٢٤
٧٠،٩	٥،٤	مثال ٥٣	٣٠	٧،٩	مثال ٢٥
٤٥	٦،٦	مثال ٥٤	٣٠٠	١٦،٦	مثال ٢٦
٢٨،٨	٥،٥	مثال ٥٥	٤٤،١	٧،٧	مثال ٢٧
٣٦،٧	٤،٧	مثال ٥٦	١١٢	٨،٨	مثال ٢٨
١٥٢٠	٩٠،٢	مثال ٧٢	٢٨٢	٢١،٢	مثال ٥٧
١٣٢٠	٨٣،٦	مثال ٧٣	٦٨،٥	٦،٤	مثال ٥٨
١٣٤٠	٦٨،٧	مثال ٧٤	٢١،٢	٤،٠	مثال ٥٩
١٣٦٠	٦٧،٧	مثال ٧٥	٦٠،٣	٥،٤	مثال ٦٠
١٦٣٠	٧٧،٦	مثال ٧٦	٦١،٣	٧،٠	مثال٦١
١٨٨٠	٢٥،١ % @10 µM	مثال ٧٧	٩٦،٦	٥،٦	مثال٦٢
١٨٨٠	٨٢٣،٣	مثال ٧٨	٢٥،٤	٦،٢	مثال ٦٣
١٠١٠	٩٩،١	مثال ٧٩	٢٨٢	٧،٨	مثال ٦٤
١٨٨٠	٢٩٩،٣	مثال ٨٠	٦٢،٨	٥،٣	مثال٦٥

٧٧٨	١٢،١	مثال ٨١	٤٢	٤،٧	مثال٦٦
١٨٨٠	٤٢ % @10 µM	مثال ٨٢	لا يوجد	لا يوجد	مثال٦٧
١٥٠٠	٣٥،٨	مثال ٨٣	٨٢،٤	٨,٣	مثال٦٨
لا يوجد	٥٢٤،٩	مثال ٨٤	١،٣٨	٤,٦	مثال٦٩
لا يوجد	٢٤٢،٧	مثال ٨٥	٦،١٧	٥,٢	مثال ٧٠
٢٠،١	٥	مثال ٨٦	لا يوجد	٤٩	مثال٧١

وللمثبطات الجزئية ، يشار الى النسبة المئوية لتثبيط أستقطاب الوميض لتركيز معين لمركب الإختبار . وبالتالى ، فإن 10@ 25.1% ميكروج تعنى أن ٢٥,١% من تثبيط أستقطاب الوميض يلاحظ لتركيز مركب الإختبار الذى يساوى ١٠ ميكروجزيجرام .

مثال ج :- تحفيز فعالية كسباز caspase activity فى داخل الجسم in vivo

.

تقيم قدرة مركبات الإختراع على تنشيط كسباز ٣ فى نموذج رقعة مغايرة من خلايا أبيضاض دم RS4;11 .

ترقع ١ × ١٠ ٧ خلايا RS4;11 تحت الجلد فى فئران خامدة المناعة (الفصيلة SCID) . وبعد ٢٥ الى ٣٠ يوم من الرقعة ، تعالج الحيوانات فمياً بالمركبات المختلفة . وبعد ١٦ ساعة من العلاج ، تستأصل كتل الورم وتحلل ، وتقاس فعالية الكسباز ٣ فى محللات لورم . ويجرى هذا القياس لإنزيمى ببحث مظهر منتج تفليج مولد للوميض (DEVDase activity, Promega) .

ويعبر عن هذا فى صورة عامل تنشيط مناظر للنسبة بين فعاليتى الكسباز :- الفعالية للفأر المعالج مقسومة على فعالية الفأر المرجعى .

وتظهر النتائج أن مركبات الإختراع قادرة على تحفيز التلاشى الخلوى فى خلايا أورام RS4;11 فى داخل الجسم .

المثال د :- تقدير Quantification كمية الصورة المتفلجةthe cleaved form من كسباز ٣ فى داخل الجسم .

تقيم قدرة مركبات الإختراع على تنشيط كسباز ٣ فى نموذج رقعة مغايرة من خلايا أبيضاض دم RS4;11 .

ترقع ١ × ١٠ ٧ خلايا RS4;11 تحت الجلد فى فئران خامدة المناعة (الفصيلة SCID) . وبعد ٢٥ الى ٣٠ يوم من الرقعة ، تعالج الحيوانات فمياً بالمركبات المختلفة . وبعد العلاج ، تستأصل كتل الورم وتحلل ، وتقدر كمية الصورة المتفلجة (المنشطة) من كسباز ٣ فى محللات الورم .

ويجرى تقدير الكمية بإستخدام أختبار " Meso Scale Discovery (MSD) ELISA platform " ، والذى يبحث خصيصاً الصورة المتفلجة من كسباز ٣ . ويعبر عن هذا فى صورة عامل تنشيط مناظر للنسبة بين كمية الكسباز ٣ المتفلج فى الفئران المعالجة مقسومة على كمية الكسباز ٣ المتفلج فى فأر المقارنة المرجعية .

وتظهر النتائج أن مركبات الإختراع قادرة على تحفيز التلاشى الخلوى فى خلايا أورام RS4;11 فى داخل الجسم .

الجدول ٢ :- عوامل تنشيط كسباز Caspase activation factors(أختبار كسباز ٣ MSD المتفلج cleaved caspase 3 MSD test فى أورام الفئران المعالجة مقارنة بالفئران المرجعية (tumours of treated mice versus control mice فى داخل الجسم ، بعد العلاج عن طريق الفم oral route (الجرعات المضبوطة بين الأقواس exact doses in brackets))

مركب المختبر	الفترة الزمنية التى بعدها أزيل الورم	عامل التنشيط ± SEM (فى مقابل المرجع

Compound tested	tumour (T)	(versus control)
مثال٢	٦ ساعة	١٤,٦ (٥٠) مجم /كجم
مثال ١٣	٢ساعة	٢٣،١ (٥٠) مجم /كجم
مثال١٧	٢ ساعة	١٥٣(٥٠)مجم / كجم
مثال٢١	٢ساعة	(٥٠) ١,٤ ± ٢٤,٨ مجم/كغم
مثال٣٢	٢ساعة	(٢٥) ٢,٨ ± ٥٤,٤ مجم/كجم
مثال٣٣	٢ساعة	(٢٥) ١٠,٨ ± ٣١,١ مجم/كجم
مثال٣٨	٢ساعة	(٢٥) ٢,٦ ± ٢٧,٥ مجم / كجم
مثال ٣٩	٢ساعة	(٢٥) ٢,٤ ± ٣٤,١ مجم / كجم
مثال٤٢	٢ساعة	(٢٥) ٤,٨ ± ٧٧,٥ مجم / كجم
مثال ٥٠	٢ ساعة	(٢٥) ٣,٩ ± ٤٥,٢ مجم/كجم
مثال ٥٦	٢ ساعة	(٢٥) ٤,٢ ± ١٠,٣

مجم/كجم		

مثال هـ :- الفعالية المضادة للورم فى داخل الجسم

تقيم الفعالية المضادة للورم لمركبات الإختراع فى نموذج رقعة مغايرة من خلايا أبيضاض دم RS4;11 .

ترقع ١ × ١٠ ٧ خلايا RS4;11 تحت الجلد فى فئران خامدة المناعة (الفصيلة SCID) . وعندما تصل كتلة الورم الى حوالى ١٥٠ مم٣ ، تعالج الفئران فمياً بالمركبات المختلفة فى نظامين مختلفين (علاج يومى لمدة ٥ أيام كل أسبوع لمدة أسبوعين ، وعلاجيين أسبوعياً لمدة أسبوعيين) . وتقاس كتلة الورم مرتين أسبوعيا من بدء العلاج .

وتظهر النتائج المتحصل عليها بذلك أن مركبات الإختراع قادرة على تحفيز تراجع كبير للورم أثناء فترة العلاج .

مثال و :- التركيبة الصيدلية :- أقراص Tablets

١٠٠٠ قرص تحتوى على جرعة ٥ مجم من ٥ جم
مركب مختار من الأمثلة ١ الى ٨٦

نشا قمح Wheat starch ٢٠ جم

نشا أذرة Maize starch جم٢٠

لاكتوز Lactose جم٣٠

ستيرات ماغنسيوم Magnesium stearate ٢جم

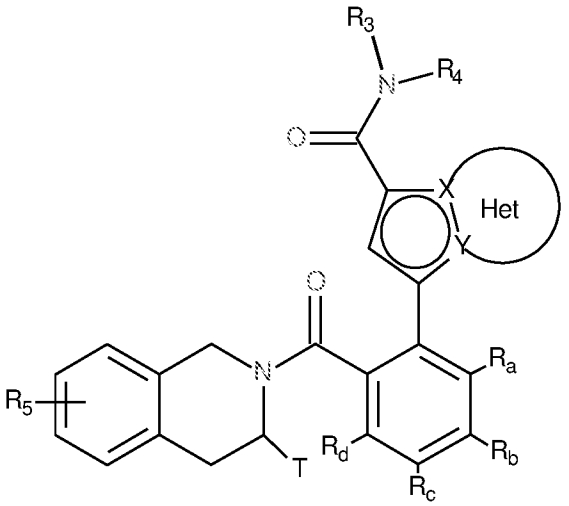
سيليكا Silica ١جم

هيدروكسى بروبيل سيليلوز ٢جم

Hydroxypropylcellulose

عناصر الحماية

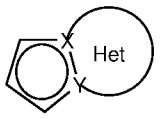
١- مركب الصيغة (I):



(I)

حيث:

X و Y يمثلان ذرة كربون carbon أو ذرة نيتروجين nitrogen، مع إدراك أنهما قد لا يمثلان في وقت واحد ذرتي كربون أو ذرتي نيتروجين،

جزء Het من المجموعة  يمثل حلقة أروماتية aromatic أو غير أروماتية، مستبدلة اختياريا مكونة من ٥، ٦ أو ٧ أعضاء حلقية ring members، قد تحتوي، بالإضافة إلى النيتروجين الممثل بواسطة X أو بواسطة Y، على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة hetero atoms مختارة كل على حدة من أكسجين oxygen، كبريت sulphur ونيتروجين nitrogen، مع إدراك أن النيتروجين ذي الصلة قد يستبدل بواسطة مجموعة تمثل ذرة هيدروجين، مجموعة ألكيل (C1-C6) (به من ١ إلى ٦ ذرات كربون) (C1-C6)alkyl خطي linear أو متفرع branched أو مجموعة C(O)-O-Alk- حيث يكون Alk عبارة عن مجموعة (C1-C6)alkyl خطي أو متفرع،

T يمثل ذرة هيدروجين، مجموعة (C1-C6)alkyl خطي أو متفرع مستبدل اختياريا بواسطة ١ إلى ٣ ذرات هالوجين halogen، مجموعة (C4-C2)ألكيل-NR1R2 (C2-C4)alkyl-NR1R2)، أو مجموعة (C4-C1)ألكيل-OR6 (C1-C4)alkyl-OR6)،

R1 و R2 كل على حدة يمثلان ذرة هيدروجين أو مجموعة (C1-C6)alkyl خطي أو متفرع، أو R1 و R2 يشكلان مع ذرة النيتروجين الحاملة لهما هتيروسيكلوألكيل heterocycloalkyl،

R3 يمثل مجموعة (C1-C6)alkyl خطي، أريل aryl أو مجموعة هيتروأريل heteroaryl، حيث من الممكن للمجموعتين الأخيرتين أن تكونا مستبدلتين بواحد إلى ثلاث مجموعات يتم اختيارها من هالوجين، (C1-C6)alkyl خطي أو متفرع، (C1-C6)ألكوكسي alkoxy خطي أو متفرع وسيانو cyano، مع إدراك أن ذرة كربون واحدة أو أكثر من المجموعات السابقة، أو ذرات الكربون من بدائلها الممكنة، قد تكون معالجة بالديوتريوم deuterated،

R4 يمثل مجموعة ٤-هيدروكسي فنيل 4-hydroxyphenyl، مع إدراك أن ذرة كربون واحدة أو أكثر من المجموعات السابقة، أو ذرات الكربون من بدائلها الممكنة، قد تكون معالجة بالديوتريوم،

R5 يمثل ذرة هيدروجين أو هالوجين، مجموعة (C1-C6)alkyl خطي أو متفرع، مجموعة (C1-C6)alkoxy خطي أو متفرع،

R6 يمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة (C1-C6)alkyl خطي أو متفرع،

Ra و Rd كل منهما يمثل ذرة هيدروجين و (Rb,Rc) سويا مع ذرات الكربون التي تحملهما، يشكلون مجموعة ١، ٣-ديوكسولان 1,3-dioxolane أو مجموعة١، ٤-ديوكسان 1,4-dioxane؛ Ra، Rc و Rd كل منها يمثل ذرة هيدروجين و Rb يمثل هيدروجين، هالوجين، مثيل methyl، ميثوكسي methoxy؛ أو Ra، Rb و Rd كل منها يمثل ذرة هيدروجين و Rc يمثل مجموعة هيدروكسي hydroxy أو methoxy،

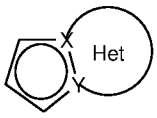
مع إدراك أن:

- "أريل aryl" يعني مجموعة فنيل phenyl، نفثيل naphthyl، ثنائي فنيل biphenyl أو أنديل indenyl،

- "هيتروأريل heteroaryl" يعني أي مجموعة أحادية mono أو ثنائية الحلقة bi-cyclic متكونة من ٥ إلى ١٠ أعضاء حلقية ring members، لها جزء أروماتي aromatic moiety واحد على الأقل وتحتوي على ١ إلى ٤ ذرات مغايرة مختارة من أكسجين، كبريت ونيتروجين (بما في ذلك ذرات نيتروجين رباعية quaternary nitrogens)،

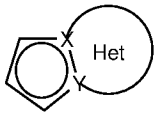
- "سيكلوألكيل cycloalkyl" يعني أي مجموعة كربوسيكليك carbocyclic، غير أروماتية، أحادية أو ثنائية الحلقة تحتوي على ٣ إلى ١٠ أعضاء حلقية،
- "هيتروسيكلوألكيل heterocycloalkyl" يعني أي مجموعة حلزونية spiro أو متكثفة condensed، غير أروماتية، أحادية أو ثنائية الحلقة متكونة من ٣ إلى ١٠ أعضاء حلقية، وتحتوي على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة مختارة من أكسجين، كبريت، SO، SO2 ونيتروجين،

ومن الممكن لأجل مجموعات أريل aryl، هيتروأريل heteroaryl، سيكلوأريل cycloalkyl وهيتروسيكلوألكيل heterocycloalkyl المحددة بذلك والمجموعات ألكيل alkyl، ألكينيل alkenyl، ألكاينيل alkynyl وألكوكسي alkoxy أن تستبدل بواسطة ١ إلى ٣ مجموعات مختارة من (C1-C6)alkyl خطي أو متفرع، (C3-C6)حلزوني spiro(C3-C6)، (C1-C6)ألكوكسي alkoxy(C1-C6) خطي أو متفرع، (C1-C6)ألكيل-S- -S-alkyl(C1-C6)، هيدروكسي hydroxy، أوكسو oxo (أو N- أكسيد N-oxide حيثما يكون ملائما)، نترو nitro، سيانو cyano، -COOR'، -OCOR'، NR'R"، (C1-C6)متعدد هالوألكيل (C1-C6)polyhaloalkyl خطي أو متفرع، ثلاثي فلوروميثوكسي trifluoromethoxy، (C1-C6)ألكيل سلفونيل alkylsulphonyl(C1-C6)، هالوجين، أريل aryl ، هيتروأريل heteroaryl، أريلوكسي aryloxy، أريل ثيو arylthio، سيكلوألكيل cycloalkyl، هيتروسيكلوألكيل heterocycloalkyl مستبدل اختياريا بواسطة ذرة هالوجين واحدة أو أكثر أو مجموعات ألكيل alkyl، مع إدراك أن 'R و"R، كل على حدة، يمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة alkyl(C1-C6) خطي أو متفرع،

ومن الممكن لأجل جزء Het من المجموعة 

المحددة في الصيغة (I) أن يستبدل بواسطة ١ إلى ٣ مجموعات مختارة من (C1-C6)alkyl خطي أو متفرع، hydroxy، alkoxy(C1-C6) خطي أو متفرع، NR1'R1" وهالوجين، مع إدراك أن 'R1 و"R1 يكونان كما تم تعريفهما لأجل المجموعات 'R و"R المذكورة هنا من قبل،

إنانتيومراته enantiomers وأيزومراته الفراغية اللامرآوية diastereoisomers، وبأملاح إضافة منه مع حمض أو قاعدة مقبولة دوائيا.



٢- مركب بالصيغة (I) وفقاً للعنصر ١، حيث تمثل المجموعة واحدة من المجموعات التالية : ٥ ، ٦، ٧، ٨- رابع هيدرواندوليزين 5,6,7,8-tetrahydroindolizine مستبدل اختياريا بمجموعة أمينو amino؛ اندوليزين indolizine؛ ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤- رابع هيدرو بيرروليو [١ ، ٢-a] بيرازين 1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine مستبدل اختياريا بمثيل methyl؛ بيرول [١ ، ٢ -a] بيريميدين pyrrolo[1,2-a]pyrimidine.

٣- مركب الصيغة (I) طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث T يمثل ذرة هيدروجين Hydrogen، مجموعة مثيل methyl، مجموعة ٢-(مورفولين-٤-يل) إيثيل 2-(morpholin-4-yl)ethyl، ٣-(موفولين-٤-يل) بروبيل 3-(morpholin-4-yl) propyl، -CH2-OH، ٢-أمينواثيل 2-aminoethyl، ٢-(٣ ، ٣ -ثاني فلورو بيبريدين-١-يل) اثيل 2-(3,3-difluoropiperidin-1-yl) ethyl، ٢-[(٢ ، ٢- ثاني فلورو اثيل) أمينو] اثيل 2-[(2,2-difluoroethyl)amino]ethyl أو ٢-(٣- ميثوكسي أزتيدين-١-يل) اثيل 2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl.

٤- مركب الصيغة (I) طبقا لأحد عناصر الحماية ١ إلى ٣، حيث R3 يمثل مجموعة هيتروأريل heteroaryl مختارة من المجموعات التالية: 1H-أندول 1H-indole، ٢ ، ٣- ثاني هيدرو-1H- أندول 2,3-dihydro-1H-indole، 1H-أندازول 1H-indazole، بيريدين pyridine، 1H-بيررولو [٢ ، ٣-b] بيريدين 1H-pyrrolo[2,3-b] pyridine، 1H- بيرازول 1H-pyrazole، إيميدازو [١ ، ٢-a] بيريدين imidazo[1,2-a] pyridine، بيرازولو [١ ، ٥-a] بيريميدين pyrazolo[1,5-a] pyrimidine، [١ ، ٢ ، ٤] تريازولو [١ ، ٥-a] بيريميدين [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine، و 1H - بيرازولو [٣ ، ٤-b] بيريدين 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine، وجميعها يمكن أن تستبدل بواسطة مجموعة ألكيل (C1-C6) (به من ١ إلى ٦ ذرات كربون) (C1-C6)alkyl خطي linear أو متفرع branched.

٥- مركب الصيغة (I) طبقا لعنصر الحماية ١، مختار من المجموعة التالية:

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(٣R)-٣-مثيل-٣،٤-ثانى هيدروايزوكوينولين-٢(H١)-يل]كربونيل}-١،٣-بنزوديوكسول-٥-يل)-N-{١-[٢-(مورفولين-٤-يل)اثيل]-H١-أندول-٥-يل}-٥،٦،٧،٨-رابع هيدرو أندوليزين-١-كربوكساميد،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(٣S)-٣-[٢-(مورفولين-٤-يل)اثيل]-٣،٤-ثاني هيدروايزوكوينولين-٢(H١)-يل]كربونيل}-١،٣-بنزوديوكسول-٥-يل)-N-فنيل-٥،٦،٧،٨-رابع هيدرو أندوليزين-١-كربوكساميد،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide,

N-{٣-فلورو-٤-[٢-(مورفولين-٤-يل)إيثوكسى]فنيل}-N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(٣R)-٣-مثيل-٣،٤-ثانى هيدروايزوكوينولين-٢(H١)-يل]كربونيل}-١،٣-بنزوديوكسول-٥-يل)أندوليزين-١-كربوكساميد،

N-{3-fluoro-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(٣R)-٣-مثيل-٣،٤-ثانى هيدروايزوكوينولين-٢(H١)-يل]كربونيل}-١،٣-بنزوديوكسول-٥-يل)-N-(بيريدين-٤-يل)أندوليزين-١-كربوكساميد،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(٣R)-٣-مثيل-٣،٤-ثانى هيدروايزوكوينولين-٢(H١)-يل]كربونيل}-١،٣-بنزوديوكسول-٥-يل)-N-(٢-مثيلبيريدين-٤-يل)أندوليزين-١-كربوكساميد،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(2-methylpyridin-4-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[3R)-3]-مثيل-٣، ٤-ثانى هيدروايزوكوينولين-٢(H١)-يل]كربونيل}-١، ٣-بنزوديوكسول-٥-يل)-N-(١-مثيل-H١-بيرولو[٢، ٣-b]بيريدين-٥-يل)أندوليزين-١-كربوكساميد،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(R٣)-٣-[٣-(مورفولين-٤-يل)بروبيل]-٣، ٤-ثاني هيدروايزوكوينولين-٢(H١)-يل]كربونيل}-١، ٣-بنزوديوكسول-٥-يل)-N-فنيل-٥، ٦، ٧، ٨-رابع هيدرو أندوليزين-١-كربوكساميد،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide,

N-(٢، ٦-ثاني مثيلبيريدين-٤-يل)-N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(R٣)-٣-مثيل-٣، ٤-ثانى هيدروايزوكوينولين-٢(H١)-يل]كربونيل}-١، ٣-بنزوديوكسول-٥-يل)أندوليزين-١-كربوكساميد،

N-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-٣-(٦-{[(R٣)-٣-مثيل-٣، ٤-ثانى هيدروايزوكوينولين-٢(H١)-يل]كربونيل}-١، ٣-بنزوديوكسول-٥-يل)-N-(بيريدين-٤-يل)-٥، ٦، ٧، ٨-رابع هيدرو أندوليزين-١-كربوكساميد،

N-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine-1-carboxamide,

٣-(٥-كلورو-٢-{[(R٣)-٣-مثيل-٣، ٤-ثانى هيدروايزوكوينولين-٢(H١)-يل]كربونيل}فنيل)-N-(٤-هيدروكسى فنيل)-N-(١-مثيل-H١-بيرروليو[٢، ٣-b]بيريدين-٥-يل)أندوليزين-١-كربوكساميد،

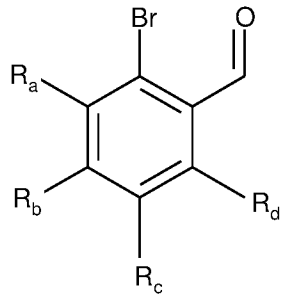
3-(5-chloro-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)indolizine-1-carboxamide,

N-(٤-هيدروكسى فنيل)-N-(٢-ميثوكسىبيريدين-٤-يل)-٣-(٦-{[(R٣)-٣-مثيل-٣، ٤-ثانى هيدروايزوكوينولين-٢(H١)-يل]كربونيل}-١، ٣-بنزوديوكسول-٥-يل)أندوليزين-١-كربوكساميد،

N-(4-hydroxyphenyl)-N-(2-methoxypyridin-4-yl)-3-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)indolizine-1-carboxamide,

إنانتيومراته enantiomers وأيزومراته الفراغية اللامرآوية diastereoisomers، وأملاح إضافة منه مع حمض acid أو قاعدة base مقبولة دوائيا.

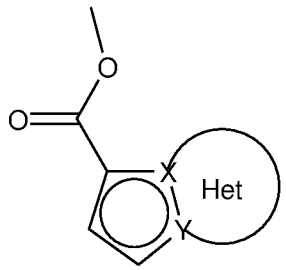
٦- عملية لتحضير مركبات الصيغة (I) طبقا لعنصر الحماية ١، وتتميز بأنه كمادة بادئة يتم استخدام مركب الصيغة (II):



(II)

حيث يكون Ra، Rb، Rc و Rd كما تم تعريفهم للصيغة (I)،

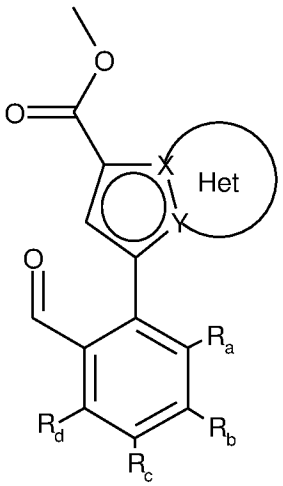
ويخضع مركب الصيغة (II) لتفاعل هيك Heck، في وسط مائي أو عضوي organic، في وجود حفاز بلاديوم palladium catalyst، من قاعدة base، من فوسفين phosphine ومركب الصيغة (III):



(III)

حيث تكون المجموعات X، Y و Het كما عرفت في الصيغة (I)،

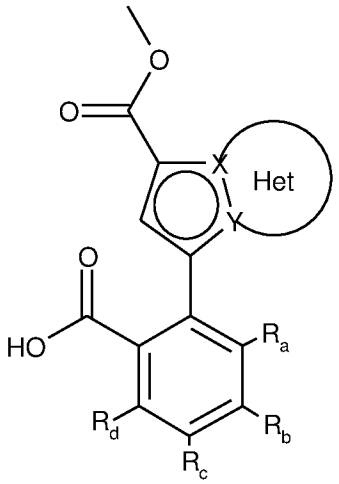
للحصول على مركب الصيغة (IV):



(IV)

حيث يكون Ra، Rb، Rc، Rd، X، Y و Het كما تم تعريفهم في الصيغة (I)،

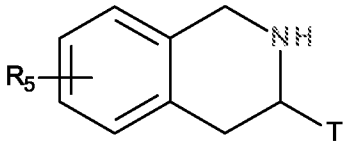
المجموعة الوظيفية ألدهايد aldehyde التي فيها يتأكسد مركب الصيغة (IV) إلى حمض كربوكسيليك carboxylic acid ليتشكل مركب الصيغة (V):



(V)

حيث يكون Ra، Rb، Rc، Rd، X، Y و Het كما تم تعريفهم في الصيغة (I)،

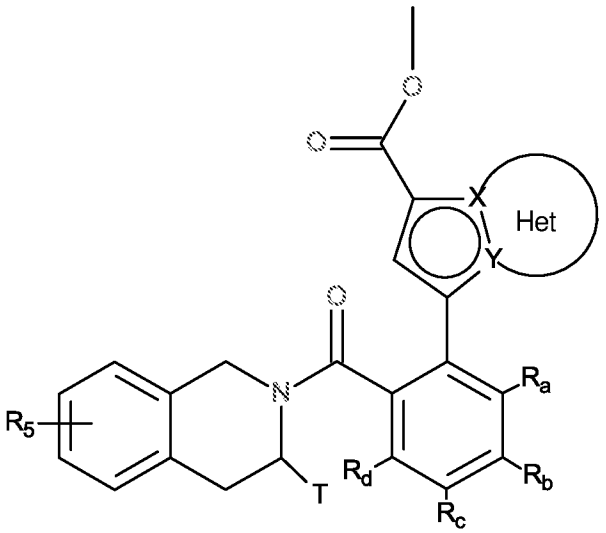
ويخضع بعدئذ مركب الصيغة (V) لاقتران ببتيد peptide coupling مع مركب الصيغة (VI):



(VI)

حيث يكون T و R5 كما تحدد في الصيغة (I)،

لإنتاج مركب الصيغة (VII):



(VII)

حيث يكون Ra، Rb، Rc، Rd، T، R5، X، Y و Het كما تم تعريفهم في الصيغة (I)،

المجموعة الوظيفية من الإستر ester function التي يتم فيها حلمأة hydrolysed مركب الصيغة (VII) لإنتاج حمض كربوكسليك carboxylic المقابل أو كربوكسيلات carboxylate، الذي قد يتحول إلى مشتقة حمضية مثل كلوريد الأسيل acyl chloride المقابلة أو أنهيدريد

anhydride المقابل قبل أن يقترن مع أمين amine NHR3R4 NHR3R4 حيث يكون R3 وR4 لهما نفس المعاني كما في الصيغة (I)، لإنتاج مركب الصيغة (I)،

ومن الممكن أن ينقى مركب الصيغة (I) طبقا لتقنية فصل تقليدية، الذي يتحول، عند الرغبة، إلى أملاح إضافة منه مع حمض أو قاعدة مقبولة دوائيا والذي يفصل اختياريا إلى أيزومراته isomers طبقا لتقنية فصل تقليدية،

مع إدراك أنه، في أي وقت يعتبر ملائما في مسار العملية الموصوفة أعلاه، من الممكن أن تحمى مجموعات معينة (هيدروكسي hydroxy، أمينو amino، ...) من العوامل الكاشفة reagents أو المركبات الوسطية intermediates في التخليق ثم تزال حمايتها طبقا لمتطلبات التخليق.

٧- عملية طبقا لعنصر الحماية ٦ لتحضير مركب الصيغة (I)، حيث تستبدل واحدة من المجموعتين R3 أو R4 بواسطة مجموعة وظيفية من هيدروكسي hydroxy function، تتميز بأنه من الممكن أن يخضع أمين amine NHR3R4 NHR3R4 مقدما لتفاعل إضافة مجموعة حماية وظيفية من hydroxy قبل أي اقتران مع حمض كربوكسيليك carboxylic acid المتشكل من مركب الصيغة (VII)، أو مع مشتقة حمض مقابل منه، يخضع بعد ذلك مركب الصيغة (I) المحمي الناتج لتفاعل إزالة مجموعة الحماية deprotection reaction ثم يتم تحويله اختياريا إلى واحد من أملاح إضافة addition salts منه مع حمض acid أو قاعدة base مقبولة دوائيا.

٨- تركيبة دوائية تشمل مركب الصيغة (I) طبقا لأي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٥ أو ملح salt إضافة منه مع حمض acid أو قاعدة base مقبولة دوائيا في توليفة مع واحد أو أكثر من المواد مسوغة excipients المقبولة دوائيا.

٩- تركيبة دوائية طبقا لعنصر الحماية ٨ للاستخدام كعامل معزز للموت المبرمج للخلية pro-apoptotic agent.

١٠- تركيبة دوائية طبقا لعنصر الحماية ٨ للاستخدام في معالجة السرطانات cancers، أمراض المناعة الذاتية auto-immune diseases وأمراض الجهاز المناعي immune system.

١١- تركيبة دوائية طبقا لعنصر الحماية ٨ للاستخدام في معالجة سرطانات cancers المثانة bladder، المخ brain، الثدي breast والرحم uterus، لوكيميا ليمفاوية مزمنة chronic lymphoid leukaemias، سرطان القولون الشرجي colorectal cancer، سرطانات المريء œsophagus والكبد liver، لوكيميا الأورام الليمفاوية leukaemias lymphoblastic ، ليمفاومة غير هودجكينية non-Hodgkin lymphomas، ميلانوما melanomas، أمراض الدم الخبيثة malignant haemopathies، الأورام النخاعية myelomas، سرطان المبايض ovarian cancer، سرطان رئة خلية غير صغيرة non-small-cell lung cancer، سرطان البروستاتا prostate cancer وسرطان رئة خلية صغيرة small-cell lung cancer.

١٢- مركب الصيغة (I) طبقا لأي عنصر من عناصر الحماية ١ إلى ٥، أو ملح إضافة salt addition منه مع حمضٍ acid أو قاعدة base مقبولة دوائيا، للاستخدام في معالجة سرطانات cancers المثانة bladder، المخ brain، الثدي breast والرحم uterus، لوكيميا ليمفاوية مزمنة chronic lymphoid leukaemias، سرطان القولون الشرجي colorectal cancer، سرطانات المريء œsophagus والكبد liver، لوكيميا الأورام الليمفاوية lymphoblastic leukaemias ، ليمفاومة غير هودجكينية non-Hodgkin lymphomas، ميلانوما melanomas، أمراض الدم الخبيثة malignant haemopathies، الأورام النخاعية myelomas، سرطان المبايض ovarian cancer، سرطان رئة خلية غير صغيرة non-small-cell lung cancer، سرطان البروستاتا prostate cancer وسرطان رئة خلية صغيرة small-cell lung cancer.

١٣- ارتباط association من مركب الصيغة (I) طبقا لأي عنصر من عناصر الحماية ١ إلى ٥ مع عامل مضاد للسرطان anti-cancer agent مختار من العوامل السامة للجينات anti-cancer agent، السموم المسببة للانقسام الفتيلي mitotic poisons، مضادات الأيض anti-metabolites، مثبطات الأجسام البروتينية proteasome inhibitors، مثبطات كيناز kinase inhibitors والأجسام المضادة antibodies.

١٤- تركيبة دوائية pharmaceutical composition تشمل ارتباط طبقا لعنصر الحماية ١٣ في توليفة مع واحدة أو أكثر من المواد المسوغة excipients المقبولة دوائيا.

5 ١٥- ارتباط association طبقا لعنصر الحماية ١٣ للاستخدام في معالجة السرطانات cancers.

١٦- مركب الصيغة (I) طبقا لأي عنصر من عناصر الحماية ١ إلى ٥ للاستخدام في توليفة مع علاج إشعاعي radiotherapy في معالجة السرطانات cancers.

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية

صادرة عن
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي
ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية
بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa