



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 32297 B1** (51) Cl. internationale : **C07C 51/09; C07C 17/14; C07C 17/26; C07C 253/14; C07C 255/35; C07C 57/62; C07C 25/18**
- (43) Date de publication : **02.05.2011**

-
- (21) N° Dépôt : **33338**
- (22) Date de Dépôt : **11.11.2010**
- (30) Données de Priorité : **11.06.2008 EP 08158022.7**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2009/003288 08.05.2009**
- (71) Demandeur(s) : **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo 26/A I-43100 Parma (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **FOLLEAS, Benoit ; BOTTE, Hubert ; DELACROIX, Thomas ; PIVETTI, Fausto**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES D'ACIDE 1-(2-HALOBIPHENYL-4-YL)-CYCLOPROPANE CARBOXYLIQUE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé permettant de préparer un composé selon la formule (I). L'invention concerne également des intermédiaires utiles dans le procédé.

- أ -

عملية تحضير مشتقات حمض 1-(2- هالو باي فينيل -4- يل) - سيكلو بروبان

كربوكسيل

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير مركب وفقاً للصيغة (I). كما يتعلق الاختراع أيضاً

5. بمركبات وسيطة مفيدة في العملية.



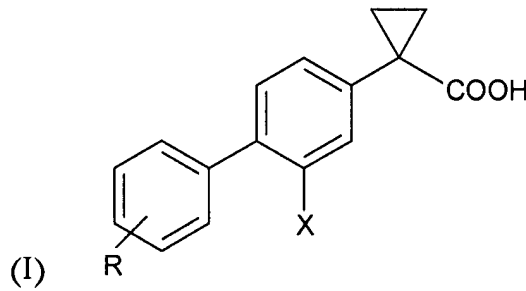
عملية تحضير مشتقات حمض 1-(2- هالو باي فينيل -4- يل) - سيكلو بروبان

كربوكسيلي

الوصف الكامل

المجال التقني:

5 يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير مركب وفقاً للصيغة (I):



كما يتعلق الاختراع بمركبات وسيطة مفيدة في العملية.

الخلفية التقنية 10

يعد مرض الزهايمر عبارة عن اضطراب الضمور العصبي يتسم من الناحية الهيستوباثولوجيا بوجود انتشار لصفائح عصبية خارج الخلية وفوق وعائية وتشابك ليفي عصبي داخل الخلية في النسيج الحشوي المخي لمرضى الزهايمر.

تتكون الصفائح العصبية بشكل رئيسي من كتل بروتينية مع من 39 إلى 43 وحدة بنائية من وحدات الحمض الأميني المعروفة باسم β -نظير النشا (BA)، ويعتمد على عدد الأحماض

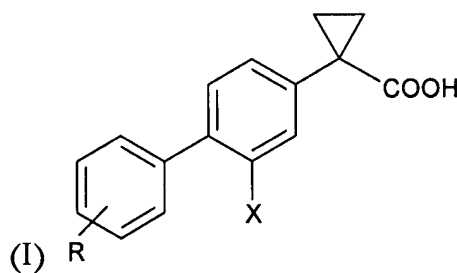
15

2

الأمينية، $A\beta_{39}$ و $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ و $A\beta_{43}$.

في هذا المجال، تم الكشف عن مركبات يمكنها خفض إنتاج الأنماط المناظر السمية العصبية من β -نظير النشا، تحديداً الصورة التي تتضمن 42 حمض أميني ($A\beta_{42}$)، من خلال تفاعله مع معقد إنزيمي كبير الجزيئات / متعدد البروتينات ذات نشاط أسبريتيل - بروتيني المعروف باسم γ -سكرتيز. 5

بشكل خاص، كشفت البراءة الدولية رقم 2004/074232 عن مشتقات لحمض 1-2) هالو باي فينيل (-4-يل) - سيكلو بروبان كربوكسيل للصيغة العامة (I)



حيث تم تعريف X و R أدناه،

10 قدرة على تعديل نشاط γ -سكرتيز دون التأثير على العمليات الأيضية الهامة الأخرى مثل نشاط إنزيمات سيكلو أو كسيجيناز

الخطوة الوسيطة الرئيسية لتحضير المركبات المذكورة هي تفاعل Suzuki بين حمض فينيل بورونيك مناسب أو إستر منه مع حمض 3، 4- داي هالو- سيكلو بروبان كربوكسيل.

15 في البراءة الدولية رقم 2004/074232، يتم الحصول على حمض 3، 4- داي هالو- سيكلو بروبان كربوكسيل بدءاً من 3، 4- داي هالو- تولين يتم تحويله إلى بروميد بتزيل مناظر من خلال المعالجة بشق البروم في تيترا كلوريد الكربون (CCl_4)؛ يتم تحويل البروميد الناتج إلى 3، 4- داي هالو فينيل أسيتونيتريل؛ يتم تفاعل الأخير مع 1، 2 داي برومو إيثان

للحصول على 3، 4- داي هالو فينيل سيكلو بروبان نيتريل المناظر الذي يتم تحلله مائياً بشكل نهائي إلى 3، 4- داي هالو- سيكلو بروبان كربوكسيل المرغوب.

ومع ذلك، توفر العملية الموصوفة في البراءة الدولية رقم 2004/074232 ناتج إجمالي منخفض (من 12 إلى 14 %) وتعاني من عدة قيود بالنسبة للاستخدام الصناعي.

5 على سبيل المثال، تعمل خطوة المعالجة بشق البروم على زيادة بمقدار كبير للمنتج الجانبي المعالج ببيس-هالوجين، الضار لناجتها، وتتضمن استخدام CCl_4 الذي يعد مستنفذ الأوزون عالي السمية وغاز صوب زراعية.

بالإضافة إلى ذلك، يوفر تفاعل إقران Suzuki النهائي ناتج ضعيف ويكون المنتج الناتج صعب تنقيته بالبلورة دون فقد الناتج. على سبيل المثال، يتم استخدام كروموتوجراف جيل هلامي مثل هذه التنقية، لكن يعد مخطط متابعة كروموتوجراف الجيل الهلامي مملاً ويتطلب أحجام كبيرة من المذيبات.

لذلك الغرض من الاختراع الحالي توفير عملية لتحضير مشتقات حمض 1- (2- هالو باي فينيل -4- يل) - سيكلو بروبان كربوكسيل للصيغة (I) بديل عن المشتقات التي تم الكشف عنها في البراءة الدولية رقم 2004/074232 ولكن ليس لها كافة العوائق المذكورة سابقاً.

تم إنجاز هدف الاختراع الحالي من خلال إجراء تفاعل Suzuki كما في الخطوة الأولى. علاوة على ذلك، تم إدخال ظروف مختلفة لتخفيف ناتج الخطوات الأخرى، بشكل خاص خطوة المعالجة بشق البروم.

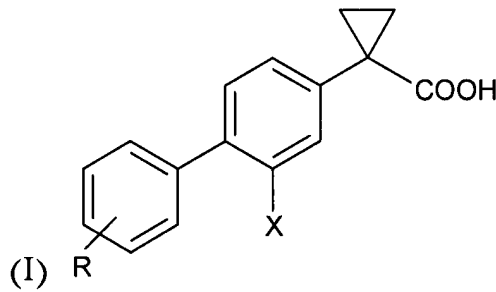
تحولت عملية الاختراع حيث أصبحت أكثر فعالية، خاصة بالنسبة للإنتاج على نطاق

واسع، وتوفير ناتج أعلى للمركبات من الصيغة (I) بنقاء كيميائي عالي دون الحاجة إلى خطوة التنقية بالكروماتوجراف.

الكشف عن الاختراع

5 يعد موضوع الاختراع الحالي عبارة عن عملية لتحضير مركب من الصيغة (I) أو أملاح

منه



حيث X عبارة عن ذرة هالوجين، ومن الأفضل الفلورين؛

وتمثل R مجموعة واحدة أو أكثر تم اختيارها بشكل مستقل من التالي:

10 - ذرات هالوجين، ومن الأفضل كلورين؛

- CF₃؛

- CH=CH₂؛

- CN؛

- CH₂OH؛

- NO₂؛

15

- ميثيلين داي أو كسي؛

- إيثيلين داي أو كسي؛

- سيكلو ألكيل، ومن الأفضل C₃-C₆ سيكلو ألكيل؛

- فينيل

5 - OR₁ أو NHCOR₁ حيث R₁ تم اختيارها من المجموعة التي تتضمن CF₃ وألكنيل

وألكينيل وبتريل وفينيل؛

- SR₂ أو SOR₂ أو COR₂ حيث R₂ عبارة عن ألكيل؛

وتتضمن العملية المذكورة الخطوات التالية وفقاً للمخطط رقم 1:

(1) تفاعل مركب من الصيغة (II) حيث تم تحديد X كما هو مذكور أعلاه و'X

عبارة عن كلورين أو برومين أو إيودين أو مجموعة تراي فلات (CF₃SO₃) مع مركب 10

من الصيغة (III) حيث تم تحديد R كما هو مذكور أعلاه لتكوين مركب من الصيغة

(IV)؛

(2) وتعرض مركب من الصيغة (IV) للمعالجة بشق البروم لتكوين مركب من

الصيغة (V)؛

(3) 15 وتحويل مركب من الصيغة (V) إلى مشتق نيتريل مناظر من الصيغة (VI)؛

(4) وتفاعل مركب من الصيغة (VI) مع 1، 2- داي برومو إيثان لتكوين مركب

من الصيغة (VII)؛

(5) وإجراء تحليل مائي لمركب من الصيغة (VII) للحصول على مركب من الصيغة (I).

على نحو مميز، يتم إجراء المعالجة بشق البروم باستخدام N-برومو سو كسينيميد (NBS) في وجود مقدار حفزي من بيروكسيد بترويل $[\text{PhCOO}]_2$ وأستونيترييل كمذيب.

5 يتم توجيه الاختراع الحالي أيضاً إلى المركب (VII)، الذي يتم الحصول عليه كمادة وسيطة ثابتة من التفاعل المشروح أعلاه.

كما يتم توجيه الاختراع إلى عملية لتحضير تركيبة صيدلانية، وتتضمن العملية المذكورة خطوات من (1) إلى (5) وخطوة إضافية (6) تتضمن مزج واحد أو أكثر من السواغات المقبولة صيدلانياً.

10

التعريفات

المصطلحات المستخدمة في الوصف التفصيلي للاختراع لها المعاني التالية:

يتضمن مصطلح "ذرات الهالوجين" الفلورين والكلورين والبرومين والإيودين.

ويعني بالمصطلح "ألكيل" ألكيل $\text{C}_1\text{-C}_4$ مستقيم أو متفرع السلسلة مثل الميثيل والإيثيل

15 n-بروبيل وأيزو بروبييل وn-بيوتيل وأيزو بيوتيل و-s-بيوتيل و-t-بيوتيل.

كما يعني المصطلح "ألكنيل" ألكنيل $\text{C}_2\text{-C}_6$ مستقيم أو متفرع السلسلة مثل الفينيل و1-

بروبينيل و2-بروبينيل و1-بيوتينيل وأيزو بيوتينيل أو بنتينيل مستقيم أو متفرع

وهكسينيل.

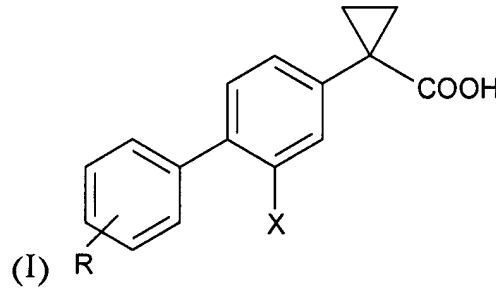
المقصود من المصطلح "ألكينيل" أن يتم سرده بأسلوب مشابه.

ويعني المصطلح "سيكلو ألكيل" مجموعة هيدروكربون حلقية غير أروماتية تتضمن من 3 إلى 8 ذرات كربون. تشمل الأمثلة على سيكلو بروبيل وسيكلو بيوتيل وسيكلو بنتيل وسيكلو هكسيل وسيكلو هيبثيل.

5 كما يعني المصطلح "حلقي غير متجانس مشبع" مجموعة حلقية غير متجانسة مشبعة تتضمن أربع ذرات كربون على الأقل وذرة واحدة غير متجانسة على الأقل، ومن الأفضل من واحد إلى أربعة ذرات غير متجانسة تم اختيارها من النيتروجين والأكسجين والكبريت. كما تشمل الأمثلة على بيريديل أو تيترا هيدرو فوريل.

10 الوصف التفصيلي للاختراع

يوفر الاختراع الحالي عملية لتحضير مركب من الصيغة العامة (I) وفقاً للمخطط رقم 1



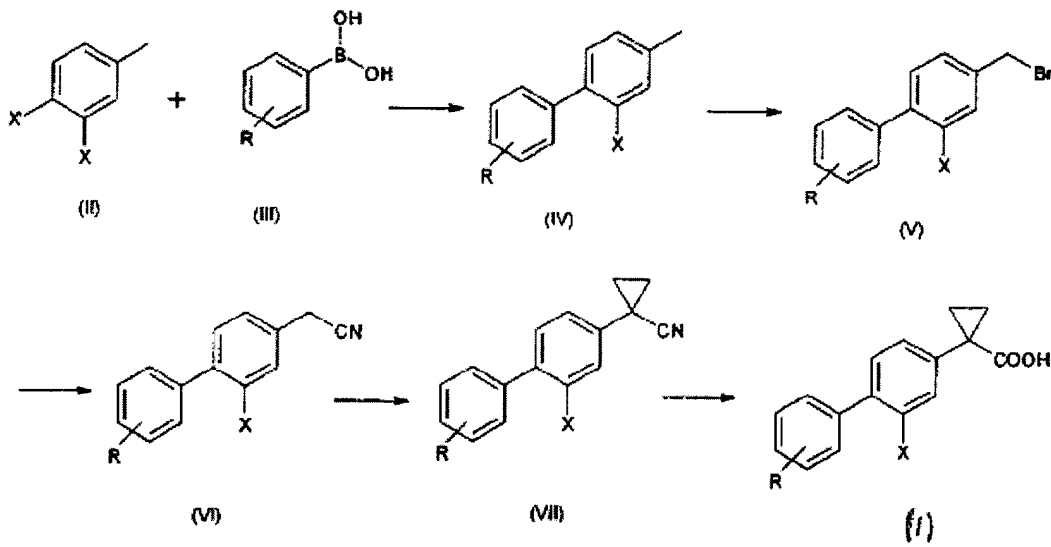
حيث X و R كما تم تحديدهما أعلاه.

عندما تكون R عبارة عن سيكلو ألكيل، ويتم استبدال الحلقة المذكورة بشكل اختياري بوحدة أو أكثر من مجموعات تم اختيارها على حدة من مجموعات ألكيل و CF_3 و OH وأوكسو.

15

ومن الأفضل أن تكون مجموعة السيكلو ألكيل عبارة عن C_3-C_6 سيكلو ألكيل.
عندما تكون R عبارة عن فينيل، ويتم استبدال الحلقة المذكورة بشكل اختياري بوحدة
أو أكثر من مجموعات تم اختيارها على حدة من ذرات الهالوجين و CF_3 و OCF_3 و OH
وأللكيل ومجموعة حلقيية غير متجانسة مشبعة.

5 من الأفضل أن تكون المجموعة الحلقيية غير المتجانسة المشبعة عبارة عن حلقة أحادية
الحلقة بها 5 أو 6 ذرات وذرة نيتروجين واحدة أو ذرتين أو ذرة نيتروجين واحدة وذرة
أكسجين واحدة، مثل البيروليدين والإيميدازوليدين والأيزوكسازوليدين.



المخطط رقم 1

10

في الخطوة الأولى (المشار إليها فيما بعد بالخطوة 1)، مركب له الصيغة (II)، حيث X
عبارة عن ذرة هالوجين، ومن الأفضل فلورين، وتم اختيار 'X' من المجموعة التي تتضمن
كلورين أو برومين أو إيودين أو مجموعة CF_3SO_3 (تراي فلات)، يتم تفاعله مع حمض

فينيل برونيك من الصيغة (III) حيث تمثل R واحدة أو أكثر من المجموعات التي تم اختيارها على حدة من ذرات هيدروجين، ومن الأفضل كلورين؛ أو CF_3 ؛ أو $CH=CH_2$ ؛ أو CN؛ أو CH_2OH ؛ أو NO_2 ؛ أو ميثيلين داي أوكسي؛ أو إيثيلين داي أوكسي؛ أو سيكلو ألكيل، أو فينيل؛ أو OR_1 أو $NHCOR_1$ حيث R_1 تم اختيارها من المجموعة التي تتضمن CF_3 وألكينيل وألكينيل وبتريل وفينيل؛ و SR_2 و SOR_2 و COR_2 حيث R_2 عبارة عن ألكيل.

تعد المركبات من الصيغة (II) والصيغة (III) متوفرة تجاريًا أو يمكن تحضيرها وفقًا للطرق المعروفة للأشخاص الماهرين.

ومن الأفضل، أن يتم إجراء التفاعل المعروف باسم تفاعل Suzuki أو تفاعل Miyaura-Suzuki، باستخدام 4- برومو- 3- فلورو- تولوين في كمركب من الصيغة (II) وحمض 3، 4- داي كلورو- فينيل برونيك كمركب من الصيغة (III).

كما يمكن إجراء التفاعل المذكور، الذي يعتمد على محفز البلاديوم، باستخدام إسترات ألكيل برونيك بدلا من أحماض برونيك.

على نحو مميز، يمكن استخدام أي محفز بلاديوم مثل تيتراكيس (تراي فينيل فوسفين) بلاديوم $[Pd(PPh)_3]$ ، أو بلاديوم على فحم القار المنشط المعروف أيضًا باسم البلاديوم على الكربون (Pd على C)، أو بلاديوم على ألومينا في صورة محفز.

ومن الأفضل أن يتم استخدام Pd على C حيث تعد أقل التكلفة وأسهل في معالجتها.

بشكل عام، يتم إجراء خطوة (1) في وجود مذيب عضوي.

تشتمل المذيبات العضوية التي يمكن استخدامها على نحو مفيد على إيثانول، والأسيتون،

والتيترا هيدرو فوران (THF)، وكحول الأيزوبروبيل، و-N-ميثيل بيروليدون (NMP)،
والدايوكسان وخلائط منها مع الماء.

يمكن استخدام توليفة من المذيبات العضوية.

يتم إجراء التفاعل على نحو مفيد عند درجة حرارة ارتجاع المذيب.

5 عندما يتم استخدام $Pd(PPh)_3$ ، يكون المذيب المفضل عبارة عن خليط من
دايوكسان/ماء بنسبة 2 : 1 بالحجم/الحجم، عندما يتم استخدام Pd/C، يكون المذيب
المفضل عبارة عن إيثانول.

من المفضل، يتم إجراء الخطوة (1) في وجود قاعدة.

تشتمل القواعد التي يمكن استخدامها على نحو مفيد على Na_2CO_3 و K_2CO_3 و K_3PO_4
10 و $NaOH$ و KOH و Cs_2CO_3 . تكون القاعدة المفضلة عبارة عن Na_2CO_3 .

يمكن إضافة المركبات الإضافية بشكل اختياري مثل تراي فينيل فوسفين ($P(Ph)_3$)، أو
بولي ميثيل هيدرو سيلوكسان (PMHS)، أو تيترا بيوتيل أمونيوم بروميد (TBAB)، أو
1، 4-داي أزابي سيكلو [2.2.2] أوكتان (DABCO)، أو NaI إلى وسط
التفاعل.

15 من الأفضل، أن يتم إجراء الخطوة (1) باستخدام زيادة مولارية ضئيلة من المركب (II)
نسبة إلى المركب (II).

تم وصف الظروف المفضلة لإجراء تفاعل الخطوة (1) كالتالي:

- المذيب: 20 حجم إيثانول؛

- القاعدة: 2 مكافآت Na_2CO_3 ؛

- المحفز: 13 % بالوزن / الوزن Pd على C 10 %؛

- درجة الحرارة: درجة حرارة الاختراع.

دائمًا ما يتم الحصول على مركب من الصيغة (IV) بناتج أعلى من 70 %، وبشكل

مفضل أعلى من 80 %.

ومن الأفضل أن يكون المركب من الصيغة (IV) عبارة عن 3، 4 - داي كلورو - 2 -

فلورو - 4 - ميثيل - باي فينيل.

في الخطوة الثانية (المشار إليها فيما بعد بالخطوة 2)، يتم تعريض مركب من الصيغة

(IV) للمعالجة بشق البروم لتكوين مركب من الصيغة (V) حيث تم تحديد X و R كما

هو مذكور أعلاه.

يمكن أن يكون المركب (IV) في صورة منتج خام أو يمكن أن يكون تمت بلورته بشكل

مسبق وفقاً للإجراءات القياسية.

يتم إجراء المعالجة بشق البروم على نحو مفيد باستخدام استخدام N-برومو

سوكسينيميد (NBS) في وجود مقدار حفزي من بيروكسيد بترويل $[\text{PhCOO}]_2$

وأستونيتريل كمذيب.

بشكل عام، يتم إجراء التفاعل عند درجة حرارة ارتجاع المذيب.

ومن الأفضل، أنه من أجل تقليل تكوين منتج معالج بالداي بروم إلى الحد الأدنى، يتم

إجراء الخطوة (2) باستخدام زيادة خفيفة من NBS، ومن الأفضل 1.05 مول مكافئ

لـ 1 مول مكافئ المركب (IV)، في وجود 0.04 من مكافئ PhCOOO_2 .
 بشكل عام، تم الحصول على المركب من الصيغة (V)، الذي يُفضل أن يكون 3، 4-
 داي كلورو- 2- فلورو- 4- برومو ميثيل- باي فينيل، بناتج أعلى من 85 % ومن
 الأفضل أن يكون أعلى من 90 %.

5 كما يمكن اختياريًا تنقية المركب من الصيغة (V) بواسطة البلورة وفقًا للإجراءات
 القياسية.

في الخطوة الثالثة (المشار إليها فيما بعد باسم الخطوة 3) يتم تحويل مركب من الصيغة
 (V) إلى مشتق نيتريل مناظر من الصيغة (VI) حيث تم تحديد X و R كما هو مذكور
 أعلاه.

10 يمكن استخدام سيانيد الصوديوم أو أملاح أخرى مناسبة.

يتم إجراء الخطوة (3) على نحو مفيد في مذيب عضوي مثل الإيثانول أو الأسيتونيتريل،
 ومن الأفضل الإيثانول.

من الأفضل أن تتراوح درجة الحرارة المستخدمة في الخطوة (3) من 20°م تقريبًا إلى
 60°م تقريبًا، والأكثر تفضيلًا أن تتراوح بين 40°م تقريبًا و 50°م تقريبًا.

15 ومن الأفضل، أن يتم إجراء الخطوة (3) باستخدام زيادة مولارية من سيانيد الصوديوم.
 يتم استخدام ما يتراوح بين 1.2 مول مكافئ و 1.0 مول مكافئ من سيانيد الصوديوم
 على نحو مفيد، ومن الأفضل 1.05 مول مكافئ إلى 1 مول مكافئ من المركب (V).

بشكل عام، يتم الحصول على المركب من الصيغة (VI)، الذي يُفضل أن يكون 3،

4- داي كلورو- 2- فلورو- 4- سيانو ميثيل- باي فينيل، والذي يكون بناتج أعلى من 50 % ومن الأفضل ما يتراوح بين 55 إلى 60 %.

يمكن أيضاً تنقية المركب المذكور اختياريًا بواسطة البلورة وفقاً للإجراءات القياسية، ويُفضل بواسطة التحول إلى ملاط في الإيثانول.

5 في الخطوة الرابعة (المشار إليها فيما بعد بالخطوة 4)، يتم تفاعل مركب من الصيغة (VI) مع 1,2 داي برومو إيثان لتكوين مركب من الصيغة (VII) حيث تم تحديد X و R كما هو مذكور أعلاه.

يتم إجراء الخطوة (4) في مذيب عضوي مثل الإيثانول أو الأسيتونيتريل أو خلائط منها مع الماء.

10 ومن الأفضل أن يتم تنفيذ خطوة المعالجة بالسيكلو بروبان المذكورة في صورة تفاعل حفز نقل الطور في وجود 30 % NaOH وتيترا بيوتيل أمونيوم كلوريد (TBAC) أو تيترا بيوتيل أمونيوم بروميد (TBAB).

ويُفضل أن يتم الحفاظ على درجة الحرارة في الخطوة (4) فيما بين 20 م° إلى 50 م°.

بشكل عام، يتم الحصول على المركب من الصيغة (VII)، الذي يُفضل أن يكون 1- (3، 4- داي كلورو- 2- فلورو [1، 1- باي فينيل]- 4- يل)- سيكلو بروبان 15 نيتريل، بناتج أعلى من 60 % ومن الأفضل ما يتراوح بين 65 إلى 70 %.

يمكن أيضاً تنقية المركب المذكور اختياريًا بواسطة البلورة وفقاً للإجراءات القياسية، ويُفضل باستخدام n-هيتان كمذيب بلورة.

في الخطوة الخامسة (المشار إليها فيما بعد بالخطوة 5)، يتم تحليل مركب من الصيغة (VII) مائياً للحصول على مركب من الصيغة (I) وفقاً للطرق المعروفة للشخص الماهر في هذا المجال.

ومن الأفضل أن يتم إجراء التحلل المائي في خليط من الميثانول والماء في وجود قاعدة قوية، ومن الأفضل KOH تحت درجة حرارة الارتجاع. 5

بشكل عام، يتم الحصول على مركب الصيغة (I)، والذي يُفضل أن يكون حمض 1- (3، 4- داي كلورو- 2- فلورو [1، 1- باي فينيل]- 4- يل)- سيكلو بروبان كربوكسيل، بناتج أعلى من 65%.

يمكن أن يتم غسل المركب من الصيغة (I) وترشيحه وعزله بواسطة أساليب مختلفة معروفة في المجال. 10

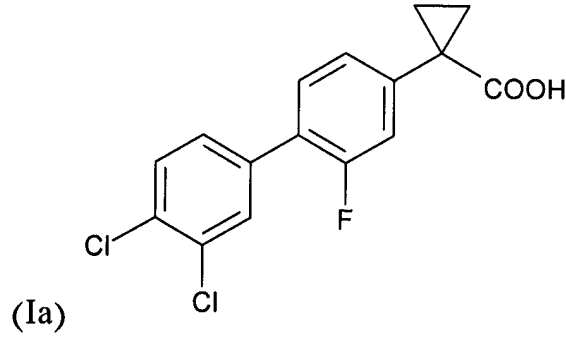
كما يمكن تنقية المركب المذكور بواسطة البلورة وفقاً للإجراءات القياسية ويتم الحصول عليها بدرجة نقاء كيميائي عالي، على سبيل المثال، أعلى من 95% دون إجراء التنقية النهائية بواسطة الكروماتوجراف.

ويُفضل على وجه التحديد إجراء البلورة بخليط من n-هيتان وكحول الأيزو بروبيل.

دائماً ما يكون الناتج الإجمالي للعملية 20% على الأقل، ومن الأفضل ما يعادل 25% أو أعلى من ذلك، والأكثر تفضيلاً أعلى من 30%. 15

في نموذج مفضل، يوفر الاختراع عملية خاصة بتحضير مركب من الصيغة (I) حيث X عبارة عن فلورين وR عبارة عن كلورين.

في النموذج الأكثر تفضيلاً، يوفر الاختراع عملية لتحضير حمض 1-(3، 4)-داي كلورو-2-فلورو [1، 1]-باي فينيل-4-يل-سيكلو بروبان كربوكسيل له الصيغة (Ia)



5 يمكن أيضاً تحويل المركب (I) الذي تم الحصول عليه إلى أملاح مقبولة صيدلانياً مناظرة وفقاً لأساليب مختلفة معروفة في المجال.

تتضمن الأملاح المقبولة صيدلانياً تلك التي يتم فيها تفاعل العامل الحمضي مع قاعدة مناسبة لتكوين على سبيل المثال أملاح الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والمغنسيوم والأمونيوم.

10 يمكن استخدام المركب من الصيغة (I) الذي تم الحصول عليه من خلال عملية الاختراع في تحضير تركيبات صيدلانية لمعالجة و / أو الوقاية من أمراض الضمور العصبي مثل مرض الزهايمر.

تشتمل التركيبات الصيدلانية المذكورة، ومن الأفضل الخاصة بالاستخدام عن طريق الفم، على مركب من الصيغة (I) واحد على الأقل في مزيج مع سواغات و / أو مواد ناقلية مقبولة صيدلانياً، على سبيل المثال تلك الموصوفة في Remington's

.Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A

تم توضيح الاختراع بمزيد من التفاصيل في الأمثلة التالية.

المثال رقم 1

تحضير 3، 4-داي كلورو -2-فلورو-4-ميثيل-باي فينيل

5 تتم إذابة 3-فلورو -4- برومو تولوين (50 جم، 0.265 مول) وحمض 3،4-داي كلورو فينيل برونيك (53 جم، 0.278 مول) في إيثانول (970 مل) وتتم إضافة كربونات الصوديوم (56.1 جم، 0.529 مول). تتم إضافة بلاديوم 10 % على فحم القار (6.6 جم)، ويتم ارتجاع الخليط لمدة 4 ساعات تحت جو من النيتروجين. يتم تبريد خليط التفاعل، وترشيحه وتركيزه، وتتم إضافة أيزو بروبيل أسيتات (250 مل)، ثم يتم تركيز المحلول مرة ثانية. تتم إذابة الوحدة البنائية في الأيزو بروبيل أسيتات (250 مل) و1 مولر صوديوم هيدروكسيد (250 مل). يتم فصل الطور العضوي، وغسله بالماء (125 مل)، ومعادلته بكلوريد الهيدروجين 3 مولر، وغسله بالمحلول الملحي (250 مل) وتركيزه.

15 تتم إضافة الوحدة البنائية مع أسيتونيتريل/ماء بنسبة 1/1 بالحجم/الحجم، (150 مل)، وتسخينه إلى 40°م ليذوب، ثم تبريده إلى درجة حرارة من 0°م إلى 5°م، وتقليبه لمدة ثلاثين دقيقة عند درجة الحرارة هذه.

يتبلور المركب 3، 4-داي كلورو -2-فلورو-4-ميثيل-باي فينيل كمسحوق، والذي يتم ترشيحه، وغسله باستخدام أسيتونيتريل/ماء بنسبة 1/1 بالحجم/الحجم، (25 مل)، وتجفيفه عند 40°م (56 جم، 86 % ناتج).

نقاء HPLC-UV (210 نانومتر): 95.0 %

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.73 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.14 (m, 2H);
2.36 (s, 3H)

المثال رقم 2

تحضير 3،4-داي كلورو-2-فلورو-4-برومو ميثيل-باي فينيل

5 تتم إذابة 3،4-داي كلورو-2-فلورو-4-ميثيل-باي فينيل (29 جم، 0.114 مول)، N-برومو سوكسينيميد (21.2 جم، 0.119 مول) ، بيروكسيد بترويل (1.4 جم، 0.004 مول) في أسيتونيتريل (190 مل).

10 ويتم ارتجاع الخليط لمدة 3 ساعات، ثم تبريده، وإضافته مع محلول من سولفات الصوديوم (2.2 جم) في الماء (54 مل)، وتقليبه لمدة ثلاثين دقيقة ثم تركه ليصل إلى حالة الاستقرار لفصل الأطوار.

يتم فصل الطور المائي السفلي واستخراجه باستخدام داي كلورو ميثان (29 مل). يتم تركيز الطور العلوي تحت الضغط الخوائي، وإضافته مع ماء (10 مل)، وداي كلورو ميثان (58 مل) وتقليبه. يتم فصل الأطوار العضوية ودجها وغسلها مرتين بالماء (29 مل)، وتركيزها تحت الضغط الخوائي.

15 يتم عزل المركب 3،4-داي كلورو-2-فلورو-4-برومو ميثيل-باي فينيل في صورة زيت برتقالي (35.7 جم، 94 % ناتج).

نقاء HPLC-UV (250 نانو متر): 77.1 %

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.87-7.12 (m, 6H); 4.76 (s, 2H)

المثال رقم 3

تحضير 3، 4-داي كلورو -2-فلورو-4-سيانو ميثيل-باي فينيل

5 تتم إذابة 3، 4-داي كلورو -2-فلورو -4-برومو ميثيل -باي فينيل (35.0 جم، 0.105 مول) و صوديوم سيانيد (5.4 جم، 0.110 مول) في خليط من الإيثانول (228 مل) وماء (25 مل)، ثم تسخينه إلى 50°م لمدة ثلاث ساعات.

يتم تركيز المحلول تحت الضغط الخوائي ويتم تعليق الوحدة البنائية في إيثانول/ماء بنسبة 1/1 بالحجم/الحجم، (35 مل)، وتبريده عند درجة حرارة تتراوح من 0°م إلى 5°م لمدة ثلاثين دقيقة.

10 يتم ترشيح المادة الصلبة التي تم الحصول عليها وتجفيفها عند 40°م تحت الضغط الخوائي. يتم تعليق المنتج الخام في الإيثانول (56 مل) عند درجة حرارة تتراوح من 20°م إلى 25°م لمدة ثلاثين دقيقة، وترشيحها وتجفيفها عند 40°م تحت الضغط الخوائي.

يتم الحصول على مركب 3، 4-داي كلورو -2-فلورو -4-سيانو ميثيل -باي فينيل في صورة مسحوق ذا لون بني خفيف (16.8 جم، 57% ناتج).

نقاء HPLC-UV (250 نانو متر): 92.3%

15 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.78 (m, 2H); 7.60 (m, 2H); 7.34 (m, 2H); 4.14 (s, 1H)

المثال رقم 4

تحضير 1-3، 4-داي كلورو -2-فلورو [1,1-باي فينيل] -4-يل-

سيكلو بروبان نيتريل

تم تحميل 3، 4-داي كلورو -2-فلورو -4-سيانو ميثيل -باي فينيل (9.0 جم، 0.032 مول)، و1، 2-داي برومو ميثان (9.0 جم، 0.048 مول)، وتيترا بيوتيل أمونيوم كلوريد (1.2 جم، 0.043 مول)، وتولوين (60 مل) وماء (9 مل) في مفاعل.

5

يتم خفض صوديوم هيدروكسيد 30 % المائي (60 جم، 0.45 مول) لمدة ثلاثين دقيقة عند درجة حرارة تتراوح من 20 °م إلى 25 °م ويتم تقليب خليط التفاعل لمدة 6 ساعات.

يتم فصل الطور العضوي، وغسله بالتسلسل مع الماء (12 مل)، وكلوريد الهيدروجين 3 مولر المائي (36 مل) وأخيراً ماء (12 مل).

10

يتم تركيز المحلول، ثم تتم إضافة n-هيتان (18 مل) عند 80 °م.

يتم تبريد التفاعل ليصل إلى درجة حرارة تتراوح من 0 °م إلى 5 °م وتقليبه لمدة ثلاثين دقيقة.

تم ترشيح المنتج الذي تمت بلورته من المحلول، وغسله باستخدام n-هيتان (5 مل) وتجفيفه عند 40 °م تحت الضغط الخوائي.

15

يتم الحصول على 1-(3،4-داي كلورو -2-فلورو [1،1-باي فينيل] -4-يل) -سيكلو بروبان نيتريل في صورة مسحوق (6.4 جم، 65 % ناتج).

نقاء HPLC-UV (250 نانو متر): 98.2 %

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.78 (m, 2H); 7.60 (m, 2H); 7.30 (m, 2H);
1.84 (m, 2H); 1.63 (m, 2H).

المثال رقم 5

تحضير حمض 1-(3، 4-داي كلورو -2-فلورو [1,1-باي فينيل] -4-

5 (يل)- سيكلو بروبان كربوكسيل

تتم إذابة 1-(3، 4-داي كلورو -2-فلورو [1,1-باي فينيل] -4- (يل)-
سيكلو بروبان نيتريل (14.3 جم، 0.047 مول) في خليط من الميثانول (143 مل)
والماء (71.5 مل)، وتتم إضافة هيدروكسيد البوتاسيوم (35.1 جم، 0.563 مول)
بشكل جزئي، ويتم ارتجاع الخليط لمدة 48 ساعة.

10 يتم تبريد خليط التفاعل وسكبه في محلول من كلوريد الهيدروجين المائي 36 % (57 مل)
في الماء (57 مل) عند درجة حرارة تتراوح من 20°م إلى 25°م.

يتم تقليب المعلق وترشيحه؛ ثم يتم غسل المادة الصلبة بشكل متكرر باستخدام الماء
وتجفيفه عند 40°م تحت الضغط الخوائي. تتم إذابة المنتج الخام في ارتجاع 2-بروبانول
(178 مل)، وتتم إضافة المحلول باستخدام كربون منشط (0.3 جم)، وتقليبه عند
15 الارتجاع وترشيحه، وتركيزه وإضافته مع n-هيبتان (116 مل).

يتم تبريد المحلول الساخن ليصل إلى درجة حرارة تتراوح من 0°م إلى 5°م وترشيح المادة
الصلبة الذي تمت بلورته، وغسله باستخدام 2-بروبانول وتجفيفه عند 40°م تحت
الضغط الخوائي.

يتم الحصول على حمض 1-(3، 4-داي كلورو -2-فلورو [1,1-باي فينيل] -

4- (يل) - سيكلو بروبان كربوكسيل في صورة مسحوق أبيض (10.3 جم، 68% ناتج).

نقاء HPLC-UV (255 نانومتر): 99.8%

^1H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 12.51 (bs, 1H); 7.78 (m, 2H); 7.54

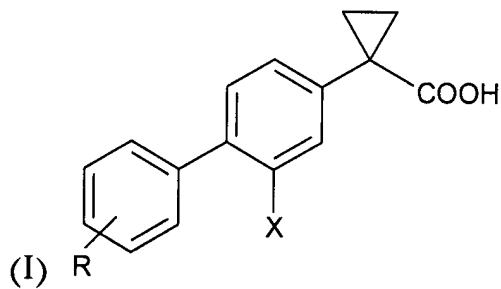
(m, 2H); 7.30 (m, 2H); 1.48 (m, 2H); 1.22 (m, 2H). 5

MS (ESI, 40 V): 323 (M⁻); 279.

معدل الذوبان: يتراوح من 199 م إلى 200 م.

عناصر الحماية المعدلة

1- عملية لتحضير مركب من الصيغة العامة (I)

1
2

3

حيث X عبارة عن الفلورين؛

4

5

وتمثل R ذرة هالوجين واحدة أو أكثر.

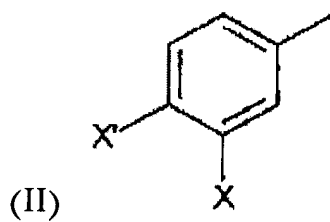
6

7

وتتضمن العملية المذكورة الخطوات التالية:

8

(1) تفاعل مركب من الصيغة (II)



9

10

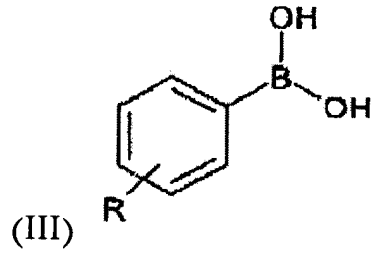
11

حيث تم تحديد X كما هو مذكور أعلاه وتم اختيار X من مجموعة تتضمن كلورين

أو برومين أو إيودين أو مجموعة تراي فلات (CF_3SO_3) مع مركب من الصيغة (III)

12

13

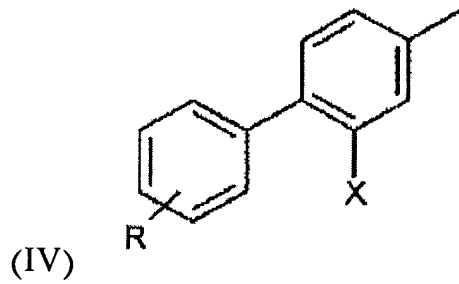


حيث تم تحديد R كما هو مذكور أعلاه لتكوين مركب من الصيغة (IV)؛

14

15

16

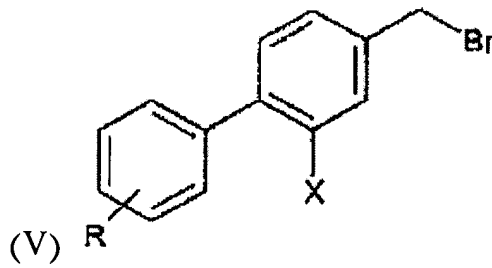


(2) وتعرض مركب من الصيغة (IV) للمعالجة بشق البروم لتكوين مركب من

17

18

الصيغة (V)؛

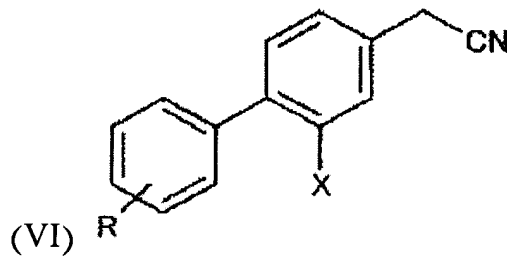


19

20

(3) وتحويل مركب من الصيغة (V) إلى مشتق نيتريل مناظر من الصيغة (VI)؛

21

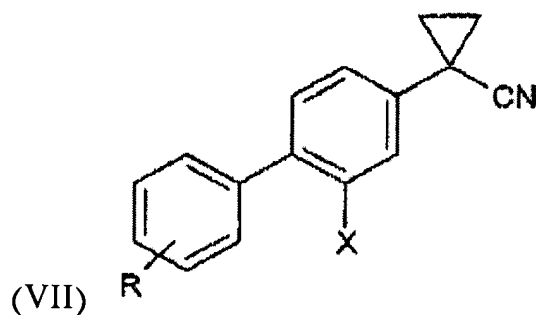


(4) وتفاعل مركب من الصيغة (VI) مع 1، 2- داي برومو إيثان لتكوين مركب

من الصيغة (VII)؛

22

23



(5) وإجراء تحليل مائي لمركب من الصيغة (VII) للحصول على مركب من الصيغة (I).

2- العملية وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، حيث تتضمن أيضاً خطوات عزل وبلورة المركب من الصيغة (I).

3- العملية وفقاً لعنصر الحماية رقم 2، حيث يتم إجراء عملية البلورة باستخدام خليط من n-هيبتان وكحول الأيزوبروبيل.

4- العملية وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية بدءاً من رقم 1 إلى رقم 3، حيث يتم إجراء الخطوة (1) في وجود محفز البلاديوم الذي تم اختياره من المجموعة التي تتضمن تيتراكيس (تراي فينيل فوسفين) بلاديوم، وبلاديوم على فحم القار المنشط، أو بلاديوم على ألومينا.

5- العملية وفقاً لعنصر الحماية رقم 4، حيث محفز البلاديوم عبارة عن بلاديوم على فحم القار المنشط.

6- العملية وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة، حيث يتم إجراء الخطوة (2) باستخدام N-برومو سوكسينيميد في وجود مقدار حفزي من بيروكسيد بتزويل وأستونيتريل كمذيب.

7- العملية وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، حيث تكون ذرة الهالوجين عبارة عن كلورين.

8- العملية وفقاً لعنصر الحماية رقم 7، حيث يكون المركب من الصيغة (I) عبارة عن حمض 1-(3، 4-داي كلورو-2-فلورو [1، 1'-باي فينيل]-4-يل)-سيكلو بروبان كربوكسيل.

- 9- التركيبة وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية بدءاً من رقم 1 إلى رقم 8، حيث تتضمن أيضاً سيليكاً غير متبلورة. العملية وفقاً لعنصر الحماية رقم 8، حيث تتضمن الخطوات التالية:
- (1) تفاعل 4- برومو- 3- فلورو- تولوين مع حمض 3، 4- داي كلورو- فينيل برونيك لتكوين 3، 4- داي كلورو- 2- فلورو- 4- ميثيل- باي فينيل؛
- (2) وتعريض 3، 4- داي كلورو- 2- فلورو- 4- ميثيل- باي فينيل للمعالجة بشق البرومو لتكوين 3، 4- داي كلورو- 2- فلورو- 4- برومو ميثيل- باي فينيل؛
- (3) وتحويل 3، 4- داي كلورو- 2- فلورو- 4- برومو ميثيل- باي فينيل إلى 3، 4- داي كلورو- 2- فلورو- 4- سيانو ميثيل- باي فينيل المناظر؛
- (4) وتفاعل 3، 4- داي كلورو- 2- فلورو- 4- سيانو ميثيل- باي فينيل مع 1، 2- داي برومو إيثان لتكوين 1- (3، 4- داي كلورو- 2- فلورو [1,1]-باي فينيل [4- يل]- سيكلو بروبان نيتريل؛
- (5) وتحلل 1- (3، 4- داي كلورو- 2- فلورو [1,1]-باي فينيل [4- يل]- سيكلو بروبان نيتريل مائياً للحصول على حمض 1- (3، 4- داي كلورو- 2- فلورو [1,1]-باي فينيل [4- يل]- سيكلو بروبان كربوكسيل.
- 10- العملية الخاصة بتحضير تركيبة صيدلانية تتضمن خطوات التي تبدأ من (1) إلى (5) من عنصر الحماية رقم 1 وخطوة إضافية (6) تتضمن مزج واحد أو أكثر من السواغات المقبولة صيدلانياً.