



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33025 B1** (51) Cl. internationale : **C07C 231/18; C07C 233/58; C07C 237/20**
- (43) Date de publication : **01.02.2012**

-
- (21) N° Dépôt : **34052**
- (22) Date de Dépôt : **25.07.2011**
- (30) Données de Priorité : **29.01.2009 FR 0950552**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2010/051045 29.01.2010**
- (71) Demandeur(s) : **PIERRE FABRE MEDICAMENTS, 45, PLACE ABEL GANCE-92100 BOULOGNE-BILLANCOURT (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **NICOLAS, Marc ; HELLIER, Paul ; DIARD, Catherine ; SUBRA, Laurent**
- (74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

-
- (54) Titre : **PROCEDE POUR LA SYNTHÈSE DE (1S,2R)-MILNACIPRAN**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION PORTE SUR UN PROCÉDÉ POUR LA SYNTHÈSE D'UN SEL D'ADDITION D'ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE (1S,2R)-MILNACIPRAN COMPRENANT LES ÉTAPES SUCCESSIVES SUIVANTES : (A) LA RÉACTION DE PHÉNYLACÉTONITRILE ET DE (R)-ÉPICHLORHYDRINE EN PRÉSENCE D'UNE BASE CONTENANT UN MÉTAL ALCALIN, SUIVIE PAR UN TRAITEMENT BASIQUE PUIS PAR UN TRAITEMENT ACIDE AFIN D'OBTENIR UNE LACTONE; (B) LA RÉACTION DE LADITE LACTONE AVEC MNET₂, OÙ M REPRÉSENTE UN MÉTAL ALCALIN, OU AVEC NHET₂ EN PRÉSENCE D'UN COMPLEXE ACIDE DE LEWIS-AMINE, AFIN D'OBTENIR UN AMIDE-ALCOOL; (C) LA RÉACTION DUDIT AMIDE-ALCOOL AVEC DU CHLORURE DE THIONYLE AFIN D'OBTENIR UN AMIDE CHLORÉ; (D) LA RÉACTION DUDIT AMIDE CHLORÉ AVEC UN SEL DE PHTALIMIDE AFIN D'OBTENIR UN DÉRIVÉ DE PHTALIMIDE; (E) L'HYDROLYSE DU GROUPE PHTALIMIDE DUDIT DÉRIVÉ DE PHTALIMIDE AFIN D'OBTENIR DU (1S,2R)-MILNACIPRAN ET (F) LA SALIFICATION DU (1S,2R)-

MILNACIPRAN DANS UN SYSTÈME SOLVANT APPROPRIÉ EN PRÉSENCE D'UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE.

طريقة لتوليف (1S، 2R)- مناسيبران

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة من التوليف اللامتناظر لمركب (1S، 2R)- مناسيبران وكذا الوسيط الكلوريني في الشكل الرئيسي لإنانشيومر (1S، 2R) الرئوي.

طريقة لتوليف (2R، 1S)- ملناسيبران

33025
01 FEB 2012

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة من التوليف اللامتناظر لمركب (2R، 1S)-
ملناسيبران وكذا الوسيط الكلوريني في الشكل الرئيسي لإنانشيومر (2R، 1S)
الرئيسي. 15

إن الملناسيبران عبارة عن مضاد للكآبة يثبط إعادة التقاط سيروتونين- نورادرينالين
الموصى به في علاج الكآبة (FR 2 508 035). 15

تم وصف عدة طرق لتوليف المركب الراسيمي في المؤلفات:

(EP 0 377 381; EP 0 200 638; EP 1 757 597; EP 1 767 522 ;
EP 1 845 084; EP 1 770 084; Shuto S. et al., J. Med. Chem.
1995, 38, 2964-2968).

علاوة على ذلك، تم التوضيح أخيرا أن إنانشيومر (2R، 1S)- ملناسيبران أكثر
فعالية من المزيج الراسيمي المذكور في المؤلف أدناه:

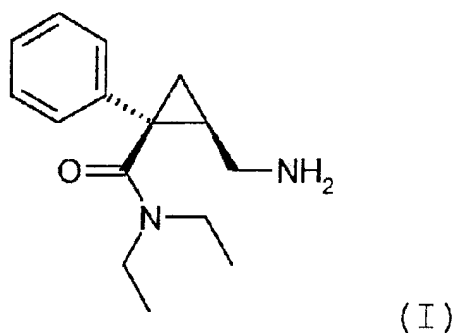
(Viazzo P. et al., Tetrahedron Lett. 1996, 37, 26, 4519-4522).

كانت أول طريقة للحصول على هذا الإنانشيومر في شكل مخصب هي فصل محلول
الإنانشيومرات من المزيج الراسيمي (Bonnaud B. et al. J. Chromatogr. 1985, 318, 398-403). مع هذا، لا تكون هذه الطريقة قليلة الكلفة بالنسبة
للصناعة بما أنه هناك فقدان على الأقل في نصف المنتج. تم عندئذ تطوير عمليات
التوليف ذات إنانشيو انتقائي لتحضير ميلناسيبران مخصب إنانشيوميريا، أنظر
المؤلفات أدناه:

(Doyle M. P. and Hu W. *Adv. Synth. Catal.* 2001, 343, 299-302 ; Roggen H. et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 17, 2834-2837 ; Shuto S. et al., *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 641-644 ; Wang X.-Q. et al., *Chinese journal of Pharmaceuticals* 2004, 35, 259-260 ; WO 2005/118 564).

مع هذا، تستعمل معظم عمليات التوليف أزيد الصوديوم كمفاعل والذي يصعب استعماله صناعيا نظرا لسميته وعدم استقراره مما يؤدي إلى الانفجار. بالتالي لا تزال الحاجة ملحة لطرق جديدة لتوليف (2R، 1S)- ملناسيبران التي تكون أكثر أمنا وأكثر اقتصادا وأكثر فعالية.

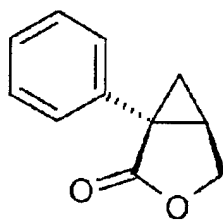
بالتالي، يكون الهدف الرئيسي للاختراع الحالي طريقة لتوليف ملح إضافة الحمض المقبول دوائيا من (2R، 1S)- ملناسيبران ذي الصيغة (I) التالية:



15

وتتضمن المراحل المتتالية:

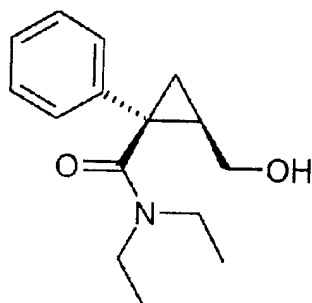
(أ) مفاعلة فنييل أسيتونتريل و (I)- إيكلورور هيديرين في وجود قاعدة تتضمن معدن قلوي متبوعا بمعالجة قاعدية ثم أخرى حمضية قصد الحصول على لاكتون من الصيغة (II) التالية:



(II)

5

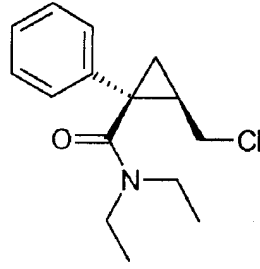
(ب) مفاعلة اللاكتون (II) المحصل عليه أعلاه في المرحلة (أ) مع $MNEt_2$ ، حيث M عبارة عن معدن قلوي، أو مع $NHET_2$ في وجود معقد لويس حمض-أمين حيث يختار الأمين من بين ثنائي إيثيلامين، ثلاثي إيثيلامين، ثنائي أيزوبروبيل إيثيلامين، N,N -ثنائي إيثانيلين، N,N -ثنائي ميثيل بنزيلامين، N -مethyl بيبيريدين، N -مethyl مورفولين، N ، N' -ثنائي ميثيل بيبيرازين وتترامين سداسي ميثيلين قصد الحصول على كحول أميد ذي الصيغة (III) التالية:



(III)

15

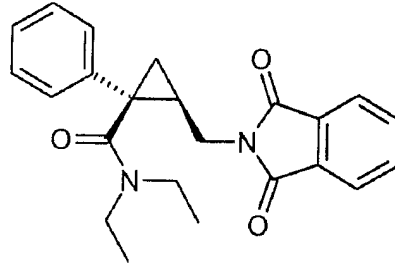
(ت) مفاعلة كحول أميد ذي الصيغة (III) من المرحلة (ب) السابقة مع كلوريد تيونيل قصد الحصول على أميد كلوريني من الصيغة (IV) التالية:



(IV)

5

(ث) مفاعلة أميد كلوريني من الصيغة (IV) من المرحلة (ت) السابقة مع ملح فتاليميد كملح البوتاسيوم قصد الحصول على مشتق فتاليميد من الصيغة (V) التالية:



(V)

10

(ج) حلمهة مجموعة فتاليميد من مشتق فتاليميد الصيغة (V) المحصل عليه في المرحلة السابقة قصد الحصول على (2R، 1S)- ملناسيبران، و

(و) تمليح (2R، 1S)- ملناسيبران المحصل عيه في المرحلة السابقة في نظام ملائم من المذيبات في وجود حمض مقبول دوائيا.

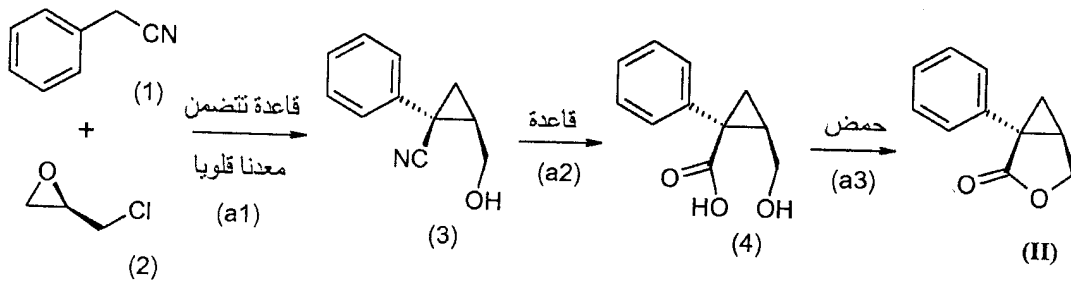
في الاختراع الحالي، تشير العبارة "مقبول دوائيا" إلى كل ما هو مفيد في تحضير تركيبية دوائية آمنة عموما، لا سمية وليست غير مرغوبة حيويًا أو غير ذلك، والتي تكون مقبولة للاستعمال البيطري والاستعمال الدوائي البشري كذلك.

تشير العبارة "ملح إضافة الحمض المقبول دوائيا" إلى مركب يشير في الاختراع الحالي إلى أملاح مقبولة دوائيا كما جاء هنا، والتي يكون لها النشاط الصيدلي المرغوب والمحصل عليها بإضافة حمض مقبول دوائيا على المركب.

تشير العبارة "حمض مقبول دوائيا" إلى الأحماض غير العضوية مثل حمض هيدروكلوريك، حمض هيدروبروميك، حمض النتريك، حمض الفوسفوريك وما شابه¹ أو الأحماض العضوية مثل حمض الأسيتيك، حمض بنزويك، حمض كامفورسشولفونيك، حمض الستريك، حمض الفوماريك، حمض الغلوكوهبتونيك، حمض الغلوكونيك، حمض الغلوتاميك حمض هيدروكسي نافتويك، حمض 2-هيدروكسي إيثان- سولفونيك، حمض اللاكتيك، حمض المالبيك، حمض المالبيك، حمض الماندليك، حمض ميثان- سولفونيك، حمض الميكونيك، حمض 2- نافتالين- سولفونيك، حمض البروبيونيك، حمض الساليسيليك، حمض السوكسينيك، حمض التارتاريك، حمض p- تولوين- سولفونيك، حمض ثلاثي مثيل أسيتيك، حمض ثلاثي فليورو أسيتيك وما شابه. وبشكل مفضل يكون حمض هيدروكلوريك.

المرحلة (أ):

توافق هذه المرحلة سلسلة التفاعل التالية:



تشير الإشارة إلى "قاعدة تتضمن معدنا قلويا" حسب الاختراع إلى قاعدة من الصيغة RM، حيث:

M - عبارة عن معدن قلوي خاصة الصوديوم (Na)، البوتاسيوم (K) أو الليثيوم (Li)، و

R - عبارة عن ذرة الهيدروجين، ألكيل (مثل بوتيل أو هكسيل)، ألكوكسي (مثل 10 ثالث تيوبوتيلوكسي) أو مجموعة NR¹₂ مع R1 عبارة عن ذرة الهيدروجين، ألكيل (مثل أيزوبروبيل) أو مجموعة Si(CH₃)₃.

يشير "ألكيل" حسب الاختراع، إلى سلسلة هيدروكربون متفرعة أو مستقيمة تتضمن من 1 إلى 6 ذرات كربون. على وجه الخصوص سيكون عبارة عن مجموعة بوتيل، هكسيل أو أيزوبروبيل.

يشير "ألكوكسي" حسب الاختراع، إلى مجموعة ألكيل كما جاء أعلاه مرتبطة بما بقي من الجزيء عبر ذرة الأكسجين. خاصة سيكون عبارة عن مجموعة ثالثي تيوبوتيلوكسي.

سيتم اتقاء القاعدة التي تتضمن المعدن القلوي على وجه الخصوص من بين NaH، NaNH₂، KHMDS أو LiHMDS، ليتيوم البوتيل، ليتيوم الهكسيل، LDA. وبشكل مفيد، ستكون القاعدة عبارة عن NaH أو NaNH₂ والأفضل NaNH₂.

مع المعالجة القاعدية المتتالية، من الممكن حلמה وظيفة النتريل للمركب (3) إلى حمض كربوكسيلي قصد الحصول على المركب (4). يكون هيدروكسيد المعدن القلوي ملائم بشكل خاص لهذه المعالجة مثل NaOH أو KOH وخاصة NaOH.

علاوة على ذلك، مع المعالجة الحمضية من الممكن تحليق مستق حمض هيدروكسيل (4) إلى لاكتون (II). يكون الحمض الملائم لهذه المعالجة على وجه الخصوص عبارة عن حمض هيدروكلوريك خاصة في محلول مائي مثلاً بنسبة 25%.

سيتم إجراء المراحل (a1)، (a2) و (a3) بشكل مفيد في نفس المفاعل دون عزل المنتجات الوسيطة (3) و (4) (طريقة موصوفة كطريقة في الوعاء). تحت هذه الشروط سيتم استعمال نفس المذيب بشكل مفيد للمراحل الثلاث ومن الأفضل أن يكون عبارة عن تولوين، القاعدة وحمض المراحل (a2) و (a3) التي تدخل بشكل مفيد على شكل محلول مائي.

10

المرحلة (ب)

تشير العبارة "معدن قلوي" إلى الصوديوم، البوتاسيوم والليثيوم على وجه الخصوص.

يمكن الحصول على $MNEt_2$ بمفاعلة $NHEt_2$ مع ألكوكسيد المعدن القلوي. سيتكون $MNEt_2$ حينئذ موضعياً أي بإضافة مفاعلين $NHEt_2$ وألكوكسيد المعدن القلوي في وسط التفاعل الذي يتضمن اللاكتون.

تشير العبارة "ألكوكسيد المعدن القلوي" حسب الاختراع إلى مركب الصيغة $Alk-O-M$ حيث M عبارة عن معدن قلوي كما جاء أعلاه و Alk عبارة عن سلسلة هيدروكربون متفرعة أو خطية تتضمن 1 إلى 6 والأفضل 1 إلى 4 ذرات كربون. سيكون على وجه الخصوص عبارة عن $MeONa$ ، $MeOK$ ، $EtONa$ وكذلك $EtOK$.

حيث $M=Li$ ، يمكن تكوين $LiNEt_2$ بإضافة مشتق الليثيوم كليتيوم البوتيل على $LiNEt_2$. في هذه الحالة، يفضل تحضير $LiNEt_2$ قبل إدخاله في وسط التفاعل الذي يتضمن اللاكتون.

تشير العبارة "مشتق الليثيوم" حسب الاختراع على وجه الخصوص إلى مشتق من الصيغة $Alk'Li$ مع Alk' عبارة عن سلسلة هيدروكربون متفرعة أو خطية تتضمن 1 إلى 6 والأفضل 1 إلى 4 ذرات كربون. سيكون على وجه الخصوص عبارة عن ليتيوم البوتيل.

تشير العبارة "حمض لويس" حسب الاختراع إلى كلية كيميائية قادرة على تكوين معقد مع ذرة الأكسجين لكربونيل $C=O$ من اللاكتون (II). مع هذا، يمكن تفعيل كربونيل اللاكتون وبالتالي يمكن تحفيز إضافة مركب نكلوفيلي (NHt_2) على كربونيل اللاكتون. يكون حمض اللويس خاصة عبارة عن $AlCl_3$.

بشكل مفضل، سيتم إجراء المرحلة في وجود ثنائي إيثيلامين ومعقد NHt_2 - $AlCl_3$.

يمكن إجراء هذه المرحلة في التولوين كالمذيب، بما في ذلك حالة استعمال NHt_2 في وجود حمض لويس بينما يتوقع حدوث تفاعل أسيلة فريدل كرافتس بين اللاكتون والتولوين في وجود حمض اللويس كحمض $AlCl_3$.

بشكل مفضل، ستتم هذه المرحلة في وجود NHt_2 و $AlCl_3$ كحمض لويس.

المرحلة ت

خلال مرحلة الكلورة، يتكون حمض هيدروكلوريك. من المهم نزع هذا المركب قبل المرحلة التالية. باستعمال مذيب مثل التولوين يمكن تسهيل نزعه بتركيز وسطك التفاعل. بالفعل، مع التولوين، من الممكن نزع حمض هيدروكلوريك بالتبخير المشترك بطريقة أسهل من المذيب مثل كلوريد الميثيلين نظراً لدرجة غليانه العالية.

المرحلة (ث)

ستتم هذه المرحلة بشكل مفيد بملح البوتاسيوم أو الفتاليميد. يمكن أن يتم التفاعل بشكل مفيد في التولوين كمذيب.

المرحلة (ج)

تتم المرحلة حلمهة مشتق الفتاليميد في الأمين الأولي بشكل مفيد مع الهيدرازين، ألكيلامين مثل المثيلامين أو هيدروكسي ألكيلامين مثل إيثانولامين.

يشير "ألكيلامين" حسب الاختراع الحالي إلى أمين من الصيغة $Alk''Li$ مع Alk'' عبارة عن سلسلة هيدروكربون متفرعة أو خطية تتضمن 1 إلى 6 والأفضل 1 إلى 4 ذرات كربون. سيكون على وجه الخصوص عبارة عن مثيلامين.

تشير العبارة "هيدروكسي ألكيلامين" حسب الاختراع إلى هيدروكسيل- أمين من الصيغة $HO-R_2-NH_2$ ويكون R_2 عبارة عن سلسلة هيدروكربون مشبعة، متفرعة أو خطية تتضمن 1 إلى 6 والأفضل 1 إلى 4 ذرات كربون. سيكون على وجه الخصوص عبارة عن إيثانولامين.

بشكل مفضل، تتم هذه المرحلة في وجود إيثانولامين.

تتم هذه المرحلة بشكل مفيد في التولوين. مع هذا، يمكن إضافة كل من الهيدرازين والألكيلامين أو هيدروكسي ألكيلامين على شكل محلول مائي.

المرحلة (ح):

في هذه المرحلة، من الممكن تمليح (1S، 2R)- ميلناسبران المحصل عليه في المرحلة السابقة وفي نفس الوقت تصفية وعزل ملح إضافة حمض (1S، 2R)- ميلناسبران بالبلورة ثم الترشيح.

بشكل مفضل، ستتم هذه المرحلة في وجود حمض هيدروكلوريك قصد تكوين هيدروكلوريد (1S، 2R)- ميلناسبران.

بشكل مفيد، تتضمن المذيبات المستعملة للتمليح التولوين، والأفضل مزيج من التولوين، أسيتات أيزوبروبيل وأيزوبروبانول.

بشكل مفيد، سيكون للمزيج التركيبية التالية، نسبيا بالنسبة للحجم الكلي من المذيبات:

– 0 إلى 50 % والأفضل من 30 إلى 40 % حجما من التولوين،

15 5 إلى 25 % والأفضل من 10 إلى 20 % حجما من أيزوبروبانول.

على وجه الخصوص، ستتم المراحل (أ) إلى (ج) في وسط التفاعل وتتضمن نفس المذيب ولا أحد غيره مثل التولوين.

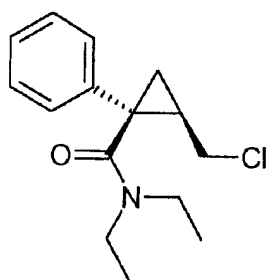
بالفعل، باستعمال نفس المذيب ولا أحد غيره في كل المراحل (ما عدا مرحلة التمليح) من الممكن تبسيط إجراء تحضير المركب لتخفيض كلفته بما أن المذيب لا يقتضي تغييره في كل مرحلة. تحت هذه الشروط، لا يكون من الضروري عزل وسائط التفاعل حتى وإن تمت مراحل الاستخراج قصد تحسين بعض الشوائب التي قد تكون مزعجة للتقدم الخاص بالمراحل التالية.

بالتالي اكتشف المخترعون أنه يمكن إجراء سلسلة التفاعل ككل مع نفس المذيب في المراحل (أ) إلى (ج) والأفضل مع التولوين.

تحتوي هذه الشروط، سيكون من المفيد عدم عزل أي من منتجات وسيطة محصل عليها في المراحل (أ) إلى (ث) من وسط التفاعل. سيفهم حينئذ أن المنتجات الوسيطة المحصل عليها ستكون دائماً في المحلول في وسط التفاعل والأفضل في التولوين ولن يتم عزله في شكل جاف أو جاف في معظمه. يمكن إجراء مراحل من أجل تركيز وسط التفاعل في مراحل الاستخلاص التالية، لكن سيكون من المفيد عدم تجفيف تبخير وسط التفاعل خاصة لأسباب الكلفة والملاءمة. يكون لذلك فائدة تتمثل في تفادي خسائر المنتج الإضافية خلال مراحل تصفية الوسيط.

بالتالي، مع مثل هذه الطريقة، من الممكن الحصول على (2R, 1S)- ميلناسبران مع فائض إنانشيوميري (ee) على الأقل 95% والأفضل على الأقل 98% مع مردود أكبر من 40% والأفضل أكبر من 45% نسبياً (R)- إبيكلور هيديرين مستعمل كمنتج الانطلاق.

يكون هدف الاختراع الحالي كذلك مركب الصيغة (IV) في شكل (2R, 1S) إنانشيوميري:



(IV),

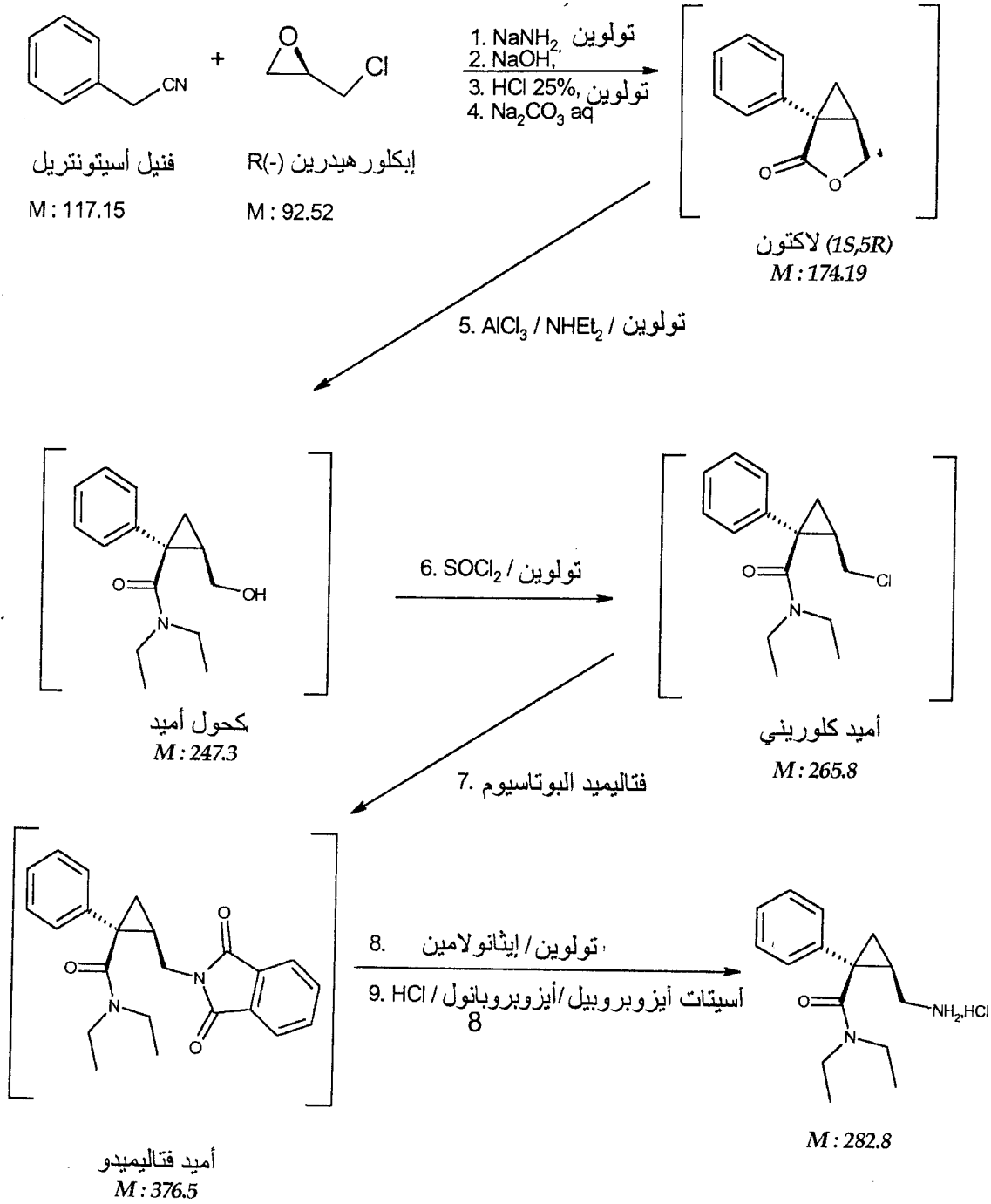
على وجه الخصوص، كوسيط التوليف.

يتم للحصول على هذا المركب بشكل مفيد مع فائض إنانشيوميري (ee) أكبر من 90% والأفضل أكبر من 95% والأفضل أكبر من 98%.

سيفهم الاختراع الحالي بشكل أوفى على ضوء الأمثلة غير الحصرية التالية.

الأمثلة:

يتم توليف هيدروكلوريد (2R، 1S)- ميلناسبران على أساس 41 كغ من المنتج النهائي حسب المخطط والإجراء العملي التاليين.




المرحلة 1 إلى 4:

تم تعليق 28 كغ من أميد الصوديوم (682 مول) في 400 ل من التولوين وتحت التحريك القوي، تم سكب 85.5 كغ من الفنيل أسيتونتريل (729.5 مول) مخففة في 10 ل من التولوين عند حرارة من 0 إلى 5°م. حرك وسط التفاعل على الأقل لمدة 1 ساعة عند 10°م. أضيفت 27 كغ من إبيكلور هيدرين طباقى (292 مول) في محلول في 20 ل من التولوين بينما بقيت الحرارة عند 10°م. عند نهاية السكب، حرك الوسط على الأقل لمدة 2 سا. تمت الإماهة بسكب وسط التفاعل على محلول مائي 240 ل بينما بقيت الحرارة بين 5 و 40°م. بعد تركيز المحلول المحصل عليه، أضيفت 115 كغ من الصودا 30 % وسخن الوسط عند 95°م قصد السماح بحصول إماهة وظائف النتريل. يغسل الوسط مرتين بـ 190 ل من التولوين. نزعت أطوار المذيب وأعيد الطور المائي بعد إضافة 270 ل من التولوين المحمض بـ 25 % من محلول حمض هيدروكلوريك إلى PH بين 1 و 2. يسخن الوسط عند 60°م على الأقل لمدة 3 سا. بعد الصب، غسلت طبقة التولوين التي تتضمن التولوين بـ 140 ل من الماء المعدل بـ 10 % من كربونات الصوديوم إلى PH بين 8 و 9 وغسل مرة أخرى بـ 140 ل من الماء. ركز طور التولوين المحصل عليه إلى حجم 120 ل يتضهن 38 كغ من اللاكتون (218 مول).

المرحلة 5:

تم تعليق 34 كغ من كلوريد الألمونيوم (255 مول) في 240 ل من التولوين ثم أضيفت 38.3 كغ نم ثنائي إثيلامين (523.5 مول) بينما تبقى الحرارة بين 15 و 30°م. يسكب اللاكتون المركز (38 كغ) على الوسط عند 25°م. يحرك وسط التفاعل على الأقل لمدة 1 سا و 30 دقيقة. تمت ملاحظة تكون راسب.

تمت إمامة وسط التفاعل بـ 345 ل من الماء ثم رشح بعد إضافة مضاف الترشيح.
بعد الصب، غسل الطور العضوي مرتين بـ 235 ل و 175 ل من الماء ثم ركز إلى
غاية الحصول على تركيز كحول أميد 110 ل.

المرحلة 6:

سكب 24.7 كغ من كلوريد تيونيل (207 مول) على المركز في غضون 1 سا عند
25°م تحت التحريك القوي. يركز وسط التفاعل خوائيا بتحديد الحرارة عند 50°م.
تكرر عملية التركيز بعد إضافة 62 ل من التولوين مرتين قصد الحصول على
مركز أميد كلوريني.

المرحلة 7:

سكب أميد كلوريني المركز المحصل عليه في المرحلة السابقة على معلق من
فتاليميد البوتاسيوم (51.9 كغ من فتاليميد البوتاسيوم (280 مول) في 155 ل من
التولوين) وسخن الوسط عند 85°م على الأقل لمدة 3 ساعات. برد وسط التفاعل
عند 45°م غسل مرتين بـ 130 ل من الماء. بعد الصب، يتضمن كور التولوين
حوالي 74 كغ من فتاليميدو- أميد (196.5 مول).

المرحلة 8:

أدخلت 92.4 كغ من الإيثانولامين (1513 مول) فغي محلول تولوين فتاليميدو-أميد
تحت التحريك الشديد؛ يسخن الوسط عند 82.5°م لمدة 2 سا. بعد التبريد وإضافة

247 ل من التولوين، غسل وسط التفاعل بـ 225 ل من محلول الأجاج المائي 20% NaCl. بعد استخلاصين مضادين اثنين من الطور المائي مع 52 ل من التولوين، جمعت أطوار التولوين وغسلت مرتين بـ 225 ل من محلول أجاج 20 % NaCl. بعد الصب، أضيفت 185 ل من الماء على طور التولوين وحمض الوسط إلى PH بين 2 و3 بحمض هيدروكلوريك M25. بعد الصب، استخلص الطور العضوي مرة أخرى بـ 74 ل من الماء. نزع الطور العضوي. استخلصت الأطوار المجمعة مرتين بـ 370 و150 ل من التولوين بعد العودة إلى PH قاعدي بين 12 و13 مع محلول الصودا المائي 20%. غسلت الأطوار العضوية المجمعة بـ 80 ل من الماء ثم ركزت.

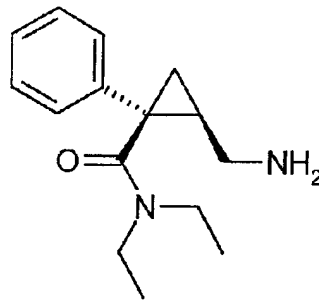
المرحلة 9:

على التولوين المركز، أضيفت 283 ل من أسيتات أيزوبروبيل و48.4 ل من أيزوبروبانول. سكب محلول N5 حمض هيدروكلوريك في أيزوبروبانول على المحلول العضوي إلى PH بين 3 و4 (حوالي 30 ل من المحلول) عند 30°م. أثناء إدخال محلول حمضي، يترسب الهيدروكلوريد ويبرد الوسط عند 10°م وتبقى كذلك لمدة 2 سا على الأقل عند هذه الحرارة. يرشح المعلق، يغسل 3 مرات بـ 56 ل من أسيتات أيزوبروبيل. يجفف المنتج خوائيا عند 70°م. تم الحصول على 41 كغ من هيدروكلوريد (1S، 2R)- ميلناسبران آيس مردود 49.6 % بالنسبة للإبيكلوهيدرين الطباقي.

عناصر الحماية

5

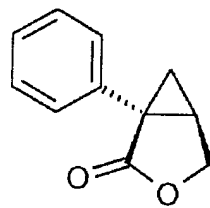
1- طريقة لتوليف ملح إضافة الحمض المقبول دوائيا من (1S، 2R)-
ملناسبيران ذي الصيغة (I) التالية:



(I)

وتتضمن المراحل المتتالية:

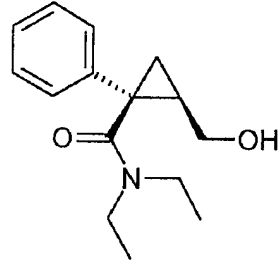
(أ) مفاعلة فنيل أسيتونتريل و(R)- إيكلوور هيديرين في وجود قاعدة تتضمن معدن قلوي متبوعا بمعالجة قاعدية ثم أخرى حمضية قصد الحصول على لاكتون من الصيغة (II) التالية:



(II)

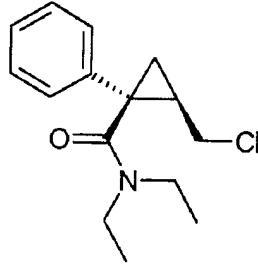
(ب) مفاعلة اللاكتون (II) المحصل عليه أعلاه في المرحلة (أ) مع $MNEt_2$ ، حيث M عبارة عن معدن قلوي، أو مع $NHET_2$ في وجود معقد لويس حمض- أمين حيثق يختار الأمين من بين ثنائي إيثيلامين، ثلاثي إيثيلامين، ثنائي أيزوبروبيل إيثيلامين، N,N -ثنائي إيثانيلين، N,N -ثنائي مثيل بنزيلامين، N -مثيل بيبيريدين، N -مثيل مورفولين، N ، N' -ثنائي مثيل

5 بيبيرازين وتترامين سداسي مثيلين قصد الحصول على كحول أميد ذي الصيغة (III) التالية:



(III)

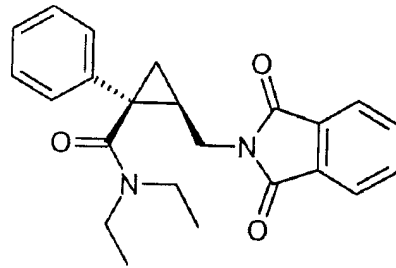
(ت) مفاعلة كحول أميد ذي الصيغة (III) من المرحلة (ب) السابقة مع كلوريد تيونيل قصد الحصول على أميد كلوريني من الصيغة (IV) التالية:



(IV)

10

(ث) مفاعلة أميد كلوريني من الصيغة (IV) من المرحلة (ت) السابقة مع ملح فتاليميد كملح البوتاسيوم قصد الحصول على مشتق فتاليميد من الصيغة (V) التالية:



(V)

(ج) حلمهة مجموعة فتاليميد من مشتق فتاليميد الصيغة (V) المحصل عليه في المرحلة السابقة قصد الحصول على (2R, 1S)-ملناسيبران، و

(و ح) تمليح (1S، 2R)- ملناسبيران المحصل عيه في المرحلة السابقة في نظام ملائم من المذيبات في وجود حمض مقبول دوائيا.

2- طريقة حسب عنصر الحماية 1 حيث أن يمكن إجراء المراحل (أ) إلى (ج) في وسط تفاعل يتضمن مذيب واحد ووحيد.

10

3- طريقة حسب عنصر الحماية 2 حيث يكون المذيب عبارة عن التولوين.

4- طريقة حسب أي من عناصر الحماية 1 و 2 حيث لا يتم عزل أي من المنتجات الوسيطة المحصل عليها في المراحل (أ) إلى (ث) والأفضل (أ) إلى 15 (ج) من وسط التفاعل.

5- طريقة حسب أي من عناصر الحماية 1 إلى 4 حيث تتم المرحلة (ب) في وجود NH_2Et و AlCl_3 كحمض لويس.

6- طريقة حسب أي من عناصر الحماية 1 إلى 5 حيث تتم مرحلة الإماهة (ج) بتفاعل مع الهيدرازين، الكيلامين مثل المثيلامين أو هيدروكسي الكيلامين مثل الإيثانولامين.

7- طريقة حسب أي من عناصر الحماية 1 إلى 6 حيث تتم مرحلة تمليح (ح) في 25 وجود حمض هيدروكلوريك قصد تكوين هيدروكلوريد (1S، 2R)- ميلناسبيران.

8- طريقة حسب أي من عناصر الحماية 1 إلى 7 حيث تتم مرحلة الإماهة (ج) في نظام من المذيبات التي تتضمن التولوين.

9- طريقة حسب عنصر الحماية 8 حيث أنه يكون هذا النظام عبارة عن مزيج من التولوين، أسيتات أيزوبروبيل وأيزوبروبانول.

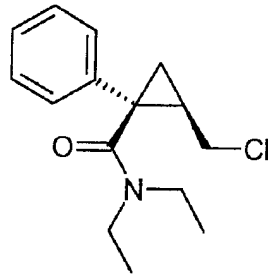
10- طريقة حسب عنصر الحماية 9 حيث سيكون للمزيج التركيبية التالية، نسبيا بالنسبة للحجم الكلي من المذيبات:

0 إلى 50 % والأفضل من 30 إلى 40 % حجما من التولوين،

– 40 إلى 90% والأفضل من 50 إلى 80 % حجما من أسيتات أيزوبروبيل، و

– 5 إلى 25 % والأفضل من 10 إلى 20 % حجما من أيزوبروبانول.

11- مركب الصيغة (IV) في شكل (2R، 1S) إنانشيوميري:



(IV),

15