



(12) FASCICULE DE BREVET

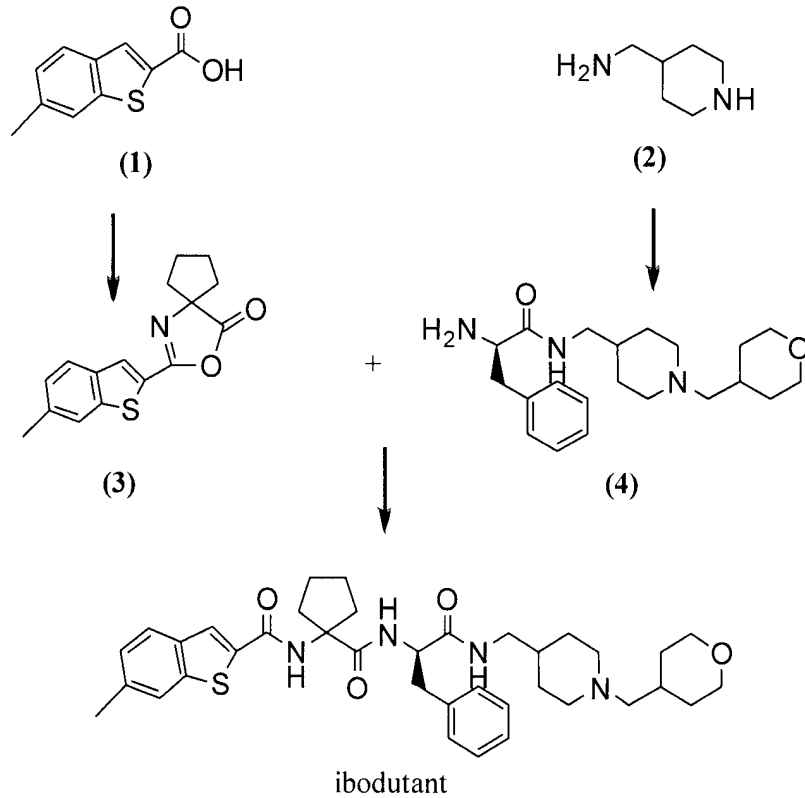
- (11) N° de publication : **MA 33375 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07D 409/12; A61K 38/05; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **01.06.2012**
-
- (21) N° Dépôt : **34472**
- (22) Date de Dépôt : **21.12.2011**
- (30) Données de Priorité : **21.05.2009 IT MI2009A000897**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2010/002884 11.05.2010**
- (71) Demandeur(s) : **MALESCI ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO S.P.A., Via Lungo l'Ema, 7 I-50012 Bagno A Rispoli (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **BONACCORSI, Fabrizio ; FEDI, Valentina ; GIANNOTTI, Danilo**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE L'IBODUTANT (MEN15596) ET INTERMÉDIAIRES APPARENTÉS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse du produit nommé ibodutant présenté sur la figure ci-jointe, constitué de peu d'étapes à haut rendement faisant intervenir des réactifs et des solvants présentant un faible impact sur l'environnement. Ledit procédé est caractérisé par le couplage de deux parties, à savoir les composés (3) et (4), l'un d'eux (3) étant synthétisé par couplage de l'acide 6-méthyl-2-benzo[b]thiophénecarboxylique (1) avec l'acide 1-amino-alpha-alpha-cyclopentanecarboxylique et cyclisation ultérieure avec l'oxazolone, tandis que l'autre, le composé (4), est obtenu à partir de fonctionnalisations hautement sélectives appropriées de la 4-aminométhylpipéridine (2).

طريقة لتحضير ضادة ايودوتانت (مين 15596) والمركبات الوسيطة المرتبطة به

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة مبتكرة لتوليف مركب الايودوتانت الموضح في الشكل ادناه, مؤلف من عدد صغير من خطوات ذات انتاج كبير تشمل كواشف كيماوية وذوابات ذات تاثير بيئي متدن, تتميز بالاقتران مع جزئين ومركبات (3) و(4), حيث

5 يتم توليف (3) عن طريق اقتران حامض 6-methyl-2-
 1-amino-alpha- hamض (1)benzo[b]thiophenecarboxylic
 alpha-cyclopentan carboxylic والتشكيل الحلقي اللاحق بواسطة
 الاوكزالون, بينما يتم الحصول على المركب الاخر(4) من توظيفات اختيارية كبيرة
 مناسبة من 4-aminomethylpiperidine (2)



طريقة لتحضير ضادة ايودوتانت (مين 15596) والمركبات الوسيطة المرتبطة به

الوصف الكامل

مجال الاختراع

يتعلق هذا الاختراع بطريقة مبتكرة لتوليف ضادة ايودوتانت (مين 15596), وهو مركب يمتلك نشاطا ضادا لمستقبل تاكيكينين ان كي 2 .

تبنى الطريقة المذكورة على توليفات فعالة بشكل كبير للعاملين الاولين 3 و 4 التي يتم اجراؤها بطرق وكواشف كيمائية مناسبة للانتاج على المستوى الصناعي. 5

وعلى وجه الخصوص, تشمل الطريقة استخدام 4-aminomethylpiperidine الذي يتم توظيفه بدرجة كبيرة من الاختيارية على الامين الاولي وحده عن طريق المعالجة بالاسيل او بالامين الثانوي وحده بواسطة معالجة اسيل عابرة ومعالجة قاعدية لاحقة في ظروف معالجة امينية تقليصية. تسمح هذه الاستراتيجيات بتقليص العدد الاجمالي للخطوات, بينما تم الابلاغ عن الحصول على مركبات وسيطة فائقة الجودة. علاوة على ذلك, تنتج الاجراءات المخبر عنها في هذه الوثيقة مركبات وسيطة ذات حصيلة اكبر وتزيد بالتالي من طريقة التوليف التي هي اقتصادية اكثر بصورة عامة من اولئك التي تم الاخبار عنها. 10

يشمل الاختراع ايضا طريقة بديلة للتوليف (1) عن طريق المعالجة بترع الهالوغين المائي لمشتق 3 كلورو المطابق في ظروف معالجة هيدروجينية تحفيزية محفزة بالبلاديوم. 15

التقنية الصناعية السابقة

6-methyl-benzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid [1-(2-phenyl-1(R)-{[1-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-carbamoyl}-ethylcarbamoyl)-cyclopentyl]-amide المعروف باسم "ايبوديوتانت" (مين 15596) هو مركب ذو نشاط ضاد لمستقبل تاكيكينين ان كي 2, يمكن لذلك استخدامه لتحضير مركبات صيدلانية لمعالجة اضطرابات تشمل تاكيكيتز وبشكل خاص نيوروكينين ا.

لذا تم الكشف عن المركب المذكور وبعض المركبات الوسيطة في البراءة WO03037916. بشكل خاص, يفصح المثال 139 عن توليفات المركب وفقا للشرح المذكور في المثال 117 الخاص بالبراءة المذكورة (المخطط البياني 1).

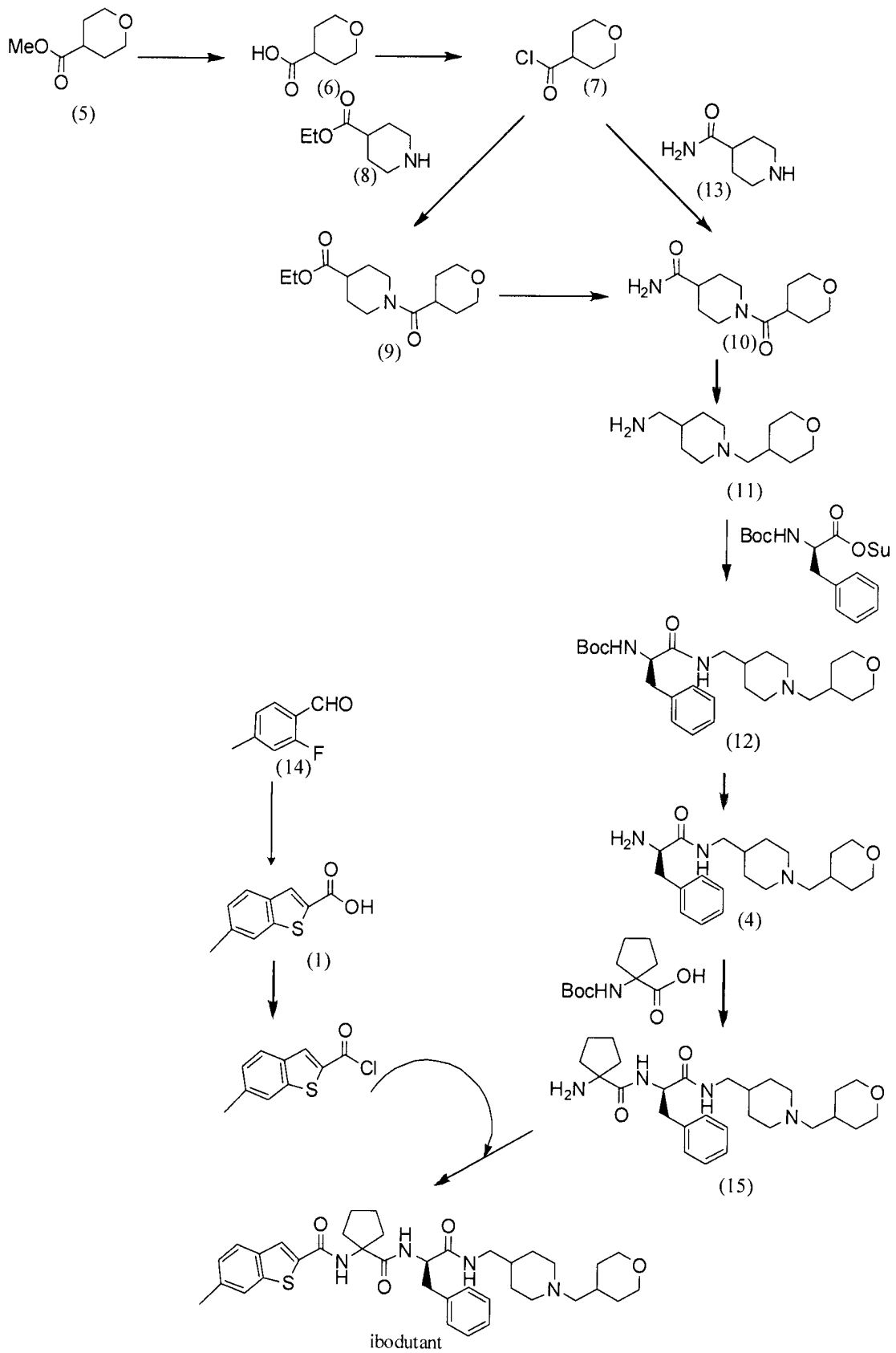
تحصل الوثيقة المذكورة على المركب النهائي بطرق معروفة للشخص الخبير في التقنية , اولا عن طريق الصاق Boc-cycloleucine بشكل متتابع مع المركب الوسيط 4, ومن ثم عدم وقاية بوك من التفاعل بالطرق المعتادة, وختاما معالجة المركب الوسيط بالاسيل 15 الناتج حتى هذا الحد بكلوريد الاسيل للمركب الوسيط 1. يتم الحصول في البراءة المذكورة على المركب الوسيط 2-(R)-amino-3-phenyl-N-[1-

(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-propionamide (4) بالطريقة التالية. يتم القيام بالتحليل المائي لمركب 4- tetrahydropyrancarboxylic acid methyl ester (5) الى 6 في ظروف قاعدية , ثم يتم تحويله الى كلوريد الاسيل المطابق 7 ومفاعله مع 4-carbethoxy-piperidine (8)

A

A handwritten mark or signature, possibly a stylized letter 'A' or a similar symbol, located in the bottom right corner of the page.

A



(Handwritten mark)

المخطط رقم 1

يعالج العضو المجاور بامونيا لانتاج الاميد الاولي 10. يظهر المركب الوسيط المذكور الفة تفاعل بارزة للماء, ولذلك من الصعب عزله عن طريق الاستخراج في ذوابة عضوية(انظر الى المرجع WO03037916 فقرة 30 صفحة 45, حيث تم الابلاغ عن 25 مستخرجا بكلوروفورم والمجلة الكيمياء الطبية عام 2007 -4793, 50, 4807 صفحة 4806 (توليفات المركب 45), حيث تم الابلاغ عن حصول 18 مستخرجا يحتوي على دي سي ام للحصول على ناتج بنسبة 70%). يتم تقليص وظيفتي الاميد الاثنتين الخاصتين به(الاولية والثلاثية) بشكل متزامن عن طريق المعالجة بالبورين(كاشف كيماوي غير مناسب للاستعمال الصناعي) في تيتراهايديرورفوران لانتاج الدياتامين المطابق. يفاعل الدياتامين الناتج حتى هذا الحد مع Boc-D-Phe-Osu وتتم وقاية العضو المجاور 12 عقب ذلك من التفاعل بطرق قياسية لانتاج 4. لذا يلزم ما لا يقل عن 7 خطوات للحصول مركب وسيط رئيس 4 بهذه الطريقة .

تشرح نفس البراءة ايضا بشكل عام, خاصة بالرجوع الى مركبات غير ايوديوتانت, الطرق التي تشمل استخدام بنيات الاوكزولون (البراءة WO03037916, pp. 14-15) المماثلة للمركب الوسيط 3 للاختراع الحالي(الشكل التوضيحي).

تم الابلاغ عن مزيد من توليفات المركب محط السؤال في الدراسة في المجلة الكيماوية الطبية 2007 4807-4793, 50, (المخطط رقم 1) الذي يشير كاختلاف فعلي عن التوليفات المذكورة في البراءة المذكورة اعلاه بانه يتم الحصول على جزء الامين 11 عن طريق مفاعلة كلوريد الاسيل 7 من حامض 4-

بوجود tetrahydropyrancarboxylic مباشرة بالايرونبيكوتاميد 13 بوجود الترايثلامين في ذوابة دي سي ام/دي ام اف, وبالتالي تقليص دياميد 10 بمادة LiAlH₄ في مادة تي اش اف. يقلص التعديل المذكور من 7 الى 6 عدد الخطوات المطلوبة للحصول 4, غير انه ما زال يشمل العديد من خطوات التوليف, يتم القيام ببعضها في ذوابات مثل دي ام اف الذي يشمل السمية ومشاكل تنظيم غير مقبولة في الانتاج على نطاق واسع ووجود كواشف كيميائية خطيرة بشكل خاص مثل LiAlH₄. وكما يعي الشخص الخبير, يشمل العلاج التقلصي بواسطة LiAlH₄ التشكيل كاثر جانبي الذي لا يمكن استثناءه لمركب المعالجة بترع القاعدية عند مستوى التقلص الجزئي للاميد الثلاثي الذي يلوث المركب الوسيط 11 من خلال وجود 4-aminomethylpiperidine. 10

بالنسبة لطرق الحصول على حامض 1-2-methyl-6-benzo[b]thiophenecarboxylic, تشير المجلة الكيميائية الطبية, 2007, 4793-4807 بحسب الطريقة العامة لواحد من التوليفات الممكنة تبدا بمركب methyl 2-fluoro-4-methylbenzaldehyde, للمعالجة بمركب methyl thioglycolate في ظروف قاعدية (Cs₂CO₃, DMSO) تختلف قليلا عن تلك المخير عنها في مطبوعات التقنية بحسب المرجع (J. R. Beck et al., J. Org. Chem. 1972, 37, 3224-3226, A. J. Bridges, Tetrahedron Lett.. 1992, 33, 7499-7502. تشرح اولى الدراسات اعلاه توليفات استرات حامض 2-2-nitro-benzonitriles من benzo[b]thiophenecarboxylic او 20

methyly thioglycolate, بالمعالجة بواسطة 2-nitrobenzaldehydes
 KOH في مادة دي ام اف و K_2CO_3 و methyl thioglycolate و DMF على
 التوالي بحصيلة متغيرة بشكل كبير بحسب مواد التخمر السفلية المستعملة. تبلغ الدراسة
 الثانية عن توليفات استرات حامض 2-benzo[b]thiophenecarboxylic
 methyl 2-fluoro-4-methylbenzaldehyde, بالمعالجة بواسطة 5
 thioglycolate بواسطة triethylamine و NaH في مادة دي ام اس او في
 درجات حرارة متغيرة بشكل متساو و تنتج بحسب المادة التخمرية السفلية المستعملة.
 بالرغم من الحصول على المركب الوسيط 1 بهذه الطريقة بحصيلة جيدة وجودة جيدة,
 فان الطريقة غير ثابتة في حالة الزمن الضئيل وتبدل درجة الحرارة او تغييرها بالترتيب
 10 حيث تضاف الكواشف الكيماوية , وتمنع هذه العناصر تطبيقها على نطاق واسع.

مرة اخرى , فيما يتعلق بتوليفات حامض 6-methyl-2-
 benzo[b]thiophenecarboxylic , تم الاخبار عن طرق توليف اخرى في
 مطبوعات التقنية, كطرق عامة للحصول على احماض 2-
 benzo[b]thiophenecarboxylic acids: (ا) بحسب المجلة الكيماوية الطبية
 1975, 12, 15
 889-891 and J. Heterocyclic Chem. 1983, 20, 55-59 , التي
 يتم وفقا لها على نحو مناسب مفاعلة benzaldehydes موظف مع الرودنين ومحلل
 بالماء في ظروف قاعدية مع احماض ميكروباتو سينميك التي يتم تحفيزها للتدوير الى
 benzo[b]thiophenes المطابق بمعالجة الاكسدة الحارة باليود في ذواية مناسبة ؛
 20 (ب) بحسب البراءة WO03106462 والمرجع Org. Proc. Res. Dev,

2- 296-303, 10, 2006, حيث يتم توظيف احماض
 benzo[b]thiophenecarboxylic بشكل مختلف القابلة للحصول عليها
 (بالمعالجة الكاربوكسيلية) من benzothiophenes التي يتم الحصول عليها من
 benzenethiols (تم توظيفها في الاماكن الوراثة والفوقية) عن طريق المعالجة
 بالالكيل بواسطة bromoacetaldehyde diethyl acetal والتدوير اللاحق
 5 مثلا بحامض الفوسفوريك المتعدد في التولين؛ هذه التوليفات غير مُرضية ايضا للاستعمال
 الصناعي.

مركبات 2-carboxy-benzo[b]thiophene hydrochloride في
 الوضع 3 معروفة في مطبوعات التقنية وتبدأ من احماض السنيك عن طريق الاكسدة
 10 بكلوريد الثيونيل بوجود كمات محفزة من القاعدة مثل البايريدين بحسب المرجع (J.
 Org. Chem. 1975, 40, 3037-3045 or DIMAP
 (WO95/15323).). لم يتم العثور على دراسات تتعلق بإمكانية معالجة هذه
 الاحماض الكاربوكسيلية (بهذا المفهوم او على شكل املاح) بترع الهالوجين المائي
 للتخلص من الكلورين؛ مع ذلك, فان تقليصات الاسترات او الاميدات التي غالبا ما
 15 تشمل بشكل خاص الظروف القاسية (غير مطبقة على نطاق واسع) معروفة مثل استعمال
 Ni Raney (على الاميدات والبراءة رقم WO9534551) ومحفز بلاديوم بلاك او
 ضغط هيدروجين كبير. مثلا, تم الابلاغ عن تقليص استرات حامض 3-chloro-2-
 benzo[b]thiophenecarboxylic في المرجع Helv. Chim. Acta,
 1994, 77, 100-110, عن طريق الهدرجة بواسطة بلاديوم/كربون بوجود قواعد
 20 مثل triethylamine او AcONa بحصيلة رديئة.

بناء على التقصيات في المطبوعات المتوفرة حتى الان, ما زالت توليفات المركب ايبوديوتانت تقدم مشاكل كبيرة. نتيجة لذلك , هناك حاجة ملموسة بقوة لتطوير طرق توليف ابتكارية مناسبة للاستعمال الصناعي.

5 ايجاز

عثر مقدم الطلب الان بشكل مثير للدهشة ابتكارا وطريقة فعالة اكبر لتوليف الايبوديوتانت الذي تم ايجازه في المخطط 2.

تقضي الطريقة المذكورة على عيوب ذكرت للتو بالنسبة لطرق التوليف المعروفة سابقا على النحو التالي :

10 (ا) تقلص العدد الكبير لخطوات التوليف: يتم الحصول على المركب الوسيط 4 بثلاث خطوات بدلا من 7 او 5, يتم اجراؤها بحاصل كبير وتنتج بالتالي ميزة جلية في اقتصاد طرق التوليف الكلية التي تؤدي الى الايبوديوتانت. يتم الحصول على المركب الوسيط 12 بحصيلة ما بين 80%-95% في مقابل حصيلة 45% المذكورة سابقا(انظر الى المجلة الكيماوية الطبية (2007, 50, 4793-4807). المركب الناتج حتى هذا الحد هو افضل نوعيا ايضا. 15

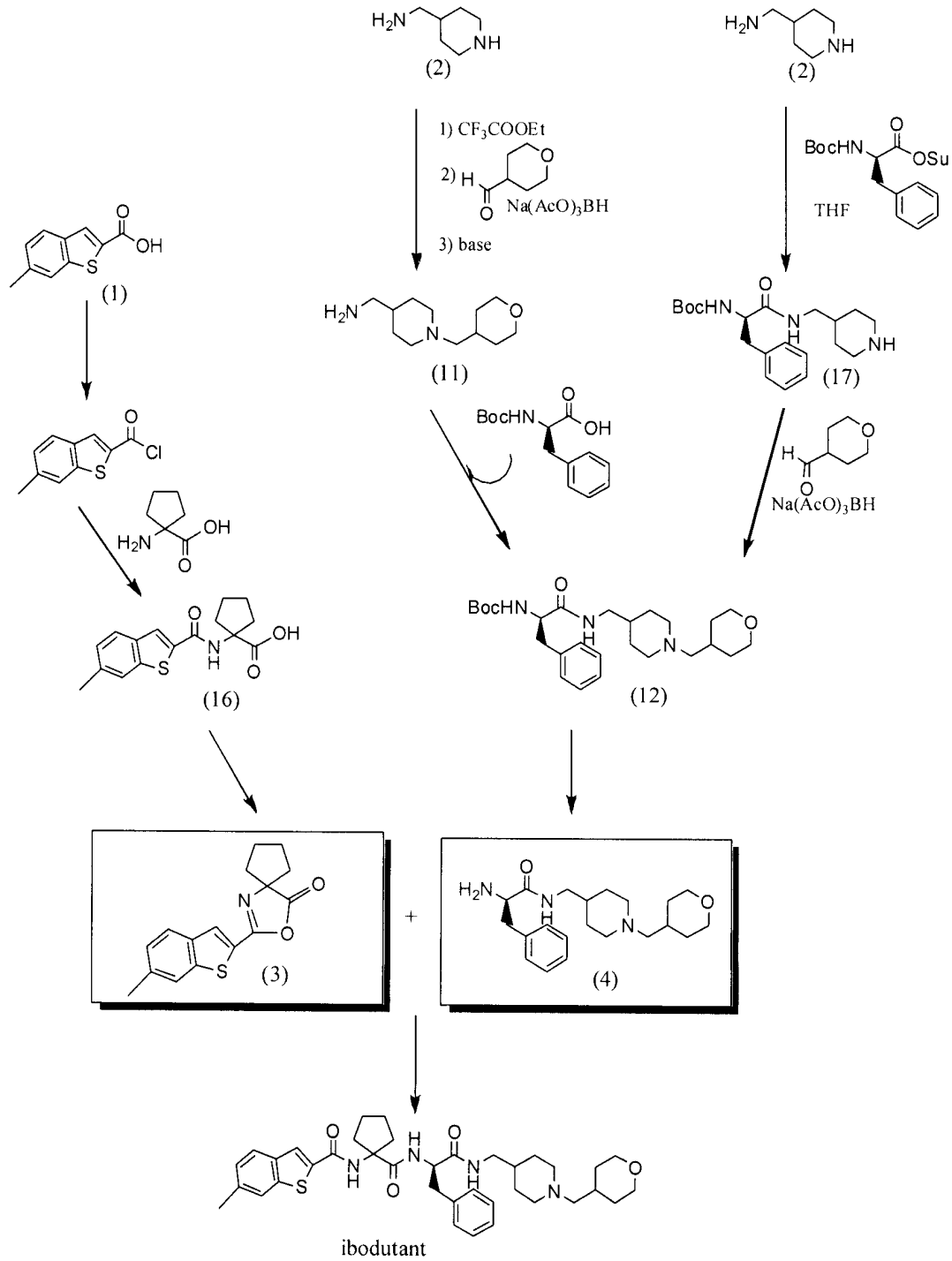
(ب) يحدد استعمال الذوابات وهو امر غير مثالي للتوليف الصناعي مثل دي ام اف الذي يسبب تشوه الجنين وذو درجة غليان كبيرة وقابل للامتزاج مع الماء(الارتجاع)لصالح

الذوابات الضارة مثل الايزوبروبانول وذو درجة غليان منخفضة مثل مادة تي اش اف
و/او غير قابل للامتزاج بالماء مثل دي سي ام , او اسيتيت الايثيل.

ج) يتحاشى الحاجة لاستخدام مقلصات هيدرا خطرة بشكل كبير مثل بي اش 3 داخل
تي اش اف , او LiAlH_4 , يستبدفا للحصول على المركب 12 بواسطة
5 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ القابل للادارة بتفاعلات معالجة امينية تقليصية.

د) يقضي على المرور من خلال مركب دايميد الوسيط (مخطط 1 مركب رقم 10 القابل
للذوبان بدرجة كبيرة في الماء ولذلك من الصعب استخراجاه وعزله وتحليله.

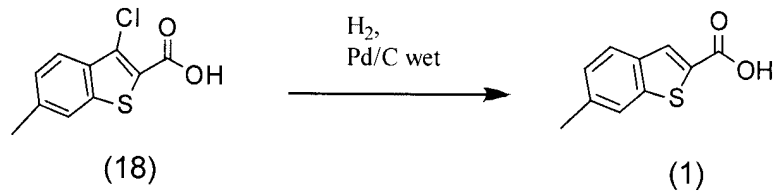
هـ) في حالة معالجة الدايمين 11 بالاسيل , يتم كذلك تحاشي استعمال Boc-D-
Phe-Osu بابداله بحامض امينو غير مفعّل مطابق وتفعيل في الموقع باستخدام طرق
10 معروفة جيدا للشخص الخبير مثل isobutyl chloroformate
carbonyldiimidazole مما ينتج توفيراً كبيراً له تأثير كبير على الكلفة الاجمالية
لطريقة التصنيع الكلية للمادة الاساسية الفعالة .



(و) من المثير للدهشة انه يمكن تحضير حامض 6-methyl-2-benzo[b]thiophenecarboxylic مباشرة من حامض 18 كلورو 3

بمصيلة كبيرة واجراءات وكواشف كيمياوية مناسبة للانتاج على المستوى الصناعي(مخطط 3).

ز)وختاما, تنتج التوليفات التجميعية التي تم اجراؤها حتى هذا الحد ايوديوتانت بحاصل يفوق كثيرا تلك الناتجة بنظم مذكورة سابقا (حاصل المركب الوسيط 12: طريقة وفقا للمجلة الكيماوية الطبية 4793-4807, 50, 2007, 60%; الطريقة المذكورة عن طريق المماثلة في البراءة; <55%: WO03037916؛ الطريقة المتعلقة بهذا الاختراع : ما بين 85% و90%).



المخطط رقم 3

لذا يتعلق الاختراع الحالي بطريقة للحصول على مركب ايوديوتانت المناسب للاستعمال الصناعي, يتميز باقران المركبين الوسيطين الاثنين 3 و4, حيث يتم الحصول على المركب الوسيط 3 من حامض 6-methyl-benzothiophenecarboxylic ويتم عزله اختياريا فقط ويتم الحصول على المركب الوسيط 4 بواسطة مركب واق من التفاعل 12 يتم الحصول عليه بشكل مناسب من 4-aminomethyl piperidine (2) 15.

يمكن الحصول على دايمين 11 من 4-aminomethyl piperidine (2) باستعمال خطوة التفاعل المتسلسل في وعاء واحد بالوقاية من التفاعل الاختياري لوظيفة امين اولي

والمعالجة الامينية التقليلية بواسطة 4-tetrahydropyranaldehyde والتحليل المائي في ظروف قاعدية. تتم مفاعلة الدايمين الناتج حتى هذا الحد مع Boc-D-Phe-Osu لانتاج مركب وسيط 12 المحمي من التفاعل مع المركب الوسيط 4.

بدلا من ذلك , يمكن الحصول على المركب 4 مرة ثانية من 4-aminomethylpiperidine (2), بواسطة المعالجة الاختيارية بالاسيل بواسطة Boc-D-Phe-Osu متبوعا بالمعالجة الامينية التقليلية بواسطة 4-tetrahydropyranaldehyde لانتاج المركب الوسيط 12 المحمي من التفاعل مع المركب الوسيط 4.

ثمّة موضوع اخر من الاختراع الحالي وهو توليف مركب 1 بالبداية بحامض 3-18chloro-benzothiophene-2-carboxylic عن طريق المعالجة بتزع الهالوغين المائي المحفز بواسطة بلاديوم/كربون.

شرح مفصل للاختراع

وفقا للاختراع الحالي, يتم الحصول على ايوديوثانانت بطريقة مذكورة في المخطط 2 يبدأ من المركبات الوسيطة 3 و4.

يتم الحصول على المركب الوسيط 4 من 4-aminomethylpiperidine (2), يفضل وفقا للخطوة التالية : يذاب ديامين 2 في ذوابة مختارة من DCM, EtOH, وiPrOH (isopropanol), CH₃CN, DME (dimethoxyethane) ,dioxane, يفضل من بينها iPrOH, يتم الابقاء على المحلول الناتج في درجة حرارة ما بين 20- مئوي و20+ مئوي, يفضل ما بين 10- و5+ مئوي, وحتى من المفضل اكثر

في درجة صفر مئوي , ويضاف ethyl trifluoroacetate (1-1.2 eq يفضل
 4-formyl- 1.1 eq). حين يتم اكمال حماية التفاعل , يضاف
 tetrahydropyran (1-1.7 eq., يفضل 1-1.2 eq) ويخفف المحلول ومن ثم
 5 يسخن بخار التفاعل المعاد للسماح لتبخر الايثانول وجزء من الماء المتواجد على شكل
 مركبات ثانوية من المعالجة بالاسيل والتكثيف ما بين الامين والالدهايد على التوالي. يعني
 هذا ان العمليات اللاحقة من اضافة العنصر التقلصي وتقليص عنصر التقليص الاضافي
 المطلوب للتأثير على التحول التام قابلة اكثر للادارة. يضاف عقب ذلك Sodium
 triacetoxymborohydride (NaBH(AcO)₃, 1-2 eq.,
 1-1.2 eq) يفضل
 10 عقب ذلك تعديل المحلول الى درجة حرارة ما بين -20 مئوي و+60 مئوي. يتم
 هيدروكسيد صوديوم مائي لتحديد عنصر التقليص وتحليل trifluoroacetamide مع
 المركب الوسيط 11. يتم تسخين بخار التفاعل الراجع ومن ثم تركيزه . يستخلص المركب
 الوسيط 11 عقب ذلك في مادة دي س ام ويمكن عزله عن طريق التبخير او يفضل
 استعماله بشكل مباشر للخطوة التالية, يمكن ذلك بخطوة تركيز فردية او ذوابة علاج .
 15 للحصول على المركب الوسيط 12, يكفي مفاعلة شكل مفعل من حامض الامينو -Boc
 D-Phe-OH بطرق معروفة للشخص الخبير في التقنية بالمركب الوسيط 11 المذكور
 اعلاه. الخطوة المفصح عنها عن طريق التمثيل غير انها مقصورة عليه , تشمل تعليق
 Boc-D-Phe-Osu في ذوابة عضوية غير محتوية على الهيدروجين , يفضل اختيارها
 من مادة دي سي ام ومادة تي اش اف وازافتها بطريقة الحصص في درجة حرارة ما بين

-10 مئوي و+30 مئوي, يفضل ما بين +10 مئوي و+20 مئوي الى المحلول 11, يذاب ايضا في ذوابة مناسبة , يفضل اختيارها من مادة دي سي ام ومادة تي اش اف.

يمكن بدلا من ذلك تفعيل Boc-D-Phe-OH ثانية وفقا لطرق معروفة للشخص الخبر بواسطة isobutyl chloroformate (IBCF) بوجود مادة قاعدية

5 عضوية مختارة من N-methylmorpholine (NMM),

, NEt₃ (triethylamine), وdiisopropylethylamine (DIPEA)

يفضل بمادة NMM في درجة حرارة ما بين -30 و+10 مئوي, يفضل ما بين -10

مئوي و+5 مئوي بل حتى افضل اكثر من ذلك ما بين -5 و صفر مئوي في ذوابة

عضوية غير محتوية على الهيدروجين يفضل اختيارها من مادة دي سي ام ومادة تي اش

10 اف , او carbonyldiimidazole (CDI) في نفس الذوابات في درجة حرارة ما

بين -10 مئوي و+5 مئوي, يفضل صفر مئوي . يضاف المركب الوسيط المذاب في

مادة دي سي ام الى Boc-phenylalanine المفعّل حتى هذا الحد والمذابة , يفضل

في مادة دي سي ام الى DCM؛ بدلا من ذلك , يمكن اضافة محلول حامض امينو

المفعّل الى المحلول المبرد 11.

15 وفقا للاختراع الحالي , يمكن بدلا من ذلك الحصول على المركب الوسيط 12 عن طريق

مفاعلة (2) 4-aminomethylpiperidine مذاب في مادة تي اش اف مع

حامض الامينو المفعّل. ويعلق ايضا Boc-D-Phe-OSu في مادة تي اش اف في

درجة حرارة -20 مئوي و+10 مئوي, يفضل ما بين -5 مئوي و صفر مئوي. مما

يشير الدهشة انه يمكن في هذه الظروف معالجة وظيفة الامين الاولي بالاسيل باختياريّة

20 كبيرة لانتاج المركب الوسيط 17 بشكل رئيسي الذي يمكن عزله عن الطريق الترسيب

من خللاط ذوابة مناسبة, خاصة من تولين/ سايكلووهكسين وتحول الى مشتقات 12 بموجب ظروف المعالجة الامينية التقليدية حسبما هو مشروح عن طريق المفاعلة بواسطة 4-formyl-tetrahydropyran ومقلص هيدرايد مناسب , يفضل NaBH(OAc)_3 و ذوابة مفضلة من مادة دي سي ام ومادة تي اش اف و CH_3CN , وحتى من المفضل اكثر دي سي ام. 5

يمكن بلورة المركب الوسيط 12 الناتج وفقا للطرق المذكورة في الاختراع الحالي من كيتون ايثيل ميثيل و-2, AcOR, iPrOH, MeOH, MeOH/H₂O, methyl-tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, toluene; حيث ار تعني الكيل ار1-ار4 وسلسلة مستقيمة او متشعبة ويفضل اختيارها من methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl; ويفضل من AcOEt. 10

يفضل الحصول على المركب الوسيط 4 من عدم وقاية بوك من التفاعل في خليط نصف قاعدي ($\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$) بالمعالجة بواسطة حامض الهايدروكلوريديك والاستخراج اللاحق للمرحلة المائية , جعلت مائية باضافة قاعدة عضوية او غير عضوية, ويفضل باضافة هيدروكسيد صوديوم بنسبة 32% بذوابات عضوية غير ممتزجة , يفضل دي سي ام. يمكن بلورة مركب 4 من الذوابات مثل methyl-tert-butyl-ether, cyclohexane, ethyl acetate ومن خللاط heptane/AcOEt ويفضل من خللاط cyclohexane/ethyl acetate ويفضل بنسبة 1/6. 15

يتم الحصول على المركب الوسيط 3 من حامض 6-methyl-benzothiophenecarboxylic. يتم تفعيل وظيفة كاربوكسيل بتشكيل كلوريد اسيل مطابق بطرق معروفة جيدا للشخص الخبير في التقنية وتشمل مثلا طريقة- دون حصرها فيها- معالجة بكلوريد الاكزليل ومادة دي ام اف التحفيزية في ذوابة مناسبة , يفضل تولين. يضاف المحلول المذكور للأيونات المفعلة الى محلول, يمكن ان يكون باردا سايكولوجوسين مفعل بواسطة المعالجة بالسائليل بطرق معروفة مثل المعالجة بواسطة bis-trimethylsilyl acetamide (BSA). يتم عقب ذلك تحليل العضو المجاور مائيا وعزله بعمل استخراجي. يتم تكثيف حامض كاربوكسيل 16 مع الاكزالون المطابق 3 بطرق معروفة تشمل مثلا المعالجة بواسطة ethyl dimethyl aminopropylcarbodiimide hydrochloride (EDAC) and 10 DIPEA في THF/CH₃CN او المعالجة بواسطة BCF and NEt₃ يفضل في EtOH او DCM. يمكن عزل المركب 3 او استخدامه بدون عزل مباشر للمفاعلة مع 4.

تتم مفاعلة المركبين الوسيطين 3 و4 الناتجين حسبما هو مذكور اعلاه في ذوابة مناسبة مختارة من ماد دي ام اف ومادة AcOR, حيث ار تعني الكيل ار1-ار5 وسلسلة مستقيمة او متشعبة يفضل اختيارها من methyl, ethyl, propyl, tert-butyl, isopropyl, butyl, sec-butyl والمفضل اكثر في AcOEt في درجة حرارة ما بين 20 و100 مئوي, ويفضل في درجة حرارة 76-78 مئوي لمدة ما بين 10-30 ساعة. يتم الحصول على مركب ايوديوتانت بهذه الطريقة بحاصل من ما بين 70-90% في الخطوة الاخيرة. 20

عند الضرورة يمكن بلورة المركب من EtOH, EtOAc وخلائط منهما او
خلائط EtOH و MEK(methyl-ethyl-ketone), يفضل EtOH.

يتعلق الاختراع الحالي ايضا بطريقة للحصول على المركب الوسيط 1 عن طريق
5 معالجة هيدروجينية تحفيزية من حامض 3-chloro-6-methyl-18
benzothiophene carboxylic. تشمل الطريقة استعمال مخفر
بلاديوم/كربون يفضل بنسبة 5% ويفضل مبلولا في خليط ذوابة مناسبة تضمن بقاء
الكاشف الكيماوي والمركب في المحلول, يفضل بخلائط MeOH/H2O, يمكن
باضافة ذوابة قطبية تحتوي على هيدروجين مثل دي ام اف , او تي اش اف, وبوجود
10 قاعدة عضوية او غير عضوية , يفضل هيدروكسيد من معدن قاعدي والافضل اكثر
هيدروكسيد صوديوم. يمكن استبدال الهيدروجين بكاشف كيماوي معروف للشخص
الخبير مثل نقل الهيدروجين ويفضل فورميت امونيوم. تمكن الطريقة المذكورة المركب
الوسيط 1 بحصيلة ونقاوة ممتازة يتم الحصول عليها في خطوة فردية من مركب رخيص
متوفر تجاريا باستخدام كواشف كيماوية مناسبة للانتاج الصناعي.

15

الامثلة

مثال رقم 1 C-(1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-
piperidin-4-yl)-methylamine (11)
يذاب (11.5 g) (2) 4-(aminomethyl)-piperidine في
20 ايزوبروبانول ويبرد ما بين -10 و-5 مئوي؛ يضاف عقب ذلك 15.5 g ethyl
trifluoroacetate على شكل حصص والابقاء على درجة الحرارة الداخلية تحت
صفر مئوي. عند اتمام الاضافة, يترك خليط التفاعل ليخفق في درجة صفر مئوي مدة
ساعة. يضاف عقب ذلك بسرعة 11.6 g of 4-formyl-

X

tetrahydropyran و isopropanol بالاضاف الى يبقى في درجة حرارة 5- مئوي.

يسترجع بخارخليط التفاعل ويتم تقطير الذوابة عقب ذلك. عقب التبريد الى 10 مئوي ويضاف 23.4 غرام من sodium triacetoxy borohydride على شكل حصص يتم ابقاؤها في درجة حرارة دون 20 مئوي. يتم الاستمرار بالابقاء تحت الحفق في درجة حرارة الغرفة السائدة مدة ساعتين؛ يضاف عقب ذلك 52.2 g 32% محلول هيدروكسيد صوديوم وماء 14 g . يتم استرجاع بخار خليط التفاعل مدة ساعتين ويتم تبخيره في ضغط منخفض مما ينهي جزءا من الناتج المقطر.

يبرد الخليط الى درجة حرارة الغرفة السائدة ويضاف المزيد من الماء وكلوريد المثلين. عقب الاستخراج بكلوريد المثلين يتم غسل المراحل العضوية المدججة بواسطة 2 مول هيدروكسيد صوديوم ويتم تبخيره في ضغط منخفض . يستعمل المحلول الناتج 11 حتى هذا الحد الذي يصل الى قيمة نظرية قدرها 21.4 غرام عادة بحالته التي هو عليها في تحضير المركب 12 اللاحق.

تم توصيف عينة من مركب 11 الناتجة عن طريق التبخير حتى الجفاف حسبما هو مُبلغ عنها ادناه. 15

MS (ESI, موجبة , ايونات موجبة), m/z: 213 [M+H]⁺; (CAD MS/MS), m/z: 196.99

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 0.98-1.36 (m, 6H), 1.49-1.95 (m, 6H), 2.04-2.21 (m, 2 H), 2.44-2.61 (m, 2 H), 2.73-2.93 (m, 2 H), 3.22-3.45 (m, 2 H), 3.83-4.01 (m, 2 H). 20

مثال (2-phenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-(2

ylmethyl)-piperidin-4-yl-methyl)-carbamoyl)-ethyl)-
carbamic acid tert-butyl ester (12).

(الطريقة ا)

5 يتم تعليق 36.5 g of Boc-D-Phe-Osu في 125 مل كلوريد
ميثلين؛ يخفق المعلق في درجة حرارة تقارب 15 مئوي و محلول المركب 11 بمقدار
21.4 غرام من محلول ثاني ميثان الكلور, تم تحضيره حسبما هو مذكور في المثال 1,
يضاف على شكل حصص , مع الابقاء على درجة الحرارة تحت 20 مئوي.
عقب ساعتين من الخفق في درجة الحرارة السائدة يضاف محلول 8%
هيدروكسيد صوديوم الى خليط التفاعل. عقب 30 دقيقة من الخفق والفصل للمراحل
10 يتم غسل المرحلة العضوية بماء مرتين للحصول على محلول ثاني ميثان كلورو يحتوي
43.3 من المركب 12.

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء : 94.1%

بلورة المركب 12

15 يتم اجراء تغيير الذوابة على محلول ثاني ميثان كلورو خام 12 في ضغط جوي
باسيتيت الايثيل وتتم بلورة المركب وهو ساخن من اسيتيت الايثيل عن طريق اضافة
مواد للترسيب. يتم تبريد المعلق الناتج بالتبريد الى درجة حرارة الغرفة علاوة على ذلك
الى الصفر المئوي لما يقارب ساعتين وترشيحه. يتم غسل الصلب على المرشح بخليلط
بنسبة 1ك1 حجم/حجم من ذوابات ethyl acetate/MTBE (methyl
tertary butyl ether). يجفف الصلب عقب ذلك في فراغ للحصول على
20 39.4 غرام (12). الحصيلة = 85.1 (تبدأ من 4-aminomethyl
piperidine).

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء : 100%

HPLC: Zorbax Eclipse XDB-CN : الفصل الكروماتي الفائق الاداء :

KH₂PO₄ 20 المنجز column, 3.5 μm, 150 x 4.6 mm,
: 1 ml/min, سرعة التدفق mM at pH 7 / CH₃CN: 62/38.

: 25°C; درجة الحرارة: 20 μl, حجم الحقن, detector: UV, λ = 214 nm,

دقيقة RT (12) = 13.8 5

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 1.02-1.79

(m, 12 H), 1.31

(s, 9H), 2.07 (d, 2H), 2.74-2.78 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 3H),
3.22-3.33

(m, 3H), 3.80-3.83 (m, 2H), 4.01-4.20 (m, 1H), 6.88 (dd, 10
1H), 7.18-7.26

(, 1H. جسيم ذري ثانوي. 1H), 7.82 (m, 5H),

مثال رقم 3

(R)-tert-butyl 1-oxo-3-phenyl-1-(piperidin-4-ylmethylamine)propan-2-ylcarbamate (17) 15

يذاب (6.365 g) 4-aminomethyl piperidine (2) في تيتراهاييدروفوران.

يتم تبريد المحلول الناتج الى ما بين -5 و صفر مئوي ويضاف محلول يحتوي على 10

غرام Boc-D-Phe-Osu تحت الخفق على حصص خلال 2.5 ساعة تقريبا. عقب 20

30 دقيقة من نهاية الاضافة عندما تم التحقق من اختفاء Boc-D-Phe-OSu, تزداد

درجة الحرارة الى درجة حرارة الغرفة ويضاف تولين ويتم الغسل مرتين بواسطة 10%
aq. Na₂CO₃

5 يتم عقب ذلك بتغيير الذوابة: يتم تبخير جزء تولين في ضغط منخفض ويضاف هكسين
حلقي الى تولين وهكسين حلقي بنسبة 3:2 ويتم تبريد الخليط الى درجة صفر مئوي
مدة ساعتين. يتم ترشيح المعلق الناتج ويغسل بالهكسين الحلقي ويجفف الصلب بالمدفأة
في ضغط منخفض في درجة حرارة 45 مئوي للحصول على 9.18 غرام من المركب
17. الناتج 92%.

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء: 95.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ (ppm) 0.84-0.98
(m, 2H), 1.24
(bs, 1H, NH), 1.30 (s, 9H), 1.35-1.55 (m, 3H), 2.28-2.41
(m, 2H), 2.70-2.78 (dd, 1H), 2.80-3.00 (m, 5H), 4.07-
4.17 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H), 7.82 (brt,
1H)
15

مطياف الكتلة: m/z: 191 (M+H)⁺

مثال رقم 4 (2-phenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-piperidin-4-yl methyl)-carbamoylethyl)-
carbamic acid tert-butyl ester (12).
(الطريقة ب) 20

يذاب المركب 17 (8.5 غرام) في ثاني ميثان كلورو في دفق نيتروجين ضئيل ويضاف 3.10 غرام من 4-formyl tetrahydropyran الى المحلول الناتج مع الخفق في درجة الحرارة السائدة. يضاف عقب 15 دقيقة 6.21 غرام من sodium triacetoxo borohydride على شكل حصص.

5 يضاف عقب ذلك 4 مول هيدروكسيد صوديوم الى خليط التفاعل في درجة الحرارة السائدة . عقب قرابة 20 دقيقة من الخفق يتم فصل المرحلة العضوية وتغسل بماء مرتين. يتم عقب ذلك احداث تغيير في الذوابة في ضغط جوي باسيتيت الايثيل ويتم اضافة مادة للترسيب بواسطة مركب بلوري 12 ويرد تدريجيا ليلا. عقب التبريد في درجة صفر مئوي مدة ساعتين, يرشح المعلق ويغسل بسايكلوكتسين. يجفف الصلب للحصول على 10 9.55 غرام من المركب 12. الناتج 88.4%؛

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء : 99.1%

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 1.02-1.79 (m, 12 H), 1.31 (s, 9H), 2.07 (d, 2H), 2.74-2.78 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 3H), 3.22-3.33 (m, 3H), 3.80-3.83 (m, 2H), 4.01-4.20 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.18-7.26 (m, 15 5H), 7.82 (جسيم ذري ثانوي, 1H),

مثال رقم 5) (2-phenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-piperidin-4-ylmethyl)-carbamoylethyl)-carbamic acid tert-butyl ester) (12 20 (الطريقة ج)

يبرد محلول 10 غرام N- 4.6 ml Boc-D-Phe-OH, 10 g
 methyilmorpholine وdichloromethane 80 ml الى -5 و صفر
 مئوي ويتم وضع قطرات محلول 5.4 مللتر من isobutyl chloroformate
 في 20 mL DCM من مادة دي سي ام داخله بسرعة حيث لا تتجاوز درجة الحرارة
 الداخلية 5 مئوي. يبقى خليط التفاعل تحت الخفق في درجة صفر مئوي ساعة ونصف.
 5 يضاف عقب ذلك 8.7 غرام من محلول المركب 11 في 20 مللتر ثاني ميثان كلورو
 بمعدل بحيث لا تتجاوز درجة الحرارة الداخلية 5 مئوي. يترك المحلول الناتج ليخفق قرابة
 1 ساعة في درجة صفر مئوي وقرابة 2 ساعة في درجة الحرارة السائدة.

يضاف 100 مللتر من هيدروكسيد صوديوم 1 مول الى خليط التفاعل ويتم
 10 فصل المرحتين عقب الخلط. تغسل المرحلة العضوية بالماء مرتين وعقب تغيير ذوابة
 ضغط منخفضة مع اسيتيت الايثيل, يعزل المركب 12 وينقى بالبلورة من اسيتيت
 الايثيل للحصول على 14.44 غرام من الصلب الابيض. الناتج 84%.

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء: 98%

15 مثال رقم (6)-(4-(1-(2-phenyl-1-(R)-
 ylmethyl)-piperidin-4-ylmethyl)-carbamoyl)-ethyl)-
 carbamic acid tert-butyl ester (12)

(الطريقة د) تم وضع محلول مكون من 10 g Boc-D-Phe-OH, 40 ml
 methyilmorpholine وdichloromethane 4.6 ml N- على شكل
 20 قطرات ببطء داخل محلول من 5.4 مل من isobutyl chloroformate في 60
 مل من ثاني كلورو ميثان يبرد الى الصفر المئوي بمعدل بحيث لا تتجاوز درجة الحرارة
 الداخلية 5 مئوي. يتم ابقاء الخليط الناتج مع الخفق في درجة صفر مئوي مدة ساعة.

A

يتم وضع محلول مكون من 8 غرام من 11 داخل 20 مل من ثاني ميثان كلورو على شكل قطرات داخل خليط التفاعل بمعدل بحيث لا تتجاوز درجة الحرارة 5 مئوي. يتم ابقاء المحلول مع الخفق في درجة صفر مئوي مدة ساعة وفي درجة الحرارة السائدة مدة 5 ساعات. وبعد التحكم بالطريقة يضاف 100 مل من هيدروكسيد صوديوم 1 مول للخليط , تفصل المرحلتان وتغسل المرحلة العضوية بماء مرتين وعقب تغير الذوابة المنخفضة الضغط بواسطة اسيتيت الايثيل , تتم بلورة مركب اسيتيت الايثيل 12 من اسيتي الايثيل للحصول على 14.29 من الصلب الابيض. الناتج 83%

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء: 98%

مثال رقم 7 (2-phenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-piperidin-4-yl methyl)-carbamoylethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (12) 10

تم وضع محلول مكون من 10 g Boc-D-Phe-OH, 40 ml تيتراهايدروفوران و 4.6 ml N-methylmorpholine على شكل قطرات ببطء داخل محلول من 5.4 مل من isobutyl chloroformate في 60 مل من ثاني كلورو ميثان يبرد الى الصفر المئوي بمعدل بحيث لا تتجاوز درجة الحرارة الداخلية 5 مئوي. يتم ابقاء الخليط الناتج مع الخفق في درجة صفر مئوي مدة نصف ساعة. يتم وضع محلول مكون من 8 غرام من 11 داخل 20 مل من ثاني ميثان كلورو على شكل قطرات داخل خليط التفاعل بمعدل بحيث لا تتجاوز درجة الحرارة 5 مئوي. يتم ابقاء المحلول مع الخفق في درجة صفر مئوي مدة ساعة وفي درجة الحرارة السائدة مدة 5 ساعات. وبعد التحكم بالطريقة يضاف 100 مل من هيدروكسيد صوديوم 1 مول للخليط , تفصل المرحلتان وتغسل المرحلة العضوية بماء مرتين وعقب تغير الذوابة المنخفضة الضغط 20

بواسطة اسيتيت الايثيل , تتم بلورة مركب اسيتيت الايثيل 12 من اسيتي الايثيل للحصول على 15 غرام من الصلب الابيض. الناتج 87%

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء: 97%

5 (مثال رقم 8)-(2-phenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-piperidin-4-yl methyl)-carbamoylethyl)-carbamic acid tert-butyl ester) (12)

(الطريقة هـ)

10 يضاف 6.7 g carbonyldiimidazole الى محلول 10 g of Boc-D-Phe- OH في 80 ml dichloromethane, ويبرد الى درجة صفر مئوي. يتم الابقاء على المحلول الناتج تحت الخفق في درجة صفر مئوي مدة ساعة. يتم عقب ذلك وضع محلول مكون من 8 غرام من مركب 11 في 20 مل من ثاني ميثان كلورو داخل خليط التفاعل بمعدل بحيث لا تتجاوز درجة الحرارة 5 مئوي. يتم الابقاء على المحلول الناتج تحت الخفق في درجة صفر مئوي مدة ساعة وفي درجة الحرارة السائدة مدة ساعتين. 15 وبعد التحكم بالطريقة يضاف 100 مل من هيدروكسيد صوديوم 1 مول للخليط , تفصل المرحلتان وتغسل المرحلة العضوية بماء مرتين وعقب تغير الذوابة المنخفضة الضغط بواسطة اسيتيت الايثيل , تتم بلورة مركب اسيتيت الايثيل 12 من اسيتي الايثيل للحصول على 14.64 من الصلب الابيض. الناتج 85%

20 نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء: 98%

9

مثال رقم 9 (2-phenyl-1-(R)-((1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-piperidin-4-ylmethyl)-carbamoylethyl)-carbamic acid tert-butyl ester) (12)

الطريقة و) 5

يضاف 6.7 g carbonyldiimidazole الى محلول 10 g Boc-D-Phe- في 80 ml of tetrahydrofuran, OH

المحلول الناتج مع الخفق في درجة صفر مئوي مدة ساعة. يتم وضع محلول مكون من 8 غرام من 11 داخل 20 مل من ثاني ميثان كلورو على شكل قطرات داخل خليط

التفاعل بمعدل بحيث لا تتجاوز درجة الحرارة 5 مئوي. يتم ابقاء المحلول مع الخفق في 10

درجة صفر مئوي مدة ساعة وفي درجة الحرارة السائدة مدة 5 ساعات. وبعد التحكم بالطريقة يضاف 100 مل من هيدروكسيد صوديوم 1 مول للخليط , تفصل المرحلتان

وتغسل المرحلة العضوية بماء مرتين وعقب تغير الذوابة المنخفضة الضغط بواسطة اسيتيت الايثيل , تتم بلورة مركب اسيتيت الايثيل 12 من اسيتي الايثيل للحصول على

14.29 من الصلب الابيض. الناتج 83% 15

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء: 96%

مثال رقم 10 (2-(R)-amino-3-phenyl-N-

(1(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-piperidin-4-ylmethyl)-propionamide (4) 20

يضاف 35 غرام من مركب 12 الى 110 مل من كلوريد الميثيلين و 155 مل

من حامض هايدروكلوريد 3 مول بخصص الى المعلق الناتج. يتم الاحتفاظ بالخليط

الثنائي القاعدية تحت الخفق ليلا. تجمع المرحلة المائية وتغسل علاوة على ذلك بكلوريد الميثيلين. يضاف عقب ذلك 65 مل كلوريد ميثيلين للمرحلة المائية , ويضاف عقب التبريد الى قرابة صفر مئوي 65 غرام من 32% من هيدروكسيد صوديوم على شكل حصص, يجري الابقاء على درجة الحرارة دون 20 مئوي. يتم علاوة على ذلك استخراج المرحلة المائية المفصولة بكلوريد الميثيلين مرتين وتغسل المراحل العضوية المدجة 5 بالماء مرتين.

تخضع المرحلة العضوية عقب ذلك لتغيير الذوابة بواسطة هكسين حلقي في الضغط الجوي الى حجم يقارب 250 مل. يضاف عقب ذلك 35 مل من اسيتيت ايثيل ساحن الى محلول هكسين حلقي , وعقب اضافة مادة للترسيب تقلص درجة الحرارة تدريجيا الى القيم السائدة . 10

يتم عقب ذلك الابقاء على المعلق تحت الخفق في درجة صفر مئوي مدة ساعتين وترشح. يغسل الصلب بذوابة خليط اسيتيت الايثيل/هكسين حلقي المبرد مسبقا 6:1 وزن/وزن ويجفف للحصول على 26 غرام من المادة المبلورة 4. الناتج = 49.7%

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء: 100% 15

: Zorbax Eclipse XDB-CN, 3.5 μ m, 150 عمود HPLC:

KH₂PO₄ 20 mM at pH 7 / المنجز 4.6 mm, mobile phase:

: UV, λ = 214 الكاشف: 0.8 ml/min, سرعة التدفق, CH₃CN: 62/38.

: 25°C; RT (12) = 8 درجة الحرارة, 20 μ l, حجم الحقن,

minutes. 20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 0.92-1.78

(m, 14 H), 2.06

(d, 2H), 2.56-3.01 (m, 6H), 3.20-3.39 (m, 3H), 3.77-3.84

(m, 2H), 7.13-7.29 (m, 5H), 7.78 (bt, 1H).

TLC: Silica gel plate, eluent: methylene chloride/2M NH₃ in MeOH, 9:1 (v/v),
كشف البقع ببخار اليود .

$$R_f (12) = 0.4$$

$$[\alpha]_D = + 31^\circ (C = 1\%, \text{Acetone})$$

نقطة الانصهار: 98-100 مئوي (كوفلر)

5

مثال رقم 11-(2-(6-methyl-benzo[b]thiophene-1-

carbonyl)-amino]-cyclopentanecarboxylic acid (16)

يذاب 100 غرام من عامل اولي 1 وهو ساخن في تولين متروغ الماء ويضاف 0.4 مل من N,N-dimethylformamide في غلاف حامل. يبرد عقب ذلك الخليط الناتج الى درجة الحرارة السائدة ويتم وضع 72.6 غرام من كلوريد اوكلاليل على شكل قطرات بمعدل بحيث لا تتجاوز درجة الحرارة 30 مئوي.

يتم خفق خليط التفاعل عقب ذلك في درجة الحرارة السائدة لما لا يقل عن ساعتين ويركز مرة اخرى ويخفف بتولين جديد ويركز مرة ثانية للحصول على محلول تولين كلوريد حامض المركب 1.

يتم تعليق 73.4 g cycloleucine في تولين متروغ الماء داخل دورق ثاني ويضاف ببطء 219 g bis-trimethylsilyl acetamide (BSA) بمعدل بحيث لا تتجاوز درجة الحرارة 30 مئوي. عقب 30 دقيقة في درجة الحرارة السائدة، يتم تبريد خليط التفاعل الى صفر مئوي ويضاف محلول التولين لكلوريد حامض المركب 1. يتم الابقاء على خليط التفاعل عقب ذلك مع الخفق في درجة الحرارة السائدة لما لا يقل عن 5 ساعات، ومن ثم تبريد الى الصفر المئوي، ويضاف 1.6 لتر من محلول مخفف من هيدروكسيد صوديوم يحتوي على 121 غرام من هيدروكسيد صوديوم ببطء بمعدل بحيث لا تتجاوز الحرارة الداخلية 30 مئوي. يخفق الخليط الثنائي المرحلة في درجة الحرارة السائدة مدة 30 دقيقة. تغسل المرحلة المائية بتولين 3 مرات وتبرد الى الصفر

ويضاف ببطء 0.16 لتر من حامض كلوريدريك 6 ن بمعدل بحيث لا تتجاوز درجة الحرارة 20 مئوي. يخفق المعلق في درجة الحرارة السائدة لما لا يقل عن 15 ساعة وفي درجة صفر مئوي مدة ساعة ومن ثم يتم طرده مركزيا وغسله بماء 3 مرات وكحول ايزوبروبيل. تم الحصول على 146 غرام من المركب 16 على شكل صلب ابيض عقب التحفيف. الناتج: 93%.

5

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء: 95.2%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 1.65-1.80 (m, 4 H), 2.0-2.2 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 7.25 (d, 1 H), 7.75-7.85 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 12-13.5 (broad singlet, 1H).

10

MS (ESI, positive ions), m/z: 326 [M+Na]⁺, 304 [M+H]⁺, 258, 175

نقطة الانصهار : 214 - 217 مئوي (كوفلر)

15

مثال رقم 12)-3-(6-methylbenzo[b]thiophene-2-yl)-2-

oxa-1-azaspiro[4,4]non-1-ene-4-one (3) (الطريقة ا)

يذاب 58 غرام من المركب 16 داخل 575 تيتراهاييدروفوران ويضاف N-

(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethyl carbodiimide

hydrochloride (EDAC) (39.8 g), acetonitrile (575 ml)

20

و N,N-diisopropylethyl amine (DIPEA)

(26.8 g). يخفق خليط التفاعل في درجة الحرارة السائدة مدة 20 ساعة ويتم القيام

بتغيير الذوابة بواسطة اسيتونيتريل الى حجم كلي يقارب 330-380 مل. يتم خفق

المعلق الناتج في درجة حرارة صفر مئوي مدة 3 ساعات ويطرد مركزيا ويغسل الصلب

بواسطة 100 مل من اسيتونيتريل للحصول على 51 غرام من مركب 3 على شكل صلب ابيض. الناتج 94.4%

بلورة المركب (3)

5 يتم تعليق 51 غرام من المركب 3 الناتج حتى هذا الحد في اسيتيت الايثيل ويسخن الخليط الى درجة 55 مئوية؛ وتبخر الذوابة جزئيا عقب ذلك في ضغط منخفض الى حجم ترسيبي قدره 160 مل. يبرد المعلق الى صفر مئوي مدة ساعة ويطرد مركزيا. يغسل المعلق عقب ذلك باسيتيت الايثيل ويجفف في فراغ في درجة حرارة 40 مئوية لانتاج المركب 3 على شكل صلب ابيض. الناتج: 87%.
10 نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء: 99.96%

HPLC: Symmetry, C18, 3.5 μ m, 100 x 4.6 mm,
Mobile phase A = CH₃CN, Mobile phase B = 10 mM
K₂HPO₄ pH = 6. يتم عقب ذلك القيام بالتخفيف المميالي بالبروتوكول التالي

:

% H2O	% ACN	(دقيقة) الزمن
70	30	0
20	80	20
20	80	24
70	30	25
70	30	30

15

معدل التدفق: 1 مل/دقيقة , الكاشف : فوق البنفسجية λ = 280 نانومتر,
حجم الحقن: 20 مايكرو لتر , درجة الحرارة: 30 مئوية و درجة حرارة الغرفة = 19

دقيقة .

نقطة الانصهار: 161-163 مئوي (كوفلر)

مثال رقم 13-(2-(6-methylbenzo[b]thiophene-2-yl)-3-

5 (3) oxa-1-azaspiro[4,4]non-1-ene-4-one (الطريقة ب)

يعلق 9 غرام من مركب 16 في دورق في 117 مل
 dichloromethane، ويضاف 4.95 ml of triethylamine ؛ يبرد
 المحلول الناتج حتى هذا الحد الى قرابة صفر مئوي ويضاف ببطء 5.81 مل من
 10 كلوروفورميت ايزوبيوتيل. عقب الخفق مدة 30 دقيقة في درجة حرارة صفر مئوي يتم
 ارجاع خليط التفاعل الى درجة الحرارة السائدة ويغسل بواسطة 25 مل من M
 HCl, 25 ml مشبع، NaHCO₃ و 25 ml ماء. ييخر المحلول العضوي في
 ضغط منخفض حتى الجفاف للحصول على 8.07 غرام من المركب 3 على شكل صلب
 ابيض.

الناتج: 95.4% 15

مثال رقم 14-(2-(6-methylbenzo[b]thiophene-2-yl)-3-

6 (3) oxa-1-azaspiro[4,4]non-1-ene-4-one (الطريقة ج)

يعلق 10 غرام من المركب 16 في 100 مل من ايثانول مطلق؛ يبرد الخليط
 الناتج الى صفر مئوي ويضاف 6.0 ml triethylamine و 5.2 ml of
 20 isobutyl chloroformate بمعدل بحيث لا تتجاوز درجة الحرارة الداخلية 5
 مئوي. عقب 1.5 ساعة يرشح المعلق ويغسل الصلب بايثانول قطعي مرتين ويجفف
 لانتاج 8.36 غرام من المركب 3 على شكل صلب بلوري ابيض. الناتج 88.9%.
 نقاوة الفحص الكروماتي الفائق الاداء : 98.9%

مثال رقم 15: 6-methyl-benzo(b)thiophene-2-
 (1) carboxylic acid (الطريقة ا)

يضاف 8.5 بلاديوم على 5% فحم حجري مبلول في غلاف خامل الى خليط 11.33
 g of 3-chloro-6-methyl-benzo(b)thiophene-2-carboxylic acid (18), 135 ml of N,N-dimethylformamide, 15 ml 3.3
 M NaOH and 40 ml ميثانول/ماء/9/1 . عقب دورات هيدروجين فراغي
 متكرر, يتم الابقاء على المعلق تحت الخفق في غلاف هيدروجين في درجة الحرارة
 السائدة مدة 20-24 ساعة. ثم يتم جعل الخليط خاملا ويرشح من خلال ارضية
 سيليكيا ويغسل المحفز بواسطة 150 مل ميثانول. يتم تبخير المادة الراشحة حتى الجفاف؛
 يضاف 500 مل من الماء و40 مل حامض هايدروكلوريدريك 1 ن ويتم الابقاء على
 المحلول تحت الخفق مدة ساعة. يرشح الخليط ويغسل الصلب بواسطة 200 مل ماء
 ويجفف. عقب التجفيف , تم الحصول على 8.71 غرام من المركب 1 على شكل
 صلب ابيض؛ الناتج=90.6%.

15 نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء =99.3%

MS m/z: 191 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ (ppm) 13.35
 (broad singlet, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, 1 H, J = 8.2),
 7.84 (s, 1 H), 7.30 (dd, 1 H, J = 1.0 Hz, J = 8.2 Hz).

20

6-methyl-benzo(b)thiophene-2-carboxylic acid (مثال رقم 16)
(1) (الطريقة ب)

يضاف 0.745 من معلق بلاديوم على 5% فحم حجري مبلول في غلاف حامل الى
خليط 1.133 g 3-chloro-6-methyl-benzo(b)thiophene-2-
17.5 ml of tetrahydrofuran, 5 ml في carboxylic acid (18) 5
1N NaOH and 17.5 ml methanol ميثانول. يتم الابقاء على المعلق تحت
الخفق في غلاف هيدروجين في درجة الحرارة السائدة مدة 18-20 ساعة. ثم يتم جعل
الخليط خاملا ويرشح من خلال ارضية سيليكيا ويغسل المحفز بواسطة 30 مل ميثانول.
يتم تبخير المادة الراشحة حتى الجفاف في ضغط منخفض؛ يضاف 30 مل من حامض
هيدروكلوريدريك 1 ن و 150 مل اسيتيت الايثيل الى الراسب. تغسل المرحلة العضوية 10
ببرلين مرتين وتبخر حتى الجفاف. تم الحصول على 0.927 غرام من المركب 1 على
شكل صلب ابيض؛ الناتج=97%.

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء =96.4%

6-methyl-benzo(b)thiophene-2-carboxylic acid (مثال رقم 17)
(1) (Method C) (ميثانول/ماء وفورميت امونيوم).

يخفق معلق بلاديوم على 5% فحم حجري مبلول (50% ماء) (1.065 غرام) وفورميت
امونيوم (2.52 غرام) في 30 مل ميثانول مدة 20 دقيقة في غلاف حامل؛ يضاف
عقب ذلك محلول 2.52 g ammonium formate في 5 ml ماء ومحلول
2.26 g 3-chloro-6-methyl-benzo(b)thiophene-2- مؤلف من

. 10 ml 1N NaOH, carboxylic acid (18), 70 ml methanol
 يتم ابقاء الخليط في حالة خفق للبخار المسترجع في غلاف حامل مدة 15 ساعة. يضاف
 عقب ذلك 0.425 غرام من بلاديوم/كربون مبلل بنسبة 5% ويتم الابقاء على التفاعل
 مرة ثانية في حالة استرجاع لبخار التفاعل مدة 24 ساعة. يبرد الخليط عقب ذلك
 5 ويخفف بالميثانول ويرشح من خلال لبادة سيليكيا ويغسل المحتفز بمزيد من الميثانول. تبخر
 المادة الراشحة عقب ذلك حتى الجفاف في ضغط مخفض ويعالج الراسب بواسطة 70 مل
 من حامض هايدروكلوريديريك 1 ن و 250 مل من اسيتيت الايثيل. تغسل المرحلة
 العضوية بمرتين 3 مرات وتبخر حتى الجفاف للحصول على 1.82 غرام من مركب 1
 على شكل صلب ابيض؛ نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء = 98.2% والنتائج
 = 94.7% 10 .

مثال رقم 18: ايوديونات (الطريقة ا)

يتم ادخال 4.43 g (3), 5.64 g of (4) و 60 ml ethyl acetate في
 دورق سعة 250 مل في غلاف حامل؛ يسخن المعلق الناتج عقب ذلك ويتم استرجاع
 بخار التفاعل مدة 15 ساعة. يتم عقب ذلك ترشيح المعلق ويغسل الصلب مرتين
 15 باسيتيت الايثيل ويجفف ليعطي 19.81 غرام ايوديونات على شكل صلب ابيض.

النتائج الذي تم تصحيحه: 98%

نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء = 99.7%

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 0.99-1.15
 (m, 4H), 1.30-1.44 (m, 1H), 1.44-1.84 (m, 13H), 1.85-

1.95 (m, 1H) 1.85-1.95 (m, 1H), 1.97-2.08 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 2.24 (dt, 1H, J = 13.2 e 8 Hz), 2.46 (s, 3H), 2.65-2.77 (d, 2 H, J = 10.8 Hz), 2.85 (dd, 1H, J = 14.0 e 10.8 Hz), 2.91-3.01 (m, 2H), 3.19 (dd, 1H, J = 14.0 e 4.0 Hz), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.81 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 4.41-4.51 (m, 1H), 7.08-7.25 (m, 5H), 7.29 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.48 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

HPLC: Symmetry, C18, 3.5 μ m, 100 x 4.6 mm, Mobile phase A = CH₃CN, Mobile phase B = K₂HPO₄ 20 mM pH

=2.2 / CH₃CN 65/35. يتم القيام بالتنخيف المدرجي بالبروتوكول التالي :

% B	% A	الزمن (دقيقة)
100	0	0
100	0	7
23	77	20
23	77	25
100	0	26
100	0	30

معدل التدفق : 1 مل/دقيقة, الكاشف: اشعة فوق البنفسجية و $\lambda = 220$ نانومتر, حجم

الحقن : 20 مايكرو لتر, درجة الحرارة : 30 مئوي , درجة حرارة الغرفة

(ايوديونات) = 5 دقائق

15 نقطة الانصهار: 193-195 مئوي (كوفلر)

MS (m/z): 645 (MH⁺, 100%), 360 (20%), 286 (10%)

الاشعة السينية البلورية الفردية : انظر مرجع التامورا واخرين بعنوان
Crystallographica, القسم ب عام 2006 العدد 62 صفحة 889-896.

5 مثال رقم 19)ايبوديوتانت(الطريقة ب)

يتم ادخال 14.3 g of (16), 57 ml of N,N-dimethylformamide, 9.9 g of EDAC 4.45 ml of DIPEA في دورق سعته 100مل. يتم ابقاء الخليط تحت التحريك في درجة حرارة الغرفة مدة 18 ساعة؛ ثم يضاف (4) 16.8 g و4.05 ml DIPEA الى الدورق ويتم خفق الخليط الناتج في درجة الحرارة السائدة مدة 21 ساعة. 10

يتم وضع خليط التفاعل داخل 0.5 مول من محلول هيدروكسيد الصوديوم مبرد الى قرابة 10 مئوي. يتم الابقاء على المعلق الناتج تحت التحريك عند قرابة 10 مئوي مدة 3 ساعات ومن ثم يرشح ويغسل الصلب بماء.

يسحق الصلب بماء ويرشح مرة ثانية ويغسل بماء ويجفف. يتم الحصول على 27.1 غرام من ايبوديوتانت خام على شكل صلب ابيض ؛ الناتج =90.1% , نقاوة الفصل الكروماتي الفائق الاداء =98%.

بلورة الايبوديوتانت

اذيب 27 غرام ايوديو تانت في ايثانول ذائب في درجة 70 مئوي تقريبا ومن ثم يركز المحلول. يخفق المعلق في درجة الحرارة السائدة قرابة 3 ساعات وفي درجة حرارة صفر مئوي قرابة 15 ساعة ويرشح؛ يغسل الصلب بخليط ethanol/methyl-tert- 3/1=butylether. يجفف الصلب عقب ذلك في فراغ في درجة حرارة 40 مئوي حتى الوزن الثابت، ويتم الحصول على 25.1 غرام من الايوديو تانت. ناتج البلورة هو 93%.

5 احتوى المركب المطابق للخصائص المذكورة في المثال 18 على نقاوة فصل كروماتي فائق الاداء بلغت 99.85%.

10 مثال رقم 20)ايوديو تانت(الطريقة ج)

يتم تعليق 3 غرام من مركب 16 في دورق سعة 100 مل في 39 ml من dichloromethane ويضاف 1.50 ml من triethylamine ؛ يبرد المحلول الناتج حتى هذا الحد الى قرابة صفر مئوي ويضاف 1.45 مل من isobutyl chloroformate. عقب 30 دقيقة يخفق في درجة صفر مئوي ويلاحظ تكون مركب 3 بنقاوة فصل كروماتي فائق الاداء تتجاوز 99%. يتم ارجاع خليط التفاعل 15 عقب ذلك الى درجة الحرارة السائدة ويغسل بواسطة 0.5 M HCl (2 x) وماء مرتين. (2 x) يتم عقب ذلك تغيير ترتيب جزيئات الذوابة باسييتيت الايثيل في ضغط جوي لحجم راسب يقارب 40 مل؛ يضاف 3.56 غرام من مركب 4، ويتم استرجاع بخار التفاعل مدة 9 ساعات وليلا في درجة حرارة 55 مئوي. يبرد الخليط عقب ذلك

الى درجة الحرارة السائدة ويرشح؛ يغسل الصلب الناتج بايثيل مرتين ويجف
بالمدفاة في فراغ في درجة حرارة 40 مئوي للحصول على 4.6 غرام من
الايوديوتانت, بالتحديد ناتج قدره 72%. يحتوي المركب المطابق للخصائص المذكورة
في المثال 18 نقاوة فصل كروماتي فائق الاداء قدرها 99.9%.

5

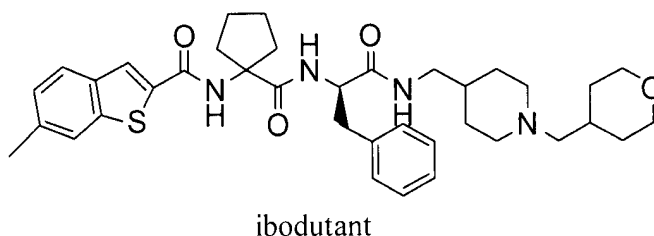
10

15



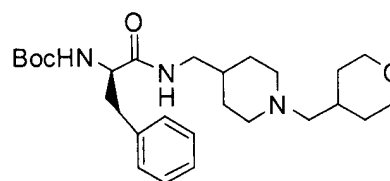
عناصر الحماية

1) طريقة لتحضير مركب ايوديوتانت



تتكون من :

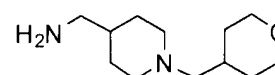
5 (ا) تحضير المركب الوسيط (12)



من خلال الخطوات التالية :

ا) وقاية جزيئات الامين الاولي (2) 4-aminomethyl-piperidine من التفاعل

10 مع ethyl-trifluoroacetate متبوعا بالمعالجة الامينية التقليدية لمركب 4-aminomethyl-piperidine ذي الاجزاء الموقاة من التفاعل مع 4-formyl-tetrahydropyran وبورين وبواسطة تعريضها للتفاعل في وسط قاعدي لانتاج ديامين المركب الوسيط (11).

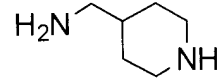


9

ب) مفاعلة ديامين (11) مع Boc-D-Phe لانتاج المركب الوسيط (12)

او بدلا من ذلك من خلال الخطوات التالية"

ا) المفاعلة ما بين (2) 4-aminomethyl-piperidine

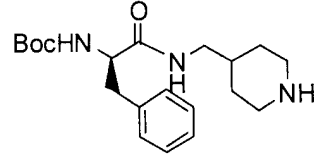


(2)

وBoc-D-Phe(OSu)

5

لانتاج المركب الوسيط (17)

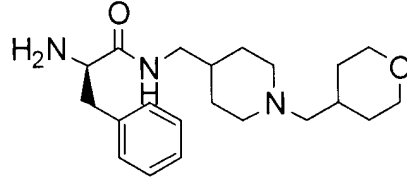


ب) المعالجة الامينية التقليدية الخاصة ب(17) مع 4-formyl-

tetrahydropyran وبورين لانتاج المركب الوسيط (12)،

ب) عدم وقاية جزيئات المركب الوسيط (12) من التفاعل لانتاج (4)

10



يتم بواسطته الحصول على المركب النهائي.

2) طريقة وفقا لعنصر الحماية 1, حيث يتم القيام بالتفاعل ما بين المركبات (3)

و(4) في الخطوة ج) في AcOEt كذوابة لمدة 10 الى 30 ساعة.

15

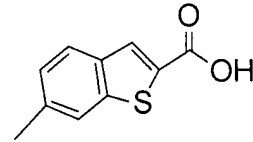
3) طريقة وفقا لعنصر الحماية 1, حيث يستعمل البورين Na(AcO)₃BH

في المعالجة الامينية التقليدية للخطوات ا) و ب).

4) طريقة وفقا لعنصر الحماية 1, تتكون علاوة على ذلك من بلورة الايبوديونات في ايثانول.

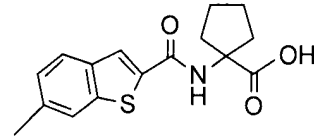
5) طريقة وفقا لعنصر الحماية 1, تتكون علاوة على ذلك من الخطوات التالية لتحضير المركب (3):

6-methyl-2- (1) تفعيل حامض
benzo[b]thiophenecarboxylic الخاص بالصيغة (1)



(1) مع كلوريد الاسيل المطابق؛

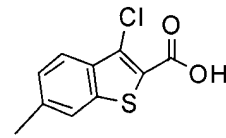
ب) المفاعلة ما بين (1) وحامض 1-amine-alpha, alpha-cyclopentane carboxylic لانتاج المركب الوسيط (16)



ج) تشكيل حلقي خاص ب(16) مع الاوكزالون المطابق للصيغة (3).

6) طريقة وفقا لعنصر الحماية 5, تتكون علاوة على ذلك من تحضير حامض 6-methyl-2-benzo[b]thiophenecarboxylic (1) بطريقة نزع

الهالوجين المائي التحفيزي على بلاديوم/كربون حامض 3-chloro-6-methyl-2-benzo[b]-thiophenecarboxylic (18)



(18)

9

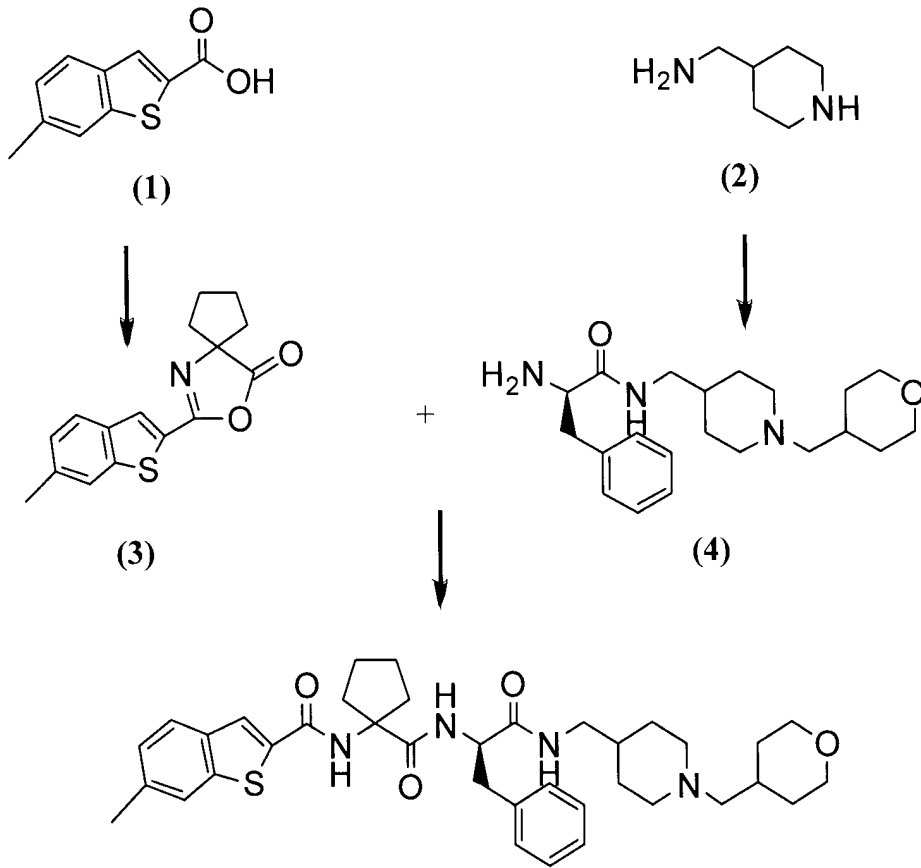
(7) طريقة وفقا لعناصر الحماية 1 و 5 , حيث يتم الحصول على اوكرالون الصيغة (3) من (16) وتتم مفاعله في الحال دون عزل وتنقية مع المركب الوسيط (4) لانتاج ايوديوتانت المركب النهائي.

5

10

15





شكل توضيحي