

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE

(19)



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 33945 B1

(51) Cl. internationale :
**C07D 209/10; C07D 209/14;
C07D 209/16**

(43) Date de publication :
02.01.2013

(21) N° Dépôt :
35092

(22) Date de Dépôt :
20.07.2012

(30) Données de Priorité :
23.12.2009 US 61/289,530

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/DK2010/050348 20.12.2010

(71) Demandeur(s) :
H.LUNDBECK A/S, OTTILIAVEJ 9, DK-2500 VALBY-COPENHAGEN (DK)

(72) Inventeur(s) :
THERKELSEN, Frans ; ROCK, Michael, Harold ; TREPPENDAHL, Svend

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **PROCÉDÉS DE FABRICATION D'UN PRINCIPE PHARMACEUTIQUEMENT
ACTIF**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des procédés de préparation d'un principe pharmaceutiquement actif et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- أ -

(عمليات لتصنيع عامل فعال صيدلانياً)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بالكشف عن عمليات لتحضير عامل فعال صيدلانياً وأملاح مقبولة
5 صيدلانياً منه.

9

عمليات لتصنيع عامل فعال صيدلانياً

الوصف الكامل

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بتحضير N-(2)-(6-فلورو -H1- إندول -3-يل) إيثيل - (2, 2, 3, 3-تترا فلورو بروبو كسي) بتريل أمين وأملاح مقبولة صيدلانياً منه.

الخلفية التقنية

إن مستقبل $5-HT_6$ عضو من عائلة ضخمة لمستقبل مقترن ببروتين G لمستقبلات السيروتونين، ومثله مثل مستقبلات $5-HT_4$ و $5-HT_7$ ، يتم إقرانه بشكل إيجابي بأدينيلات سيكلاز (Monsma, 1993, 43, 3, 320-327). تم لأول مرة استنساخ مستقبل $5-HT_6$ الفأري في عام 1993 وتمت الإفادة باستنساخ النظير البشري، والذي يشترك معه في نسبة تطابق متواليات تبلغ 89%، في عام 1996 (Kohen, R. et al. J Neurochem. 1996, 66, 1, 47-56). لقد تمت دراسة تحديد موضع مستقبلات $5-HT_6$ في مخ الفئران باستخدام قياس mRNA عن طريق تحليل نورثرن و RT-PCR، الكيمياء المناعية النسيجية، والتصوير الإشعاعي الذاتي (Ward, R., et al. J. Comp Neurol. 1996, 370, 3, 405-414; and Ward, R. et al. Neuroscience 1995, 64, 4, 1105-1111). وقد اكتشفت هذه الطرق بشكل متسق مستويات كبيرة من المستقبل في الحُدَيْة الشميَّة، قرن آمون، المخطط، النواة المتكئة، والمناطق القشرية. ومستقبلات $5-HT_6$ غائبة أو حاضرة في المستويات المنخفضة جداً في الأنسجة المحيطية.

ويرجع الكثير من الاهتمام المبكر بمستقبل $5-HT_6$ إلى ملاحظة تتمثل في أن عدة عوامل ذات تأثير نفسي عبارة عن مضادات عالية الألفة عند مستقبل $5-HT_6$ البشري. وتشتمل هذه

9.

المركبات على أميتريتيلين ($K_i = 62$ نانو مولار) وكلوزاين غير نمطي مضاد للذهان ($K_i = 9.5$ نانو مولار)، أولانزاين ($K_i = 10$ نانو مولار) وكويتياين (33 نانو مولار) .

انظر المرجع Roth, B. L., et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 268, 3, 1403-1410.

إن استخدام مضادات مستقبل $5-HT_6$ انتقائية لعلاج الخلل في وظائف الإدراك لأمر مقبول على نطاق واسع، ويرتكز على عدة أسباب. على سبيل المثال، فإن مضادات مستقبل $5-HT_6$

الانتقائية تعدل الوظيفة العصبية كولينية المفعول والجلوتاماتية. وتلعب الأنظمة العصبية الكولينية والجلوتاماتية أدوارا هاما في وظائف الإدراك. وتُعرف المسارات العصبية الكولينية بأهميتها في تكوين الذاكرة وتماسكها. وتعمل العوامل المضادة للمفعول الكوليني التي تؤثر

بشكل مركزي على إضعاف وظائف الإدراك في الحيوانات ويُعد فقدان الأعصاب الكولينية إحدى علامات مرض الزهايمر. على النقيض من ذلك، عُرف تنبيه الوظائف الكولينية بأنه

يحسّن الأداء الإدراكي وهناك عاملان تم اعتمادهما حاليا لعلاج خلل الإدراك في مرض الزهايمر، وهما جالانامين ودونيزيل، عبارة عن مثبطات أستيل كولينستيراز. ويُعرف الجهاز

الجلوتاماتي في قشرة مقدمة الجبهة أيضا بأنه يشارك في وظائف الإدراك (Dudkin, K.N., et al.

Neurosci. Behav. Physiol. 1996, 26, 6, 545-551).

15 ويتم أيضا بيان نشاط مضادات مستقبل $5-HT_6$ الانتقائية في نماذج الحيوانات للكشف عن

وظائف الإدراك. ومنذ الكشف عن مضادات مستقبل $5-HT_6$ الانتقائية الأولى، توافرت لدينا عدة تقارير حول نشاط هذه المركبات الانتقائية في نماذج لوظائف الإدراك. على سبيل

المثال، فإن مضاد مستقبل $5-HT_6$ الانتقائي وهو SB-271046 قد حسن من الأداء في متاهة

موريس المائية (Rogers, D. et al. *Br. J. Pharmacol.* 1999, 127 (suppl.): 22P). واتسقت

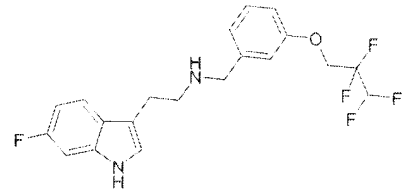
20 هذه النتائج مع الاكتشاف بأن إعطاء i.c.v. المزمن من أوليجو نيوكليوتيدات مضادة لاتجاه

النسخ الموجهة نحو متوالية مستقبل $5-HT_6$ قد أدى إلى تحسينات في بعض قياسات الأداء في

متاهة موريس المائية (Bentley, J. et al. Br. J. Pharmacol. 1999, 126, 7, 1537-42). وقد أدى العلاج باستخدام SB-271046 أيضا إلى تحسينات في اختبار السلوك الاستجابي التناوبي المكاني لجرذان متقدمة في السن.

وحاليا، تتسم مضادات مستقبل 5-HT₆ عديدة بأنها في مرحلة التطوير الإكلينيكي كعلاجات 5 محتملة لاضطرابات خلل الإدراك. وهناك تقرير أول يفيد بأن مضاد مستقبل 5-HT₆، وهو SB-742457، له فائدة إكلينيكية لعلاج مرضى الزهايمر، وهذا التقرير يقدم دليلا آخر على الإمكانية العلاجية لهذه الطريقة.

إن مركب N-(2)-(6-فلورو -H1- إندول -3-يل) إيثيل -(2, 2, 3, 3-تترا فلورو بروبو كسي) بتريل أمين عبارة عن مضاد مستقبل 5-HT₆ انتقائي وفعال يخضع حاليا لتطوير إكلينيكي. ويتم بيان الصيغة البنائية الكيميائية له أدناه في صورة المركب ذي الصيغة I.



الصيغة I

تم الكشف عن تخليق N-(2)-(6-فلورو -H1- إندول -3-يل) إيثيل -(2, 2, 3, 3-تترا فلورو بروبو كسي) بتريل أمين، واستخدامه في علاج اضطرابات مثل اضطرابات الخلل المعرفي، وتركيبات صيدلانية تشتمل على هذه المادة، وذلك في البراءة الأمريكية رقم 7,157,488 (رقم 7,157,488) [يشار إليها بالبراءة 488]. وتصف البراءة 488 أيضا تحضير ملح مونو هيدرو كلوريد مناظر.

9

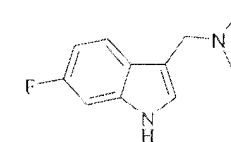
برغم أن الطرق التخليقية التي تم الكشف عنها في المراجع المحددة أعلاه تكفي لتحضير كميات صغيرة من المادة، فإنها تعاني من مجموعة مختلفة من مشكلات تتعلق بالسلامة، كميات ناتجة منخفضة أو عمليات غير قابلة للتعديل للتخليق على مستوى إنتاج كبير. وبالتالي، توجد حاجة لم يتم الوفاء بها بعد للتوصل إلى عمليات لتصنيع مركب له الصيغة I.

5 بناء على ذلك، يتعلق الاختراع الحالي بعملية فعالة وموفرة اقتصادياً لتحضير المركب الذي له الصيغة I المفيد في إنتاج كميات كبيرة من المادة للاستخدام ما قبل الإكلينيكي والإكلينيكي والتجاري. بشكل محدد، لقد اكتشف المخترعون بشكل غير متوقع دور الأمونيا في منع الدائمة فيما يتعلق بتقليل النيتريل الذي يحتوي على مركب وسيط للأمين المناظر.

الكشف عن الاختراع

10 يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير N-(2-(6-فلورو -H1- إندول -3-يل) إيثيل - (2, 2, 3, 3-تترا فلورو بروبوكسي) بتريل أمين وأملاح مقبولة صيدلانيا منه، حيث تشمل على الخطوات التالية:

(أ) تفاعل 6- فلورو إندول مع نوع أيون إيمينيوم تم توليده في الموضع من فورمالديهيد وداي ميثيل أمين في وجود محلول مائي حمضي لإنتاج مركب له الصيغة II



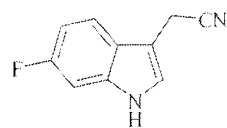
Formula II

15

(ب) تفاعل المركب ذي الصيغة II مع KCN في وجود DMF/ماء لإنتاج مركب له الصيغة

III

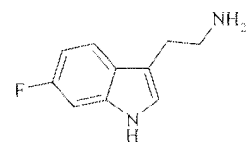
9



Formula III

(ج) هدرجة المركب ذي الصيغة III باستخدام H_2 في وجود NH_3 ، باستخدام محفز فلز انتقالي

لإنتاج المركب ذي الصيغة IV؛

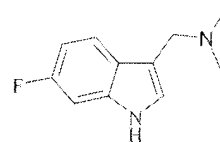


Formula IV

5 (د) تفاعل المركب ذي الصيغة IV مع 3-(2, 2, 3, 3-تترا فلورو بروبو كسي) بنزالديهيد

في وجود مذيب متبوعاً بإضافة عامل اختزال.

تتعلق سمة منفصلة بعملية لتحضير المركب ذي الصيغة II حيث تشتمل على الخطوات التالية:



Formula II

(أ) خلط محلول عبارة عن داي إيثوكسي ميثان، ماء، وحمض فورميك؛

10 (ب) إضافة محلول الخطوة (أ) إلى خليط عبارة عن 6- فلورو إندول ، ميثيل أمين وحمض

أسيتيك؛ و

(ج) إضافة محلول قاعدي مائي.

في أحد النماذج، يتم خلط محلول الخطوة (أ) عند درجة حرارة تتراوح من حوالي 75 درجة

مئوية إلى 85 درجة مئوية.

9

في نموذج آخر، يتم تقليب محلول الخطوة (أ) لأقل من حوالي ساعتين.

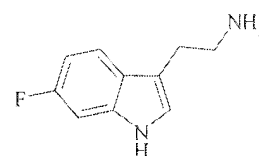
في نموذج آخر أيضاً، يتم إضافة محلول الخطوة (أ) إلى خليط عبارة عن 6- فلورو إندول وحمض أسيتيك عند درجة حرارة تتراوح من حوالي 2 إلى 8 درجة مئوية.

في نموذج آخر، يكون المحلول القاعدي المائي عبارة عن NaOH مائي.

5 في أحد النماذج، تكون الحصة أكبر من 90%. في أحد النماذج، تكون الحصة أكبر من 95%. في نموذج منفصل، تكون الحصة أكبر من 98%.

وهناك سمة أخرى تتعلق بعملية لتحضير المركب ذي الصيغة IV، حيث تشتمل على الخطوات

التالية:



Formula IV

10 (أ) خلط (6- فلورو -H1- إندول -3-يل) أسيتو نيتريل, 25 % من NH₃ في الماء، ومحفز

فلز انتقالي في مذيب كحولي؛ و

(ب) هدرجة الخليط باستخدام H₂.

في أحد النماذج، يكون محفز الفلز الانتقالي عبارة عن RaNi.

في نموذج آخر، يكون المذيب الكحولي عبارة عن ميثانول.

15 في نموذج آخر أيضاً، يتم إجراء الهدرجة عند ضغط يبلغ حوالي 2.5 بار لمدة تبلغ حوالي 16

ساعة.

9

في أحد النماذج، يتم إجراء المدرجة عند درجة حرارة تتراوح من حوالي 55 درجة مئوية إلى حوالي 65 درجة مئوية.

وتتعلق أيضا سمة أخرى للاختراع بعملية لتنقية 2-(6-فلورو -H1- إندول -3-يل)- إيثيل أمين حيث تشتمل على الخطوات التالية:

5 (أ) إذابة 2-(6-فلورو -H1- إندول -3-يل)- إيثيل أمين في مذيب كحولي؛

(ب) إضافة محلول عبارة عن حمض L (+)-طرطريك؛ و

(ج) احتجاز ملح حمض الطرطريك في صورة راسب.

في أحد النماذج، يكون المذيب الكحولي عبارة عن ميثانول.

في أحد النماذج، يتم استخدام أسيتات إيثيل مع المذيب الكحولي.

10 الوصف التفصيلي للاختراع

طبقا لما تم بيانه مسبقا، يتعلق الاختراع الحالي بالكشف عن عملية مجدية يمكنها إنتاج N-(2-

6-فلورو -H1- إندول -3-يل) إيثيل -2, 2, 3, 3-تترا فلورو بروبيوكسي) بتريل

أمين، وأملاح مقبولة صيدلانيا منها، بطريقة فعالة واقتصادية. يتم شرح الاختراع بمزيد من

التفاصيل أدناه ولكن ليس من المقرر أن يكون هذا الوصف بمثابة فهرس تفصيلي لكل الطرق

15 المختلفة التي يمكن بها تنفيذ الاختراع، أو كل الخصائص التي يمكن إضافتها إلى الاختراع

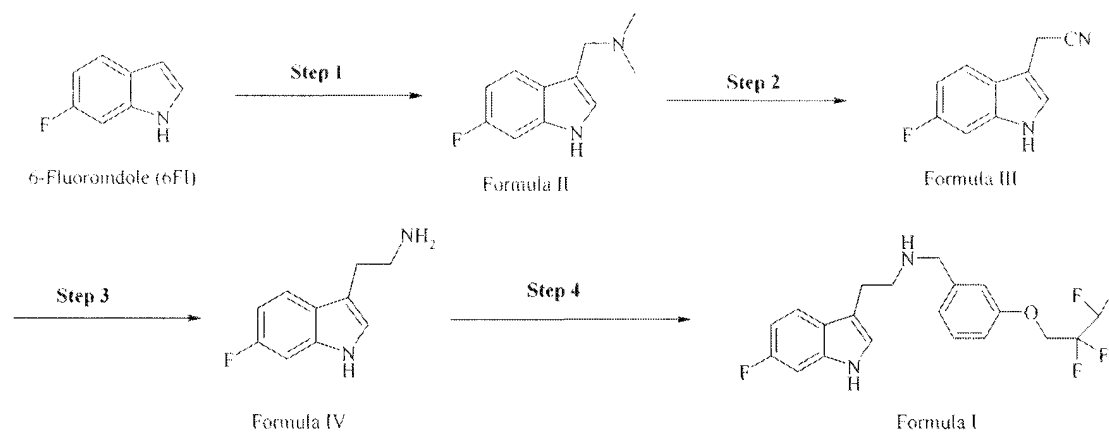
الحالي.

بناء على ذلك، تم تحقيق الاختراع بتطوير العملية الجديدة الموصوفة في المخطط 1.

المخطط 1

9

-8-



يمكن تحديد خصائص العملية التي تبدأ من 6-فلورو إندول المتوفر تجاريا كما يلي:

- في الخطوة الأولى، يتم تحويل 6-فلورو إندول المتوفر تجاريا إلى (6-فلورو -H1- إندول -3-يل ميثيل) -داي ميثيل أمين. يتضمن هذا التحويل تفاعل مانيتش الذي يولد نوع أيون إيمينوم في الموضع. في أحد النماذج، يتم توليد نوع أيون إيمينوم في الموضع من داي إيثوكسي ميثان وداي ميثيل أمين. في نموذج آخر، يتم توليد نوع أيون إيمينوم من فورمالديهيد وداي ميثيل أمين. في نموذج آخر، يتم تشغيل التفاعل في مذيب مائي.

- في الخطوة الثانية، يتم تحويل (6-فلورو -H1- إندول -3-يل ميثيل) -داي ميثيل أمين إلى (6-فلورو -H1- إندول -3-يل) أسيتو نيتريل عن طريق التفاعل مع سيانيد بوتاسيوم في موجود DMF/ماء عند درجة حرارة مرتفعة. في نموذج آخر، تكون درجة الحرارة المرتفعة هي درجة حرارة ارتجاع خليط التفاعل تقريباً.

- في الخطوة الثالثة، يتم تحويل (6-فلورو -H1- إندول -3-يل) أسيتو نيتريل إلى (6-فلورو -H1- إندول -3-يل) إينيل أمين. يتضمن التحويل اختزال النيتريل إلى الأمين الأولي باستخدام هيدروجين ومحفز فلز انتقالي في وجود الأمونيا. في نموذج آخر، يكون محفز الفلز

الانتقالي عبارة عن Raney Ni. 15

9

• في الخطوة الرابعة، يتم تحويل 2-(6-فلورو -H1- إندول -3-يل)- إيثيل أمين إلى N-2-(6-فلورو -H1- إندول -3-يل) إيثيل -3, 3, 2, 2-تترا فلورو بروبو كسي) بتزيل أمين عن طريق إقران أمين مع 3-(2, 2, 3, 3-تترا فلورو بروبو كسي) بتزالديهيدي في وجود مذيب متبوعا باختزال رابطة الإيمين بواسطة عامل اختزال. وهذا التحويل عبارة عن تفاعل أمينة اختزالي. في أحد النماذج، يكون عامل الاختزال عبارة عن بورو هيدريد 5 الصوديوم.

وهناك ميزة مهمة للعملية وفقا للاختراع تتمثل في حقيقة أن استخدام الأمونيا في الخطوة الثالثة يمنع على نحو غير متوقع الدائمة غير المرغوبة لمركب (6-فلورو -H1- إندول -3-يل) أسيتو نيتريل مع السماح باستمرار التفاعل بسلاسة وبمحصول عالية. ورغم أن هدرجة مركبات النيتريل القاعدية باستخدام Raney Nickel معروفة منذ زمي (Huber, W. JACS 1944, 66, 876-879)، فإن استخدام Raney Nickel في تحضير المركب ذي الصيغة I يمكن أن يكون غير عملي.

لقد تم الكشف عن استخدام الأمونيا كمادة تفاعل مضافة للعمل مع معززات محفزات مثل Raney Nickel، (Robinson and Snyder, Organic Syntheses Collective Volume 3, 720-) (722). ولكن، يبين الفن السابق أن استخدام الأمونيا يقلل النشاط بشكل عام على ما يبدو 15 (Thomas-Pryor, et al. Chem. Ind. 1998, 17, 195, Viullemine, et al. Chem. Eng. Sci. 1994, 49, 4839-4849; and Fouilloux, New Frontiers in Catalysis – Proceedings of the 10th International Congress on Catalysis, 1992, Elsevier Science, Amsterdam, 255-2558). بالنسبة لأمثلة إضافية، انظر طلب البراءة الأوروبي رقم 0913388 (رقم 0913388)، وطلبي البراءة الدوليين رقم 00/27526 و 99/22561 (رقم 27526/00 و 22561/99)، وطلبي البراءة الأمريكيين رقم 5,777,166 و 5,801,286 (رقم 5,777,166 و 5,801,286).

9

بالتالي، لا يبدو أن الفن السابق يفيد أو يقترح استخدام الأمونيا في اختزال مركبات النيتريل باستخدام Raney Nickel بسبب انخفاض النشاط العام الذي تتم ملاحظته.

لهذا، اكتشف المخترعون على نحو غير متوقع أن استخدام الأمونيا في هذه العملية يسمح باستمرار التفاعل بدون تقليل النشاط العام بينما يمنع تكون الدايمة غير المرغوبة.

5 وإليك تعريفات لاختصارات متنوعة تم استخدامها هنا:

"DEM" يكون عبارة عن داي إيثوكسي ميثان .

"DMF" يكون عبارة عن N,N-Di ميثيل فورماميد.

"MeOH" يكون عبارة عن ميثانول.

"THF" يكون عبارة عن تترا هيدرو فيوران.

10 "6FI" يكون عبارة عن 6- فلورو إندول .

"RaNi" عبارة عن محفز نيكل منشط يتم إصابته اختياريا بواسطة Fe و Cr ويأتي في أحجام

جسيمية مختلفة. في أحد النماذج، يكون RaNi المستخدم عبارة عن محفز فلزي من نوع

أسفنجي متوفر تجاريا لدى شركة Fluka. في نموذج آخر، فإن RaNi المستخدم عبارة عن محفز

Johnson Matthey A5009 (5%، 33 ميكرون) . في نموذج آخر أيضا، فإن RaNi المستخدم

15 عبارة عن محفز Degussa's B111 W.

"مصدر سيانيد" يكون عبارة عن KCN، NaCN، وعوامل أخرى تطلق أنيون CN⁻.

"Aq" أي مائي.

"DI" أي مقطر أو منقى جداً

"RT" أي درجة حرارة الغرفة.

20 "eq" أي تكافؤ

"g" أي جرام.

"ml" أي ملي لتر

"L" أي لتر.

"kg" أي كجم

"M" أي مولار.

5 "w/w" أي وزن بالوزن

"HPLC" أي كروماتوجراف السائل عالي الأداء.

إن المركب ذي الصيغة I يكون أملاح إضافة لحمض مقبولة صيدلانياً بمجموعة واسعة من الأحماض العضوية وغير العضوية وتشتمل على أملاح مقبولة فسيولوجياً غالباً ما يتم استخدامها في الكيمياء الصيدلانية. وهذه الأملاح تُعد جزءاً من الاختراع أيضاً. وتشتمل مثل

10 تلك الأملاح على الأملاح المقبولة صيدلانياً التي تم إدراجها في Journal of Pharmaceutical

Science, 66, 2-19 (1977) المعروف للمترسين في المجال. وتشتمل الأحماض غير العضوية

النمطية المستخدمة لتكوين مثل تلك الأملاح على أحماض هيدروكلوريك، هيدروبروميك،

هيدريديك، نيتريك، سلفريك، فوسفوريك، هيبو فوسفوريك، ميتا فوسفوريك، بيرو

فوسفوريك، وما شابه. ويمكن أيضاً استخدام الأملاح المشتقة من الأحماض العضوية مثل

15 أحماض مونو وداي كربوكسيليك الأليفاتية، أحماض ألكلونيك بما استبدال بفينيل، أحماض

هيدروكسي ألكونيك وهيدروكسي ألكانديويك، أحماض عطرية، أحماض سلفونيك أليفاتية

وعطرية. ولذا تشتمل مثل تلك الأملاح المقبولة صيدلانياً على كلوريد، بروميد، يوديد،

نترات، أسيتات، فينيل أسيتات، تري فلورو أسيتات، أكريلات، أسكورات، بتروات،

كلورو بتروات، داي نيترو بتروات، هيدروكسي بتروات، ميثوكسي بتروات، ميثيل بتروات،

20 o-أسيتوكسي بتروات، أيزو بيوتيرات، فينيل بيوتيرات، a-هيدروكسي بيوتيرات، بيوتين-1،

4- داي كربوكسيلات، هكسين-1، 4- داي كربوكسيلات، كبرات، كبريلات،

9

سينامات، سترات، فورمات، فيومارات، جليكولات، هبتاريوات، هيبورات، لاكتات،
مالات، ماليات، هيدروكسي ماليات، مالونات، منديلات، ميسيلات، نيكوتينات، أيزو
نيكوتينات، أوكسالات، فثالات، تيرافثالات، بروبيولات، بروبيونات، فينيل بروبيونات،
سالييلات، سيباكات، سكسينات، سويرات، بترين سلفونات، p-برومو بترين سلفونات،
5 كلورو بترين سلفونات، إيثيل سلفونات، 2-هيدروكسي إيثيل سلفونات، ميثيل سلفونات،
نفثالين-1-سلفونات، نفثالين-2-سلفونات، نفثالين-1، 5-سلفونات، p-طولوين
سلفونات، زيلين سلفونات، طرطرات وما شابه.

قسم الأمثلة

وصف HPLC:

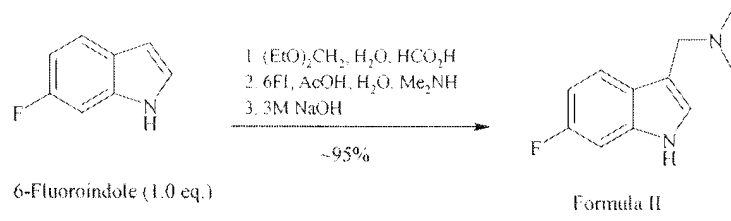
10 تم إجراء تحليل HPLC الذي أُجري في ظل الظروف الروماتوجرافية التالية؛ عمود: Xterra
RP18 (100 مم × 4.6 مم، 3.5 ميكرو متر)، طول متحرك: كربونات أمونيوم 10 ملي
مولار (الرقم الهيدروجيني 8.5) / أسيتو نيتريل، 14/86 إلى 86/14 (حجم/حجم، %)،
معدل التدفق: 2 مل/دقيقة، درجة حرارة العمود: حوالي 45 درجة مئوية، الكشف: UV عند
280 نانو متر.

15 المثال 1: تخليق المركب ذي الصيغة II

يتم فيما يلي بيان عمليات التخليق التفصيلية للمركب ذي الصيغة II من المركب 6- فلورو
إندول المتوفر تجارياً. يستخدم المخطط II على داي إيثوكسي ميثان وداي ميثيل أمين لتوليد
"نوع أيون إيمينيوم". ويتم فيما يلي أيضا بيان إجراء بديل يستخدم فورمالديهيد بدلا من داي
إيثوكسي ميثان.

9

المخطط II



الإجراء التخليقي:

تم تنفيذ عملية تحضير فورمالديهيد في مفاعل (أ). تم إجراء تخليق مركب له الصيغة II في المفاعل (ب). تم إجراء ترسيب المنتج النهائي في المفاعل (ج).

5

الإجراء:

إلى المفاعل (أ) تمت تعبئة داي إيثوكسي ميثان (65 مل/54 جم)، ماء (50 مل) وحمض فورميك (39 مل/47 جم). تم تسخين الخليط حتى 80 درجة مئوية/الارتجاع لمدة تبلغ حوالي ساعتين ثم تم التبريد إلى حوالي 20 درجة مئوية. إلى المفاعل B تم شحن 6-فلورو إندول (50 جم) و80% حمض أسيتيك (66 مل/70 جم، 2.5 مكافئ إلى 6-فلورو إندول). تم تبريد المعلق إلى 2-5 درجة مئوية. تمت إضافة 40% داي ميثيل أمين (مائي) (103 مل/92 جم، 2.2 مكافئ إلى 6-فلورو إندول) بالتنقيط إلى المفاعل (ب) مع الاحتفاظ بدرجة الحرارة أدناه حوالي 15 درجة مئوية. تم تقليب التفاعل لمدة تبلغ حوالي 20

15

دقيقة وفي نفس الوقت تم تعديل درجة الحرارة إلى 2-4 درجة مئوية.

9

تمت إضافة الخليط من المفاعل (أ) (DEM, ماء, حمض فورميك, فورمالديهيد وإيثانول عند حوالي 20 درجة مئوية) بالتنقيط إلى المفاعل (ب) مع الاحتفاظ بدرجة الحرارة عند 2 8 درجة مئوية. تم قلب التفاعل لمزيد من 10 دقائق عند 2-8 درجة مئوية. تم تدفئة خليط التفاعل ببطء إلى حوالي 40 درجة مئوية على مدار ساعة واحدة. تم قلب التفاعل عند حوالي 40 درجة مئوية لساعة واحدة إضافية. تم تبريد خليط التفاعل إلى حوالي 20 درجة مئوية.

إلى المفاعل (ج) تمت تعبئة NaOH بتركيز 3 مولار (800 مل، 1.24 مكافئ إلى حمض أسيتيك + حمض فورميك) وتم تبريد المحلول إلى حوالي 10 درجة مئوية. خليط التفاعل من المفاعل (ب) تمت إضافة بالتنقيط إلى المحلول NaOH في المفاعل (ج) مع الاحتفاظ بدرجة الحرارة عند 10-15 درجة مئوية (الرقم الهيدروجيني <14). تم قلب المعلق لمدة 40 دقيقة عند 5-20 درجة مئوية (الرقم الهيدروجيني <14). تم جمع المنتج بالترشيح وتم غسل عجينة الترشيح مرتين باستخدام ماء (2 x 250 مل). تم تجفيف المنتج عند حوالي 60 درجة مئوية تحت التفريغ لمدة 16 ساعة. الحصة: 95%. النقاء بواسطة HPLC (280 نانومتر): 98% من الحيز.

الإجراء باستخدام فورمالديهيد بدلا من داي إيثوكسي ميثان :

إلى مفاعل سعة 250 لتر , في جو من N₂, تمت تعبئة حوالي 40% داي ميثيل أمين مائي (35.68 كجم، 1.0 مكافئ) عند حوالي 17 درجة مئوية. تم تبريد الخليط إلى حوالي 4.5 درجة مئوية وتمت إضافة حمض أسيتيك ثلجي (43.4 كجم، 2.5 مكافئ) بالتنقيط على

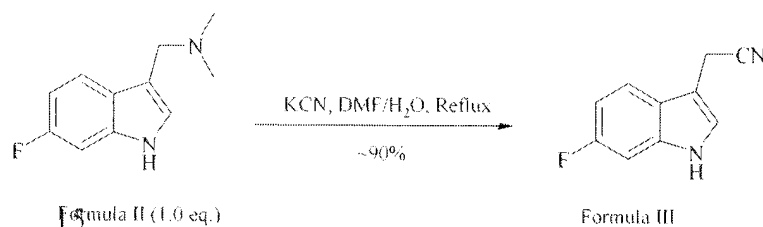
9

مدار 140 دقيقة بينما تم الاحتفاظ بدرجة الحرارة أدنى حوالي 15 درجة مئوية. وبعد التقليب لمدة 20 دقيقة عند حوالي 3 درجة مئوية، تمت ببطء إضافة 37% من فورمالديهيد مائي (25.9 ك، 1.1 جم مكافئ) على مدار حوالي 20 دقيقة مع الاحتفاظ بدرجة الحرارة فيما بين حوالي صفر درجة مئوية وحوالي 10 درجة مئوية. تمت إضافة 6- فلورو إندول (39.2 كجم). 5 كان التفاعل طاردا للحرارة وبلغت درجة الحرارة النهائية حوالي 40 درجة مئوية، ثم تم تبريدها إلى حوالي 20 درجة مئوية، وتمت إضافة خليط التفاعل في مفاعل سعة 650 لتر باستخدام NaOH بتركيز 3 مولار على مدار فترة حوالي 40 دقيقة. تم تقليب المعلق لمدة تبلغ حوالي 40 دقيقة بينما تم الاحتفاظ بدرجة الحرارة بين حوالي 5 وحوالي 20 درجة مئوية. تم ترشيح المنتج، ثم غسله باستخدام ماء DI (120 كجم) وتخفيفه عند حوالي 50 درجة مئوية للحصول على المركب ذي الصيغة II (45.4 كجم). 10 الحصيلة: 85%.

المثال 2: تخليق المركب ذي الصيغة III

يتم أدناه تقديم تخليق تفصيلي للمركب ذي الصيغة III من المركب ذي الصيغة II في المخطط III.

المخطط III



الإجراء وفقا لخطوات:

9

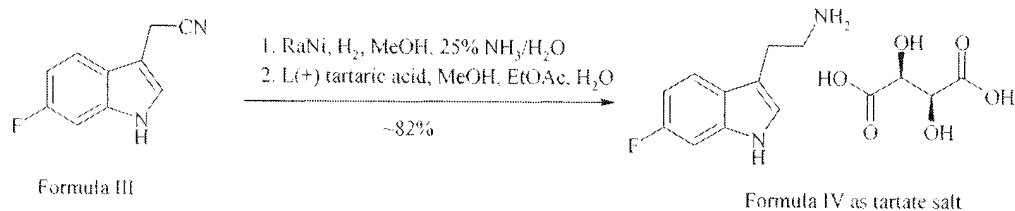
تمت تعبئة المفاعل بـ (6- فلورو -H1- إندول -3- يل ميثيل)-داي ميثيل أمين (65 جم)، KCN (31 جم)، DMF (195 مل) وماء (104 مل). تم تسخين خليط التفاعل إلى حوالي 100-105 درجة مئوية (ارتجاع قوي) لمدة تبلغ حوالي 5 8 ساعات. تم تبريد خليط التفاعل إلى 20-25 درجة مئوية. تمت تعبئة المفاعل بماء (780 مل) وطولوين (435 مل) وتم تقليب الخليط بقوة لمدة تزيد عن ساعتين. تم فصل الطبقات العضوية والمائية. وتم غسل الطبقة العضوية باستخدام 5% من NaHCO_3 (6 × 260 مل)، HCl بتركيز 2 مولار (260 مل)، 5% NaHCO_3 (260 مل) و 5% NaCl (260 مل)، بالترتيب. تم ترشيح الطبقة العضوية وتركيزها حتى الجفاف. تمت إضافة MeOH (260 مل) وتم تركيز المحلول حتى الجفاف. تم عزل المركب ذي الصيغة III في صورة زيت بني اللون. الحصيلة: 90%.
10 النقاء بواسطة HPLC (280 نانومتر): 95%.

MS m/z: 193 (M+H)⁺.

المثال 3: تخليق المركب ذي الصيغة IV

يتم أدناه تقديم تخليق تفصيلي للمركب ذي الصيغة IV في المخطط IV.

المخطط IV



15

الإجراء التخليقي:

9

تم إجراء احتزال المركب ذي الصيغة III إلى المركب IV في أوتوكلاف. وتم استخدام المفاعلين (أ) و(ب) لتحضير معلق $RaNi$ ومحاليل المواد المتفاعلة التي تم نقلها إلى الأوتوكلاف. تم استخدام المفاعلين (ج) و(د) خلال المعالجة والمفاعلين (هـ) و(و) لعزل المركب ذي الصيغة IV كملح طرطرات.

5 الإجراء:

- تمت تعبئة المفاعل (أ) بـ $RaNi$ (66 جم، ماء-رطب) و $MeOH$ (600 مل). تمت تعبئة % من NH_3 في H_2O (375 مل) (بخط تفريغ) إلى الأوتوكلاف. تم نقل المعلق $RaNi$ في $MeOH$ من المفاعل (أ) (بواسطة خط تفريغ) إلى الأوتوكلاف. تمت تعبئة 25% NH_3 في H_2O (200 مل) إلى المفاعل (أ) ثم نقلها إلى الأوتوكلاف (بخط التفريغ). تمت تعبئة المفاعل (ب) بالمركب ذي الصيغة III (211 جم) و $MeOH$ (500 مل) ثم نقله إلى الأوتوكلاف (بخط تفريغ). تمت تعبئة المفاعل (ب) بـ $MeOH$ (500 مل) ثم نقله إلى الأوتوكلاف (بخط تفريغ). تمت تعبئة 25% NH_3 في H_2O (175 مل) إلى المفاعل (ب) ثم نقلها إلى الأوتوكلاف (بخط التفريغ). تمت تهوية خليط التفاعل باستخدام النيتروجين ($3 \times N_2$) تحت ضغط حوالي 2-3 بار). تمت تهوية خليط التفاعل باستخدام هيدروجين ($4 \times H_2$) تحت ضغط حوالي 2 بار). تم تعديل ضغط الهيدروجين إلى حوالي 2 بار. وتم تسخين خليط التفاعل إلى 60 درجة مئوية. وتم ضبط ضغط الهيدروجين إلى حوالي 2.5 بار. وبعد حوالي 16 ساعة، عند حوالي 60 درجة مئوية، وضغط H_2 يبلغ 2.5 بار، تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة. وتمت تهوية خليط التفاعل باستخدام النيتروجين ($3 \times N_2$) تحت ضغط حوالي 2-3 بار).

9

تم نقل خليط التفاعل من الأوتوكلاف إلى المفاعل (ج). تم غسل المفاعل باستخدام MeOH (500 مل). تم نقل الميثانول على المفاعل (ج). تم ترك الخليط بدون تقليب لمدة 2-16 ساعة. تم جمع المادة الطافية في المفاعل (د). تمت تعبئة المفاعل (د) بـ MeOH (350 مل). تم تقليب الخليط لمدة 5 دقائق ببطء، وترك بدون تقليب لمدة 2-16 ساعة. تم جمع الماد الطافية في المفاعل (د). وتم جمع بقايا RaNi للمخلفات بعد التخلص منها. وتحت جو من النيتروجين، تم ترشيح المادة الطافية في المفاعل (د) من خلال السيليت. تم ترشيح MeOH (350 مل) إضافية خلال السيليت للحصول على ناتج ترشيح مجمع.

تم ناقل ناتج الترشيح إلى المفاعل (هـ) وتركيزه تحت ضغط منخفض حتى حوالي 2 حجم (حوالي 400-450 مل). تمت تعبئة MeOH (600 مل). تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض إلى حوالي حوالي 2 حجم (حوالي 400-450 مل). تمت تعبئة MeOH (600 مل). تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض حتى حوالي 2 حجم (حوالي 400-450 مل). تمت تعبئة MeOH (600 مل). تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض حتى حوالي 2 حجم (حوالي 400-450 مل). تمت تعبئة MeOH (600 مل). تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض حتى حوالي 2 حجم (حوالي 400-450 مل). تمت تعبئة MeOH (600 مل). تمت تعبئة MeOH (450-400 مل). تمت تعبئة MeOH (1420 مل)، أسيتات إيثيل (1135) وماء (190 مل). تم تسخين المحلول في المفاعل (هـ) إلى الارتجاع.

تمت تعبئة المفاعل (و) بحمض L (+) طرطريك (163.6 جم) و MeOH (1135 مل). تم نقل المحلول في المفاعل (و) إلى المحلول في المفاعل (هـ) على مدار 5-10 دقيقة، وهو ما أدى إلى ترسيب المنتج المرغوب في صورة ملح الطرطريك. تم تقليب الخليط لمدة تبلغ 15 دقيقة عند الارتجاع، ثم تبريده على ما يزيد عن ساعة واحدة عند 5-10 درجة مئوية. تم تقليب الخليط لمدة تبلغ حوالي ساعة واحدة عند 5-10 درجة مئوية. وتم جمع الناتج بالترشيح. وتم غسل عجينة الترشيح باستخدام أسيتات إيثيل باردة : MeOH (1:2, 380:760 مل). تم

تجفيف المنتج الأبيض اللون تحت التفريغ عند حوالي 40-45 درجة مئوية لمدة 16 ساعة.
الحصيلة: 82%. النقاء بواسطة HPLC (280 نانومتر): 99-100 % من الحيز.

MS m/z: 179 (M+H)⁺.

الإجراء باستخدام BH₃-THF:

- 5 كبدل لذلك، تم أيضا استكشاف معقد BH₃-THF محل الهدرجة لاختزال النيتريل بالمركب ذي الصيغة III إلى الأمين المناظر. وتمت تعبئة مفاعل سعة 1600 لتر، في جو من النيتروجين، عند درجة حرارة الغرفة بمحلول طولوينيك يحتوي على مركب له الصيغة III (18.46 كجم). تم ببطء إضافة محلول بتركيز 1 مولار من معقد بوران-HF (211 كجم، 2.2 مكافئ) إلى هذا المحلول على مدار ما يزيد عن حوالي 133 دقيقة مع الاحتفاظ بدرجة الحرارة بين 15 و 25 درجة مئوية. تم تسخين المحلول الأصفر الناتج إلى حوالي 65 درجة مئوية 10 والتقليب عند درجة الحرارة المذكورة لمدة تبلغ حوالي ساعة واحدة. وبعد التبريد إلى حوالي 21 درجة مئوية، تمت إضافة خليط التفاعل بالتقطيط على ما يزيد عن حوالي 80 دقيقة إلى 15% من محلول NaOH مائي جيد التقليب في ظل تدفق من النيتروجين. وتم ببطء تسخين الخليط ثنائي الطور حتى حوالي 50 درجة مئوية، والتقليب بين حوالي 50-60 درجة مئوية، 15 وتم تسخينه إلى حوالي 65 درجة مئوية، وتقليبه عند درجة الحرارة المذكورة لمدة ساعة واحدة.

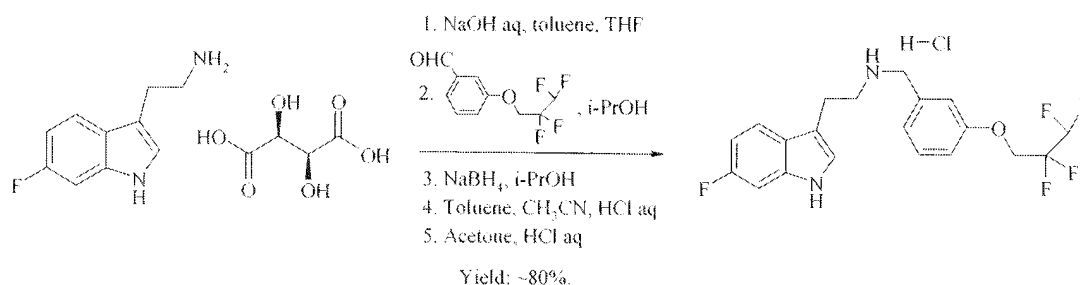
- بعد التبريد إلى حوالي 25 درجة مئوية، تم ترويق الطبقة المائية القلوية للكشف عن المخلفات. وتم بعدها تسخين خليط التفاعل إلى حوالي 50 درجة مئوية لتقطير THF تحت ضغط منخفض (حوالي 0.2 بار بالمقياس). وتمت إضافة داي كلورو ميثان (93 لتر) إلى الطور المائي المتبقي و HCl المائي (18.8 كجم من HCl مائي 37% و 22 كجم من ماء DI) على 20

9

ما يزيد عن حوالي 30 دقيقة عند حوالي 22 درجة مئوية. تم عندئذ ترك خليط التفاعل تحت التقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة تبلغ حوالي ساعتين قبل ترشيحه وغسله مرتين باستخدام داي كلورو ميثان (2×19 لتر) وتخفيفه طوال الليل تحت ضغط منخفض للحصول على المركب ذي الصيغة IV في صورة ملح مونو هيدروكلوريد. المحصلة: 72% في صورة 17.3 كجم. 5

المثال 4: تخليق المركب ذي الصيغة I

يتم بيان التخليق التفصيلي للمركب N-(2-(6-فلورو -H1- إندول -3-يل)-إيثيل)-2,3,3,3-تترا فلورو بروبو كسي) بتريل أمين في صورة ملح مونو هيدروكلوريد في المخطط V.



المخطط V 10

الإجراء:

تم تقليب ملح الطرطرات من N-(2-(6-فلورو -H1- إندول -3-يل)-إيثيل)-2,3,3,3-تترا فلورو بروبو كسي أمين (49.3 جم) في خليط من طولوين (270 مل)، THF (100 مل)، NaOH بتركيز 2 مolar (200 مل) و 15% NaCl (65 مل). تم فصل الأطوار. وتم غسل الطور العضوي باستخدام 5% من NaCl (200 مل). تم تركيز الطور العضوي تحت ضغط منخفض حتى الجفاف وتمت إذابة المادة المتبقية في أيزو بروبانول (400 مل).

9

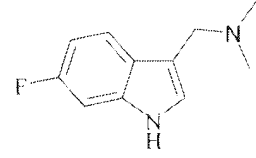
- تمت شحن 3-(2, 2, 3, 3-تترا فلورو برويوكسي)بزالديهييد(39 جم) وأيزو بروبانول (200 مل) إلى خليط التفاعل. وتم تسخين خليط التفاعل عند 60 درجة مئوية لمدة ساعتين ونصف ثم تم التبريد إلى حوالي 55 درجة مئوية. إلى خليط التفاعل الساخن، تمت إضافة معلق عبارة عن NaBH_4 (7.4 جم) في أيزو بروبانول (100+50 مل). تم تسخين خليط التفاعل عند 55 درجة مئوية لمدة 2.5 ساعة ثم تم التبريد إلى حوالي 15-20 درجة مئوية. تمت إضافة HCl بتركيز 2 مولار (80 مل) بالتنقيط على مدار فترة حوالي 30 دقيقة. تمت إضافة HCl بتركيز 2 مولار (140 مل) على فترة 15 دقيقة. تم تقليب الخليط بقوة لمدة 15 دقيقة. تم تركيز الخليط إلى نصف الحجم متبوعا بإضافة NaOH بتركيز 5 مولار (83 مل) إلى رقم هيدروجيني أكبر من أو يساوي 14. تمت إضافة طولوين (400 مل). تم فصل الأطوار وتم غسل الطور العضوي باستخدام NaOH بتركيز 2 مولار (200 مل)، 3% من NH_4Cl (200 مل) وماء (200 مل) بالترتيب. تم تقليب المعلق الناتج لمدة 2-4 ساعات وتم ترشيحه. تم غسل عجينة الترشيح باستخدام طولوين أسيتو نيتريل (9:1، 2x52 مل) و HCl بتركيز 0.1 (2x75 مل)، بالترتيب. وتم تخفيف ملح HCl الخام من المركب ذي الصيغة I تحت التفريغ عند حوالي 45 درجة مئوية لمدة تبلغ حوالي 16 ساعة.
- 15 تم إجراء التنقية النهائية للملح HCl من المركب ذي الصيغة I بواسطة إذابة ملح HCl المعزول في أسيتون (300 مل) أولا. تم ترشيح المحلول وتركيزه إلى حجم يبلغ حوالي 90-120 مل. تمت إضافة HCl بتركيز 0.1 المرشح (1900 مل) بالتنقيط على مدة 30 دقيقة. تم تقليب المعلق الناتج عند 20-25 درجة مئوية لمدة 16 ساعة ثم ترشيحه. تم غسل عجينة الترشيح باستخدام HCl بتركيز 0.1 المرشح (200 مل) والماء المرشح (150 مل) بالترتيب. تم تخفيف ملح HCl المنقى عند 40 درجة مئوية تحت التفريغ لمدة تبلغ حوالي 16 ساعة وعزله
- 20

في صورة مادة صلبة بيضاء. الحصيعة: 80%. النقاء بواسطة HPLC (280 نانومتر): < 99.5%.

MS m/z: 399 (M+H)⁺.

عناصر الحماية

1 -1 عملية لتحضير مركب له الصيغة II حيث تشتمل على الخطوات التالية:



Formula II

6 (أ) خلط محلول عبارة عن داي إيثوكسي ميثان، ماء، وحمض فورميك؛

7 (ب) إضافة محلول الخطوة (أ) إلى خليط عبارة عن 6-فلورو إندول، ميثيل أمين

8 وحمض أسيتيك؛ و

(ج) إضافة محلول قاعدي مائي.

1 -2 العملية وفقا لعنصر الحماية 1، حيث يتم خلط محلول الخطوة (أ) عند درجة

2 حرارة تتراوح من حوالي 75 درجة مئوية إلى 85 درجة مئوية

1 -3 العملية وفقا لعنصر الحماية 1، حيث يتم تقليب محلول الخطوة (أ) لأقل من

2 حوالي ساعتين.

1 -4 العملية وفقا لعنصر الحماية 1، حيث يتم إضافة محلول الخطوة (أ) إلى خليط

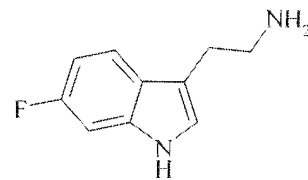
2 عبارة عن 6-فلورو إندول وحمض أسيتيك عند درجة حرارة تتراوح من حوالي 2 إلى

3 8 درجة مئوية.

1 -5 العملية وفقا لعنصر الحماية 1، حيث يكون المحلول القاعدي المائي عبارة عن

2 NaOH مائي.

1 -6 عملية لتحضير المركب ذي الصيغة IV، حيث تشتمل على الخطوات التالية:



Formula IV

6 (أ) خلط (6-فلورو -HI -إندول -3-يل) أسيتو نيتريل، NH₃ في الماء، ومحفز فلز

7 انتقالي في مذيب كحولي؛ و

(ب) هدرجة الخليط باستخدام H₂.

1 -7 العملية وفقا لعنصر الحماية 6، حيث يكون محفز الفلز الانتقالي عبارة عن

9

.RaNi

- 8- العملية وفقا لعنصر الحماية 6 أو 7، حيث يكون المذيب الكحولي عبارة عن
ميثانول. 1 2
- 9- العملية وفقا لأي من عناصر الحماية 6-8، حيث يتم إجراء المدرجة عند
ضغط يبلغ حوالي 2.5 بار لمدة تبلغ حوالي 16 ساعة. 1 2
- 10- العملية وفقا لأي من عناصر الحماية 6-9، حيث يتم إجراء المدرجة عند
درجة حرارة تتراوح من حوالي 55 درجة مئوية إلى حوالي 65 درجة مئوية. 1 2
- 11- عمية لتنقية 2- (6- فلورو -H1- إندول -3- يل)- إيثيل أمين حيث
تشتمل على الخطوات التالية: 1 2 3
- (أ) إذابة 2- (6- فلورو -H1- إندول -3- يل)- إيثيل أمين في مذيب كحولي؛ 4
- (ب) إضافة محلول عبارة عن حمض L (+)-طرطريك؛ و 5
- (ج) احتجاز ملح حمض الطرطريك في صورة راسب.
- 12- العملية وفقا لعنصر الحماية 11، حيث يكون المذيب الكحولي عبارة عن
ميثانول. 1 2
- 13- العملية وفقا لعنصر الحماية 11، حيث يتم استخدام أسيتات إيثيل مع
المذيب الكحولي. 1 2

9