

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 34292 B1**
(43) Date de publication : **01.06.2013**
(51) Cl. internationale : **C07C 233/18; C07C 231/06;
C07C 231/12; A61K 31/165;
A61P 25/20; A61P 25/22;
A61P 25/24; A61P 25/06**

(21) N° Dépôt : **35423**
(22) Date de Dépôt : **03.12.2012**
(30) Données de Priorité : **08.06.2010 CN 201010197370.0**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/CN2011/075438 08.06.2011**
(71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 35, rue de Verdun F-92284 Suresnes Cedex (FR)**
(72) Inventeur(s) : **ZHANG, Peng ; HUANG, Yu ; YUAN, Zhedong ; SHAN, Hanbin ; YU, Xiong**
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

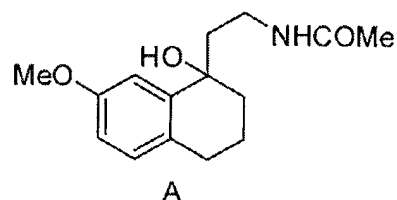
(54) Titre : **INTERMÉDIAIRES D'AGOMÉLATINE ET LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION**

(57) Abrégé : Cette invention concerne des composés intermédiaires pour la préparation d'agomélatine et leurs procédés de préparation. Deux nouveaux composés intermédiaires sont également décrits. Le procédé est simple à manipuler, bien contrôlé et se prête à la production industrielle ; la pureté est élevée sans opérations compliquées telles que la rectification et la séparation par chromatographie sur colonne. D'un autre côté, les procédés de préparation des deux nouveaux intermédiaires eux-mêmes sont simples et ont un rendement élevé.

- أ -

(مركبات أجوميلائين وسيطة وطريقة تحضيرها)الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات وسيطة لتحضير أجوميلائين، وكذلك طرق تحضيرها. ويكون المركب الوسيط الوارد في الاختراع الحالي لتحضير أجوميلائين عبارة عن مركب A على النحو المبين في الصيغة التالية. كذلك يتم توفير مركبين وسيطين جديدين. وعند استخدام هذين المركبين الوسيطين الجديدين لتحضير أجوميلائين، يكون استخدامه بسيطاً، ويتم التحكم فيه بطريقة جيدة ويتسم بنقاء عال، بدون عمليات معقدة مثل التقويم والفصل بكمروماتوجراف العمود، ويكون مناسباً للإنتاج الصناعي. بالإضافة إلى ذلك، تعتبر طرق تحضير المركبين الوسيطين الجديدين في حد ذاتهما بسيطة وتتسم بنتائج مرتفع، فقط باستخدام مركب 7-ميثوكسي-تترالون الأكثر شيوعاً في الاستخدام كمادة بادئة أصلية وإجراء خطوة تفاعل واحدة للحصول على المركبين الوسيطين، ثم خطوة أخرى لتحويل المركبين الوسيطين إلى منتج أجوميلائين المرغوب فيه. وتعتبر عمليات التفاعل المذكورة بسيطة بدرجة كبيرة، مع تحسين ناتج التفاعل والتغلب على الصعوبة في التنقية المرتبطة بالطريقة السابقة، مقارنة بالآلية السابقة لتحضير أجوميلائين. نمطياً، يزيد ناتج التفاعل الحالي على 70%.



(مركبات أجوميلاتين وسيطة وطريقة تحضيرها)الوصف الكاملالمجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات وسيطة لتحضير أجوميلاتين، وكذلك طرق تحضيرها.

الخلفية التقنية

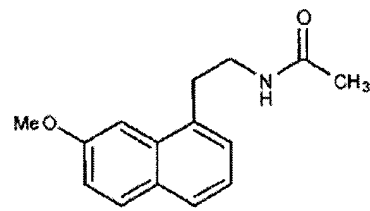
5

يتسم أجوميلاتين ببنية كيميائية كالمبينة في الصيغة (I)، والاسم الكيميائي N-[2-(7-ميثوكسي-1-نافثيل)إيثيل]أستاميد والاسم التجاري Valdoxan. ويتسم بتأثيرات دوائية مزدوجة، والتي لا تتمثل فقط في العامل المساعد لمستقبلات النظام المولّد للميلاتونين، لكن تتمثل أيضاً في العامل المضاد لمستقبل 5HT_{2C}. وتؤدي الخصائص المذكورة إلى إكساب النشاط في الجهاز العصبي المركزي، خصوصاً في علاج الاكتئاب الرئيسي، الاضطرابات العاطفية الموسمية، اختلال النوم، الأمراض القلبية الوعائية، أمراض الجهاز الهضمي، الأرق والإرهاق الناتج عن إعياء الطيران، اضطرابات الشهية والسمنة. هذا هو مضاد الاكتئاب الأول الذي يمثل نوعاً من الميلاتونين، ويمكنه بشكل فعال معالجة الاضطرابات الاكتئابية، تحسين متغيرات النوم والحفاظة على الوظيفة الجنسية. ولقد تمت إجازته بواسطة EU في 24 فبراير، 2009، بالاسم

10

التجاري Valdoxan[®]/Thymanax[®].

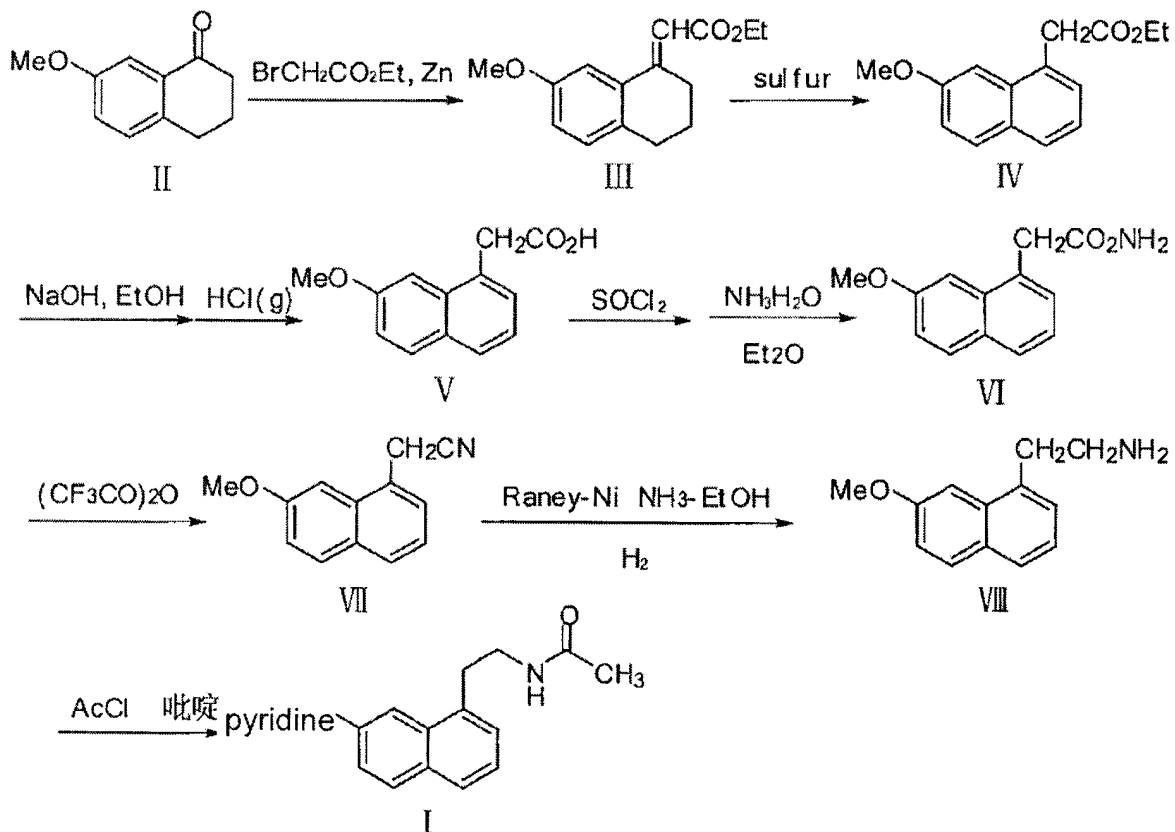
15



I

مع الأخذ في الاعتبار القيمة الصيدلانية للمركب، من المهم الحصول على المركب بطريقة تخليقية صناعية فعالة، حيث يمكن تحويله بسهولة إلى إنتاج واسع النطاق في الصناعة والحصول على أجوميلاتين بناتج جيد ونقاء مرتفع.

تم تسجيل الكثير من الطرق التخليقية لأجوميلاتين، حيث يمكن تقسيمها بشكل تقريبي إلى أربعة أنواع، وفيها تكون كافة المواد البادئة عبارة عن مركب له الصيغة (II). ولقد سجل وصف براءة الاختراع الأوروبي EP0447285 طريقة لتحضير أجوميلاتين (I): بتفاعل 7-ميثوكسي-تترالون (II) مع برومو أسيتات إيثيل بتفاعل Reformatsky، ثم المعالجة التحويل إلى مادة عطرية بنزع الهيدروجين باستخدام الكبريت للحصول على إستر إيثيل حمض (7-ميثوكسي-1-نافثيل) أسيتيك (IV)، متبوعاً بالانحلال المائي، الكلورة بأسيل، المعالجة بالأمونيا، نزع الهيدروجين والاختزال للحصول على مركب (VIII)، حيث تتم في النهاية معالجته بأسيتيل للحصول على أجوميلاتين (I)، على النحو المبين أدناه :



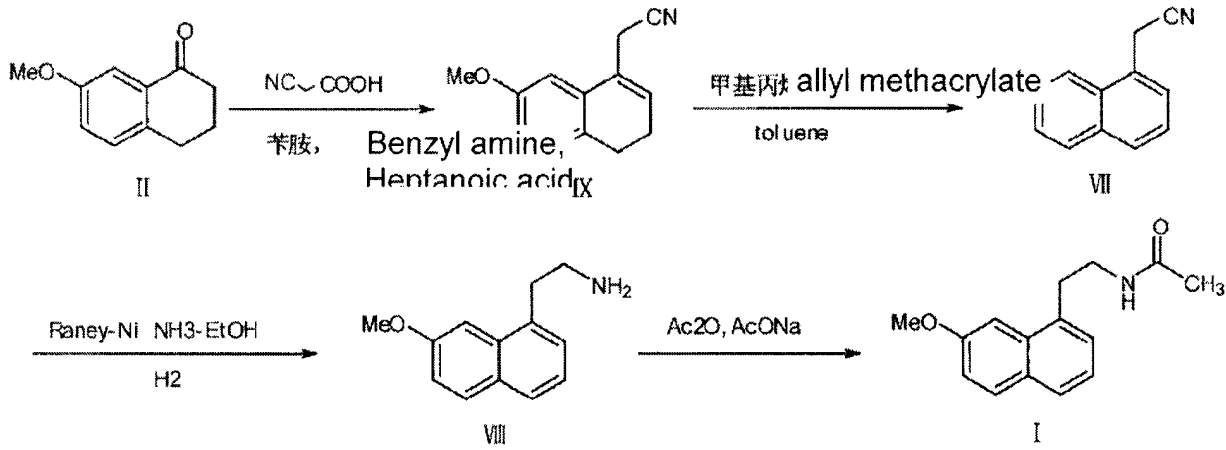
ومع ذلك، هناك بعض العيوب في الطريقة المبينة أعلاه، وتشتمل على :

(1) يستغرق تخليق 2-(7-ميثوكسي-1-نافثيل) إيثيل أمين ثماني خطوات، وهو ما يجعل متوسط الناتج أقل من 30%؛

(2) حين يتم تحويل الطريقة المبينة أعلاه إلى النطاق الصناعي، يصعب إجراء التفاعل، بشكل رئيسي نظراً لسوء الإنتاجية في الخطوة الأولى؛ وتشتمل الخطوة الأولى على تفاعل 7-ميثوكسي-تترالون (II) مع برومو أسيتات إيثيل بتفاعل Reformatsky للحصول على إيثيل (7-ميثوكسي-3، 4-داي هيدرو نفتالين-1(2H)-يليدين) أسيتات، وهو ما يتطلب البنزين كمذيب؛ ومع وضع العوامل البيئية في الاعتبار، لا تفي الخطوة المذكورة بمتطلبات الإنتاج على نطاق ضخم؛ و

(3) تكون الخطوة التالية لتحويل إيثيل (7-ميثوكسي-3، 4-داي هيدرو نفتالين-1(2H)-يليدين) أسيتات إلى مادة عطرية عادة غير كاملة، وتؤدي غالباً بعد التصبن إلى خليط، حيث يكون من الصعب فصل المنتج النقي (IV).

ولقد سجل وصف براءة الاختراع الصيني CN1680284 طريقة أخرى لتخليق أجوميلاين : يؤدي تفاعل 7-ميثوكسي-تترالون (II) مع حمض سيانو - أسيتيك إلى مركب وسيط (IX)، حيث يتم نزع الهيدروجين من المركب الوسيط (IX) في وجود محفز نزع هيدروجين Pd-C، ويكون أليل ميثاكريلات هو عامل نزع الهيدروجين، متبوعاً بالاختزال للحصول على مركب (VIII)، وأخيراً يتم تحويل المركب (VIII) إلى أجوميلاين (I) من خلال الأسيلة. يبلغ الناتج الإجمالي حوالي 72%، على النحو المبين أدناه :



لكن هناك بعض العيوب في الطريقة المبينة أعلاه:

(1) يتم استخدام بعض العوامل المسببة للسرطان في طريقة التفاعل، على سبيل المثال، نظام

المحفز بنزيل أمين/ حمض هيبتانويك بسمية عالية في تحويل الصيغة (II) إلى الصيغة (IX)؛

(2) يتم استخدام بروبييل ميثاكريلات كعامل لنزع الهيدروجين أثناء تحويل الصيغة (IX) إلى

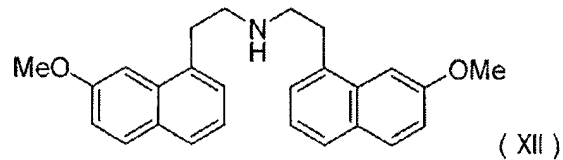
(VII)، مما يؤدي إلى الكثير من التلوث البيئي، وعلاوة على ذلك، وجد أن خطوة التفاعل هذه

فعالياً ذات إنتاجية منخفضة ويصعب تكرارها؛ و

(3) أثناء عملية نزع الهيدروجين في عملية تحويل الصيغة (VII) إلى (VIII)، يتم الحصول على

منتج ثانوي (XII)؛ لأن طبيعة المنتج الثانوي مماثلة للمنتج المرغوب فيه وهذه الخطوة هي خطوة

البنبولتيمات، ويصعب تنقية المنتج المرغوب فيه ويكون فاقد الناتج بعد إعادة البلورة كبيراً.



ومع وضع القيمة الدوائية في الاعتبار وتوجهات السوق الجيدة لأجوميلائين، من المهم تخليق

مركب له الصيغة (I) بطريقة فعالة للإنتاج الصناعي.

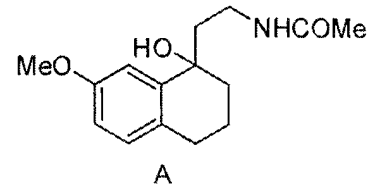
الكشف عن الاختراع

يتمثل أحد أهداف الاختراع الحالي في توفير مركبين وسيطين جديدين لتحضير أجوميلائين. وعند استخدام هذه المركبات الجديدة في تحضير أجوميلائين، يكون استخدامها بسيطاً وسهلاً (بدون عمليات معقدة مثل التقويم والفصل بعمود الكروماتوجراف)، ويمكن التحكم فيها بشكل جيد، وتكون ذات نقاء وناتج عاليين، وتكون مناسبة في الإنتاج الصناعي.

ويتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في توفير طرق تحضير للمركبين الوسيطين المبيينين أعلاه واستخدامهما.

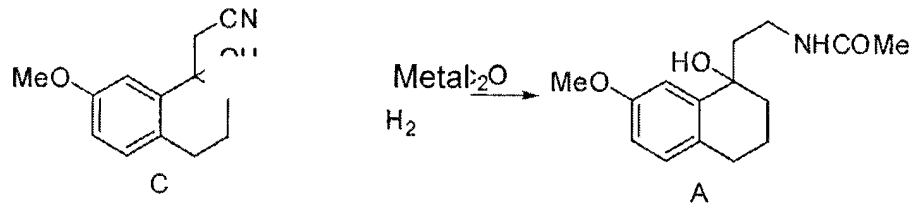
لهذه الأغراض، يتم استخدام الحلول التقنية التالية في الاختراع الحالي.

يتم استخدام مركب له الصيغة (A) :



10

تتمثل طريقة لتحضير مركب له الصيغة (A) في الأسيلة الاختزالية للمركب الذي له الصيغة (C) تحت حالة الهدرجة الحفزية، في وجود أنهيدريد أسيتيك.

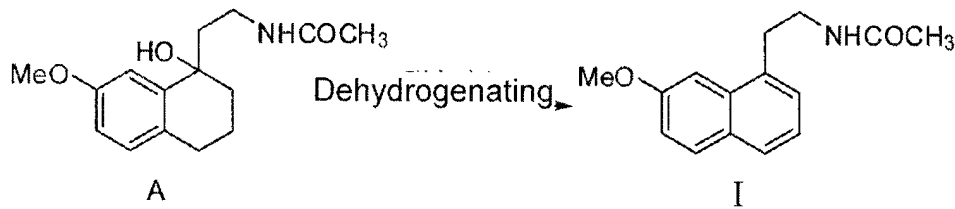


الحفز المستخدم في تحويل المركب الذي له الصيغة (C) إلى مركب له الصيغة (A) عبارة عن محفز فلزي تقليدي، مثل الكوبلت المنشط، النيكل المنشط (Ni)، وبشكل مفضل Raney-Ni؛

15

يمكن أن تكون كمية المحفز عبارة عن 0.1-0.3 ضعف المركب C بالوزن؛ وتكون كمية أنهيدريد أسيتيك عبارة عن 1-3 أضعاف الكمية المولارية للمركب C، والأفضل من ذلك 1-1.3 ضعفاً. ويكون المذيب العضوي المستخدم في هذا التفاعل عبارة عن المذيبات العضوية شائعة الاستخدام، مثل دايوكسان، THF، أسيتونيتريل أو أنهيدريد أسيتيك، بشكل مفضل. THF. درجة حرارة التفاعل المثالية تكون عبارة عن 10-50 م، والأفضل 20-30 م. يعتمد زمن التفاعل على الاستهلاك الكامل للمتفاعلات المكتشفة، ويكون نمطياً عبارة عن 6-12 ساعة. بعد اكتمال التفاعل، يمكن أن يتم التشغيل وفقاً للطرق التقليدية في المجال.

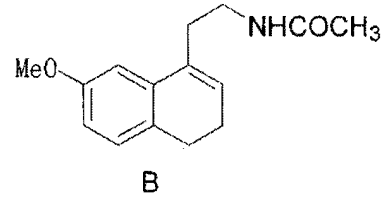
يتم توفير طريقة لتحضير أحوميلاتين باستخدام مركب A في الاختراع الحالي، حيث تشتمل على نزع الهيدروجين من مركب A وتحويله إلى مادة عطرية للحصول على المنتج المرغوب فيه بالصيغة I:



في تحويل المركب A إلى المركب I بالتحويل إلى مادة عطرية على النحو المبين أعلاه، يفضل أن يكون عامل نزع الهيدروجين عبارة عن داي كلورو- داي سيانو بنزوكينون (DDQ)، ويفضل أن تكون كمية عامل نزع الهيدروجين المذكور 1-3 أضعاف الكمية المولارية للمركب A، والأفضل 1-1.3 ضعفاً. المذيب العضوي المستخدم في هذا التفاعل هو المذيبات العضوية شائعة الاستخدام، على سبيل المثال واحد من التولوين، دايوكسان، THF، أسيتونيتريل أو حمض أسيتيك ثلجي، أو أية خليط منها، ويفضل خليط التولوين وحمض أسيتيك الثلجي، خليط أسيتونيتريل وحمض أسيتيك الثلجي، أو حمض أسيتيك الثلجي. بشكل عام تكون كمية المذيب العضوي المذكور عبارة عن 10-50 مل/ جم من المركب A. ويفضل أن تكون درجة حرارة 30-

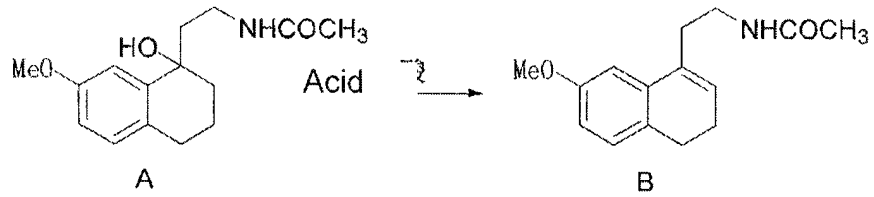
150 م، والأفضل 50-100 م. يعتمد زمن التفاعل على الاستهلاك الكامل للمتفاعلات المكتشفة، ويكون نمطياً من 30 دقيقة إلى 12 ساعة. بعد اكتمال التفاعل، يمكن أن يتم التشغيل وفقاً للطرق التقليدية في المجال.

يتم استخدام مركب له الصيغة (B) :



5

طريقة تحضير مركب له الصيغة (B) عبارة عن نزع الهيدروجين من المركب A تحت ظروف حمضية:

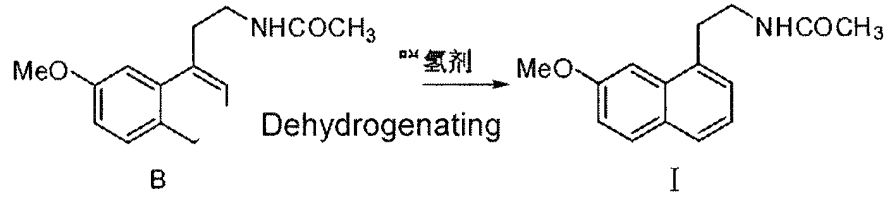


الحمض المستخدم في تحويل المركب A إلى المركب B عبارة عن حمض تقليدي، مثل حمض هيدروكلوريك، حمض كبريتيك، حمض أسيتيك، وما شابه ذلك. ويكون المذيب العضوي المستخدم عبارة عن المذيب العضوي شائع الاستخدام، مثل الكحولات، دايوكسان، THF، أو أسيتونيترييل، ويفضل مذيب من الكحول، على سبيل المثال، أسيتات إيثيل، أسيتون وما شابه ذلك. بوجه عام تكون كمية المذيب العضوي المذكور عبارة عن 10-50 مل/جم من المركب A. ويفضل أن تكون درجة الحرارة عبارة عن 20-40 م، والأفضل صفر-30 م. يعتمد زمن التفاعل على الاستهلاك الكامل للمتفاعلات المكتشفة، ويكون نمطياً عبارة عن 1-3 ساعات. وبعد اكتمال التفاعل، يمكن أن يتم التشغيل وفقاً للطرق التقليدية في المجال.

10

15

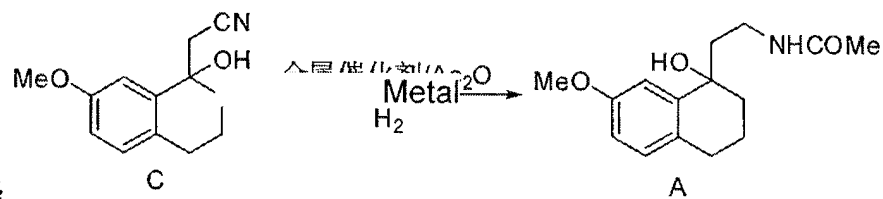
يتم توفير طريقة لتحضير أجوميلائين باستخدام المركب B في الاختراع الحالي، حيث تشتمل على تفاعل المركب B مع عامل نزع هيدروجين، للحصول على المنتج المرغوب فيه بالصيغة I:



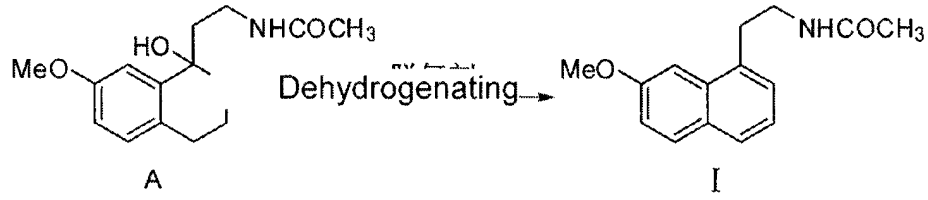
في تحويل المركب B إلى المركب I، يفضل أن يكون عامل نزع الهيدروجين عبارة عن داي كلورو- داي سيانو بنزوكينون (DDQ)، ويفضل أن تكون كمية عامل نزع الهيدروجين المذكور عبارة عن 1-3 أضعاف الكمية المولارية للمركب B، والأفضل 1-1.3 ضعفاً. ويكون المذيب العضوي المستخدم في هذا التفاعل عبارة عن المذيبات العضوية شائعة الاستخدام، مثل داي كلورو ميثان، داوكسان، THF، أسيتونيتريل، حمض أسيتيك ثلجي، أو ما شابه ذلك، ويفضل داي كلورو ميثان أو التولوين. بوجه عام تكون كمية المذيب العضوي المذكور عبارة عن 10-50 مل/جم من المركب B. ويفضل أن تكون درجة حرارة التفاعل عبارة عن صفر-50 م، والأفضل 10-30 م. يعتمد زمن التفاعل على الاستهلاك الكامل للمتفاعلات المكتشفة، نمطياً من 30 دقيقة إلى 6 ساعات. بعد اكتمال التفاعل، يتم التشغيل وفقاً للطرق التقليدية في المجال.

تشتمل طريقة تحضير أجوميلائين على الخطوات التالية :

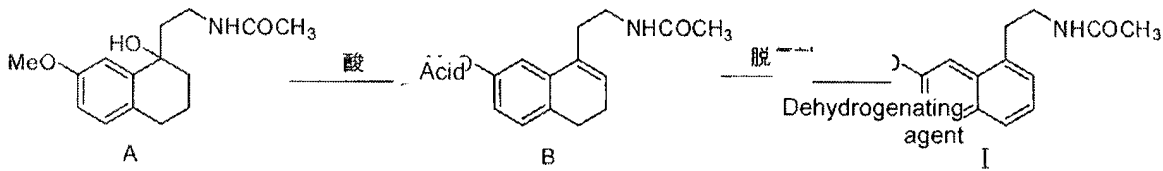
أ- الأسيلة الاختزالية للمركب C تحت الهدرجة الحفزية وفي وجود أنهيدريد أسيتيك للحصول على المركب A



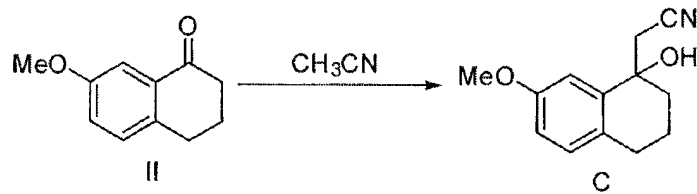
ب- نزع الهيدروجين من المركب A وتحويله إلى مادة عطرية باستخدام عامل نزع هيدروجين، للحصول على المنتج المرغوب فيه بالصيغة I



في طريقة تحضير أجوميلاتين في الاختراع الحالي، يمكننا أيضاً استخدام الطريقة التالية، حيث تشمل أولاً على نزع الهيدروجين من المركب A تحت ظروف حمضية للحصول على المركب B، ثم تفاعل المركب B مع عامل نزع هيدروجين للحصول على المنتج المرغوب فيه بالصيغة I



ويمكن الحصول على المركب الوسيط ذي الصيغة C بتكثيف الصيغة II وأستونيتريل في وجود محفّر



المحفّر المستخدم في تحويل مركب له الصيغة II إلى مركب له الصيغة (C) عبارة عن بيوتيل الليثيوم. وتكون كمية المحفّر وكمية أستونيتريل عبارة عن 1-3 أضعاف الكمية المولارية للمركب II، والأفضل 1-1.3 ضعفاً. ويكون المذيب العضوي المستخدم في هذا التفاعل عبارة عن مذيب عضوي غير مائي، مثل دايوكسان، THF، وما شابه ذلك، حيث يحتاج إلى معالجة لنزع

الهيدروجين أو يمكن شراؤه بشكل مباشر من موردين تجاريين. عادة تكون كمية الميب العضوي المذكور عبارة عن 5-20 مل/جم من المركب II. تتراوح درجة حرارة التفاعل المثالية بين 80- و-50°م، والأفضل بين 70- و-60°م. ويعتمد زمن التفاعل على الاستهلاك الكامل للمتفاعلات المكتشفة، ويكون نمطياً بين دقيقة واحدة و3 ساعات. بعد اكتمال التفاعل، يمكن أن يتم التشغيل وفقاً للطرق التقليدية في المجال.⁵

كذلك يمكن تحضير المركب C وفقاً للطرق التي يتم الكشف عنها في المراجع ذات الصلة مثل

Journal of Medicinal Chemistry, 1976, 19(6), 803.

تعتبر الكواشف والمواد البادئة المستخدمة في الاختراع الحالي متوفرة تجارياً، ما لم يتم تحديد خلاف ذلك.

مزايا الاختراع الحالي هي :¹⁰

يوفر الاختراع مركبين وسيطين جديدين؛ وحين نستخدم هذين المركبين الجديدين في تحضير أجوميلائين، يكون استخدامه بسيطاً وسهلاً، بدون عمليات معقدة مثل التقويم والفصل بكروماتوجراف العمود، ويمكن التحكم فيه بشكل جيد، ويتسم بنقاء عال، ويكون مناسباً للاستخدام الصناعي. ومع ذلك، تكون طريقة تحضير المركبين الوسيطين الجديدين في حد ذاتهما بسيطة وتتسم بإنتاجية عالية، وتكون فقط باستخدام أكثر 7-ميثوكسي-تترالون (II) شيوياً¹⁵ كمادة بادئة أصلية ويتم إجراء خطوة تفاعل واحدة للحصول على المركبات الوسيطة، متبوعة بخطوة أخرى لتحويل المركبات الوسيطة إلى منتج أجوميلائين المرغوب فيه. وتكون عمليات التفاعل المذكورة بسيطة بشكل كبير، ويتم تحسين ناتج التفاعل والتغلب على صعوبة التنقية المرتبطة بالطريقة السابقة، مقارنة بالآلية السابقة لتحضير أجوميلائين. نمطياً، يكون ناتج الاختراع الحالي بنسبة تزيد عن 70%.²⁰

الأمثلة

يتم استخدام الأمثلة التالية لإيضاح الاختراع الحالي بشكل أكبر، لكنها لا تهدف إلى تقييد مجال الاختراع بأية طريقة من الطرق.

مثال 1 :

5 (1) تخليق 2-(1-هيدروكسيل-7-ميثوكسي-1، 2، 3، 4-تتراهيدرو- نفتالين-1-يل)-
أسيتونيتريل (المركب C)

إلى وعاء تفاعل تمت إضافة أسيتونيتريل (19.0 مل) و THF غير مائي (50 مل)، وتم التبريد إلى -70 °م باستخدام ثلج جاف/ إيثانول، ثم تمت إضافة محلول n-بيوتيل اليثيوم في n-هكسان (2.5 مولار، 142.0 مل) بالتدريج ببطء. بعد التقليب لنصف ساعة تحت درجة الحرارة هذه،
10 تمت إضافة محلول المركب II (44.6 جم) في THF غير مائي (300 مل) بالتدريج ببطء، وتم قلبه لمدة ساعة واحدة عند نفس درجة الحرارة. يتم إخماد التفاعل بإضافة كلوريد أمونيوم مائي مشبع (700 مل)، ويتم استخلاصه بأسيتات إيثيل (350 مل × 3). تم تجميع الطبقات العضوية، وتم غسلها باستخدام NaCl مائي مشبع (350 مل)، وتم تحفيها بكبريتات صوديوم غير مائية، وتم تركيزها للحصول على المنتج المذكور في العنوان بلون مائل للبياض (54.3 جم). الناتج: 98.3%.

مثال 2 : 15

(2) تخليق N-2-(1-هيدروكسيل-7-ميثوكسي-1، 2، 3، 4-تتراهيدرو- نفتالين-1-يل)-
إيثيل]- أستاميد (المركب A)

تمت إذابة المركب C (54.3 جم) في THF (500 مل)، وأنهايدريد أسيتيك (33.1 جم) وبعد ذلك تمت إضافة Raney-Ni (10 جم). تمت هدرجة خليط التفاعل من خلال الاحتفاظ بضغط

الهيدروجين عند 1.1 ميغا باسكال عند درجة حرارة 30 م، حتى اكتمال التفاعل. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، وتم ترشيحه وتم تركيزه لإزالة THF. تم تخفيف المادة المتخلفة بأسيتات إيثيل (500مل)، وتم غسلها باستخدام NaHCO_3 مائية مشبعة (150مل)، ماء (150 مل) و NaCl مائي مشبع (150مل). تم تخفيف الطور العضوي الناتج بكبريتات صوديوم غير مائية، وتم ترشيحه وتركيزه للحصول على المنتج A المائل للبياض (56.0 جم). الناتج: 85%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.77-1.98 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.28 (s, OH), 2.67-2.77 (m, 2H), 3.28-3.50 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.32 (s, NH), 6.74-7.27 (m, H).

ESI-MS (m/z): 286.1 (M+Na).

Mp: 106-109 °C.

مثال 3 :

(3) تخليق N-[2-(7-ميثوكسي-1-نافثيل) إيثيل] أستاميد (المركب I) ¹⁰

تمت إذابة المركب A (56.0 جم) في التولوين (500مل) وحمض أسيتيك (50مل)، تمت إضافة DDQ (53.2 جم)، وتم تسخين الخليط عند 40 م لحوالي 5 ساعات. بعد اكتمال التفاعل، تم ترشيح الخليط، وتم غسل الرشيح باستخدام NaHCO_3 مائية مشبعة (250مل × 2)، ماء (250 مل) و NaCl مائي مشبع (250مل). تم تخفيف الطور العضوي الناتج باستخدام كبريتات صوديوم غير مائية، وتم ترشيحه وتم تبخير المذيب. تمت إعادة بلورة المادة المتخلفة من إيثانول - ماء (1:1)، وتم تخفيفه في فرن للحصول على المنتج الوارد في العنوان كمسحوق أبيض (43.8 جم). الناتج: 85%.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.922 (s, 3H), 3.21-3.24(t, 2H), 3.56-3.61(q, 2H) , 3.96(s, 3H), 5.97 (s, 1H), 7.14-7.16 (q, 1H) , 7.22-7.26 (m, 2H) , 7.46-7.47 (m, 1H) , 7.64-7.67 (m, 1H) , 7.72-7.74 (d, 1H).

ESI-MS(m/z): 244.14 (M+H).

مثال 4⁵

(1) تخليق 2-(1-هيدروكسيل-7-ميثوكسي-1، 2، 3، 4-تترا هيدرو- نفتالين-1-يل)-أستونيتريل (المركب C)

إلى وعاء تفاعل تمت إضافة أستونيتريل (9.5 مل) و THF غير مائي (25 مل)، وتم التبريد إلى -70 °م باستخدام ثلج جاف/ إيثانول، ثم تمت إضافة محلول n-بيوتيل الليثيوم في n-هكسان (2.5 مولار، 71.0 مل) بالتنقيط ببطء. بعد التقليب لنصف ساعة تحت درجة الحرارة هذه، تمت إضافة محلول المركب II (22.3 جم) في THF غير مائي (150 مل) بالتنقيط ببطء، وتم التقليب لمدة ساعة واحدة عند نفس درجة الحرارة. يتم إخماد التفاعل بإضافة كلوريد أمونيوم مائي مشبع (350 مل)، وتم استخلاصه بأستات إيثيل (200 مل × 3). تم تجميع الطبقات العضوية، وتم غسلها باستخدام NaCl مائي مشبع (200 مل)، وتم تخفيفها بكبريتات صوديوم غير مائية، وتم تركيزها للحصول على المنتج الوارد في العنوان بلون مائل للبياض (27.2 جم). الناتج: 98.4%.

مثال 5

(2) تخليق N-[2-(1-هيدروكسيل-7-ميثوكسي-1، 2، 3، 4-تترا هيدرو-نفتالين-1-يل) إيثيل]-أستاميد (المركب A)

تمت إذابة المركب C (27.2 جم) في THF (250 مل)، وأهيدريد أستيك (15.6 جم) وبعد ذلك

تمت إضافة Raney-Ni (4 جم). تمت هدرجة خليط التفاعل من خلال الاحتفاظ بضغط الهيدروجين عند 1.1 ميغا باسكال عند درجة حرارة 30° م، حتى اكتمل التفاعل. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، وتم ترشيحه وتم تركيزه لإزالة THF. تم تخفيف المادة المتخلفة بأستيات إيثيل (250 مل)، وتم غسلها باستخدام NaHCO₃ مائية مشبعة (100 مل)، ماء (100 مل) و NaCl مائي مشبع (100 مل). تم تخفيف الطور العضوي الناتج بكبريتات صوديوم غير مائية، وتم ترشيحها وتركيزها للحصول على المنتج الوارد في العنوان بلون مائل للبياض (28.0 جم).
الناتج: 85%.

¹HNMR(CDCl₃) δ : 1.77-1.98 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.28 (s, OH), 2.67-2.77 (m, 2H), 3.28-3.50 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.32 (s, NH), 6.74-7.27 (m, H).

ESI-MS (m/z): 286.1 (M+Na).

Mp: 106-109 °C. ¹⁰

مثال 6:

(3) تخليق N-[2-(7-ميثوكسي-3، 4-داي هيدرو-نفثالين-1-يل) إيثيل] أستاميد (المركب

(B)

تمت إذابة المركب A (28.0 جم) في أستيات إيثيل (300 مل) لتكوين معلق، حيث تم بعد ذلك إضافة HCl مركز (12 مولار، 13.3 مل) إليه بالتدريج عند درجة حرارة الغرفة. تحول المعلق تدريجياً إلى معلق رائق. وتم قلب محلول التفاعل لمدة ساعتين وتم صبه في الماء (150 مل). بعد فصل الطبقات، تم غسل الطور العضوي باستخدام NaHCO₃ مائية مشبعة (150 مل × 2)

¹⁵

وNaCl مائي مشبع (150مل)، وتم تخفيفه بكبريتات صوديوم غير مائية، وتم ترشيحه وتركيزه للحصول على المنتج الوارد في العنوان كزيت (25.5 جم). الناتج: 97.8%.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.944 (s, 3H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 4H) ,
3.40-3.45 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.59 (s, NH), 5.90-5.93 (m, 1H) , 6.68-7.05
(t, 3H) .

ESI -MS(m/z) : 268.3. (+Na) .

مثال 7 :

(4) تخليق N-[2-(7-ميثوكسي-1-نافثيل) إيثيل] أستاميد (المركب I) ⁵

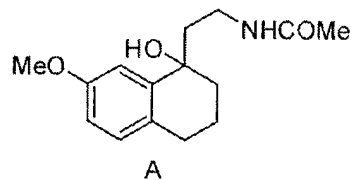
تمت إذابة المركب B (25.5 جم) في داي كلورو ميثان (250مل)، وتمت إضافة DDQ (26.1 جم) على دفعات، وتم تقليب الخليط طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. بعد اكتمال التفاعل، تم ترشيح الخليط، وتم غسيل الرشيح باستخدام NaHCO_3 مائية مشبعة (150مل \times 2)، ماء (150 مل) وNaCl مائي مشبع (150مل). تم تخفيف الطور العضوي الذي تم الحصول عليه بكبريتات صوديوم غير مائية، وتم ترشيحه وتم تبخير المذيب. تمت إعادة بلورة المادة المتخلفة من إيثانول -
ماء (1:1)، وتم تخفيفها في فرن للحصول على مسحوق أبيض (46.4 جم). الناتج: 91.8%.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.922 (s, 3H), 3.21-3.24 (t, 2H), 3.56-3.61 (q, 2H) , 3.96 (s, 3H), 5.97
(s, 1H), 7.14-7.16 (q, 1H) , 7.22-7.26 (m, 2H) , 7.46-7.47 (m, 1H) , 7.64-7.67 (m, 1H) ,
7.72-7.74 (d, 1H).

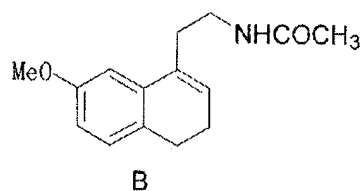
ESI -MS(m/z): 244.14 (M+H). ¹⁵

عناصر الحماية

1- المركب A بالصيغة التالية

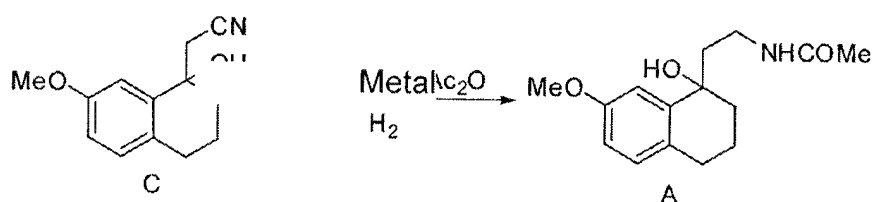


2- المركب B بالصيغة التالية:



3- طريقة لتحضير المركب A وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، حيث تشتمل على الأسيلة الاختزالية

للمركب C تحت ظروف الهدرجة الحفزية وفي وجود أنهيدريد أسيتيك



4- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية رقم 3، وتتسم بأن المحفّز الفلزي المذكور يكون عبارة عن

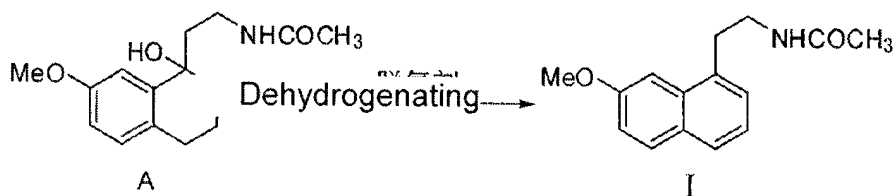
Raney-Ni، وتكون كميته عبارة عن 0.1-0.3 ضعف كمية المركب C بالوزن.

5- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية رقم 3، حيث تتسم بأن كمية أنهيدريد أسيتيك المذكور عبارة

عن 1-1.3 ضعف الكمية المولارية للمركب C.

6- طريقة تحضير أجوميلاتين باستخدام المركب A، حيث تشتمل على نزع الهيدروجين من

المركب A وتحويله إلى مركب عطري للحصول على المنتج المرغوب فيه بالصيغة I:

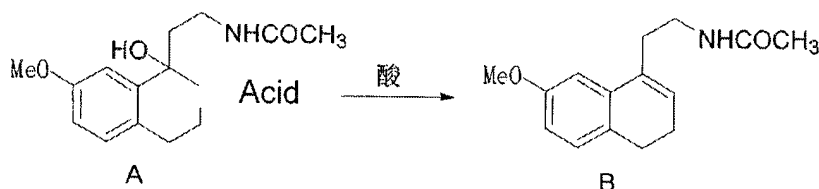


7- طريقة تحضير أجوميلائين باستخدام المركب A وفقاً لعنصر الحماية رقم 6 ، حيث تتسم بأن عامل نزع الهيدروجين المستخدم في العملية المذكورة للتحويل إلى مركب عطري يكون عبارة عن داي كلورو - داي سيانو بنزوكينون.

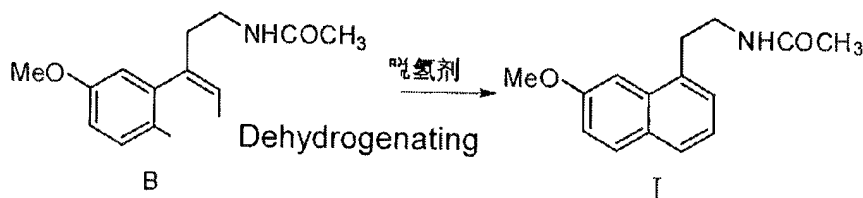
8- طريقة تحضير أجوميلائين باستخدام المركب A وفقاً لعنصر الحماية رقم 6 ، حيث تتسم بأن كمية عامل نزع الهيدروجين تكون عبارة عن 1-3 أضعاف كمية المركب A.

9- طريقة تحضير أجوميلائين باستخدام المركب A وفقاً لعنصر الحماية رقم 6 ، حيث تتسم بأن المذيب المستخدم في التفاعل يكون عبارة عن خليط من التولوين وحمض أسيتيك ثلجي ، خليط من أسيتونيتريل وحمض أسيتيك ثلجي ، أو حمض أسيتيك ثلجي.

10- طريقة لتحضير المركب B وفقاً لعنصر الحماية رقم 2 ، حيث تشتمل على نزع الهيدروجين من المركب A تحت ظروف حمضية:



11- طريقة لتحضير أجوميلائين باستخدام المركب B، حيث تشتمل على تفاعل المركب B مع عامل لنزع الهيدروجين للحصول على المنتج المرغوب فيه بالصيغة I:



12- طريقة تحضير أجوميلائين باستخدام المركب B وفقاً لعنصر الحماية رقم 11 ، حيث تتسم بأن عامل نزع الهيدروجين المذكور يكون عبارة عن داي كلورو - داي سيانو بنزوكينون.

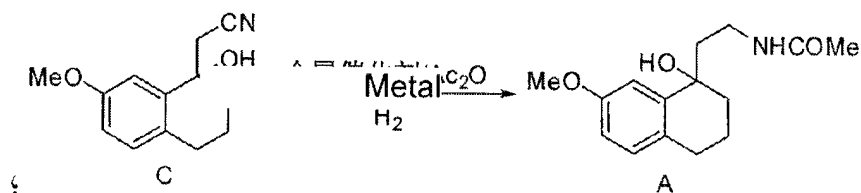
13- طريقة تحضير أجوميلاتين باستخدام المركب B وفقاً لعنصر الحماية رقم 11 ، حيث تتسم بأن كمية عامل نزع الهيدروجين المذكور تكون عبارة عن 1-3 أضعاف الكمية المولارية للمركب B.

14- طريقة تحضير أجوميلاتين باستخدام المركب B وفقاً لعنصر الحماية رقم 11 ، حيث تتسم بأن المذيب العضوي المستخدم في التفاعل يكون عبارة عن داي كلورو ميثان أو تولوين.

5 15- طريقة لتحضير أجوميلاتين، حيث تشتمل على الخطوات التالية :

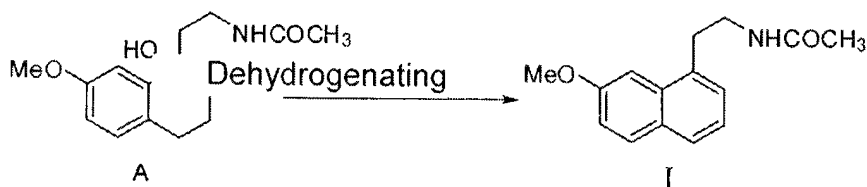
أ- الأسيلة الاختزالية للمركب C تحت الهدرجة الحفزية وفي وجود أميدريد أستيك للحصول

على المركب A



ب- نزع الهيدروجين من المركب A وتحويله إلى مركب عطري باستخدام عامل نزع هيدروجين،

10 للحصول على المنتج المرغوب فيه بالصيغة I



16- طريقة تحضير أجوميلاتين وفقاً لعنصر الحماية رقم 15 ، حيث تتسم أولاً بنزع الهيدروجين

من المركب A تحت ظروف حمضية للحصول على المركب B، ثم تفاعل المركب B مع عامل نزع

هيدروجين للحصول على المنتج المرغوب فيه بالصيغة I

