

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 34301 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 239/70**
(43) Date de publication : **01.06.2013**

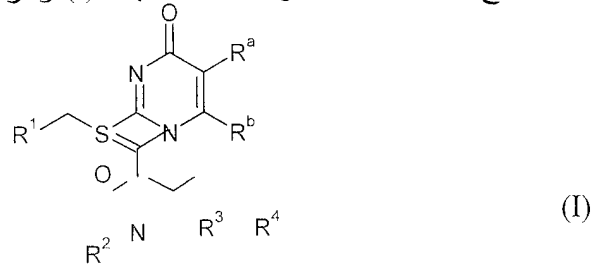
(21) N° Dépôt : **35441**
(22) Date de Dépôt : **10.12.2012**
(30) Données de Priorité : **17.05.2010 US 61/345,224**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2011/036821 17.05.2011**
(71) Demandeur(s) : **GLAXO GROUP LIMITED, Avenue Greenford Middlesex Glaxo Wellcome House Berkeley UB6 0NN (GB)**
(72) Inventeur(s) : **CARDWELL, Kevin, Stuart ; CRAWFORD, Claire, Frances ; DAVIES, Suzanne, Helen ; WADE, Charles, Edward**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **NOUVEAUX PROCEDES**

(57) Abrégé : Cette invention concerne des procédés de préparation d'un composé de formule (I) et des intermédiaires pour ceux-ci. Les composés de formule (I) sont utiles pour traiter des maladies cardiovasculaires et inflammatoires telles que l'athérosclérose.

الملخص

يتعلق هذا الاختراع بطريقة لعمل مركب له الصيغة (I) ومركبات وسطية لنفس



المركبات ذات الصيغة (I) كونها مفيدة لعلاج الأمراض القلبية الوعائية والالتهابات مثل تصلب الشرايين.

34301 JUN 2013

الوصف الكاملخلفية الاختراع:-

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير مركبات بيريميدينون معينة.

يذكر طلب البراءة الدولية 01/60805 (SmithKline Beecham plc) نوع جديد من مركبات

البيريميدينون، فيما بينها تلك المستبدلة عند N1.

5 ومركبات البيريميدينون المذكورة في طلب البراءة الدولية 01/60805 عبارة عن مثبطات للإنزيم فوسفوليباز A₂ المصاحب لليوبروتين (Lp-PLA₂) وعلى هذا النحو يتوقع أن تستخدم في العلاج، بصفة خاصة في الوقاية الأولية والثانوية من الحوادث التاجية الحادة، على سبيل المثال تلك الناتجة من تصلب الشرايين، المشملة على تصلب الشرايين الوعائية الطرفية وتصلب الشرايين الوعائية المخية.

وتذكر أيضاً عمليات عديدة لتحضير مركبات البيريميدينون المذكورة أيضاً في طلب البراءة الدولية

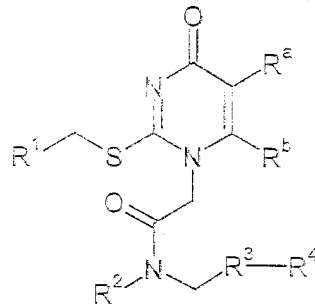
10 01/60805، فيما بين ذلك ألكلة نواة البيريميدينون. وتعاني هذه العملية بصفة عامة من إنتاجيات متوسطة نتيجة الإنتقائية الضعيفة الملحوظة في ألكلة نواة البيريميدينون. ويذكر أيضاً تحضير هذه المركبات في طلب البراءة الدولية 03/16287. وبينما تحقق هذه العملية إنتقائية محسنة، فإنها تعاني بصفة عامة من إنتاجية وسطية بصفة خاصة في الخطوة الإنتقائية الموضوعية المذكورة.

ويعد الاختراع الحالي بصفة خاصة عمليات مميزة، غير مذكورة حتى الآن، لتحضير بعض من

15 مركبات البيريميدينون المذكورة في طلب البراءة الدولية 01/60805.

الوصف العام للاختراع:-

في صورة أولى يعد الاختراع الحالي عملية لتحضير مركب الصيغة (I):



حيث:

R^a و R^b سويا مع حلقة بيريميدين لذرات كربونية المرتبطة بهما لتشكيل حلقة بنتيل حلقي؛

R^1 تمثل فنيل، غير مستبدلة أو مستبدلة بواسطة مجموعات 1-3 فلورو؛

R^2 تمثل ألكيل $C_{(1-3)}$ مستبدلة بواسطة NR^5R^6 ؛ أو

5 R^2 تمثل الكيل $Het-C_{(0-2)}$ ، التي فيها Het تمثل حلقة حلقية مخلطة ذات 5- إلى 7- أضلاع محتوية على

نيتروجين والتي فيها N قد تكون مستبدلة بواسطة الكيل $C_{(1-6)}$ ؛

R^3 تمثل فنيل؛

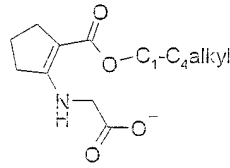
R^4 تمثل فنيل تكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواسطة الكيل $C_{(1-6)}$ أو ألكيل $C_{(1-4)}$ أحادية أو فوق فلورو؛ و

R^5 و R^6 التي قد تكون مشابهة أو مختلفة ممثلة بـ ألكيل $C_{(1-6)}$ ؛

10 تتضمن الطريقة إجراء واحد أو أكثر من خطوات التفاعل التالية:

(أ) معالجة ألكيل $C_{(1-4)}$ -2 أو كسو بنتان حلقي كربوكسيلات مع ملح معدني قلوي للجليسين لتكوين مركب

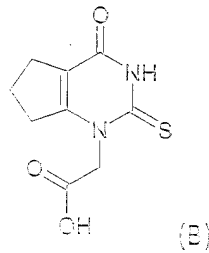
الصيغة (A):



(A);

(ب) حلقة مركب له الصيغة (A) لتكوين الهكسا هيدرو-1H- بنتا حلقي [d] بيريميدين-1-يل) حمض خليك

15 له الصيغة (B):



(B)

بمعالجة مركب له الصيغة (A) بإما (i) أو (ii):

(i) ملح ثيوسيانات و

(أ) هالو الكيل سيلان ومصدر بروتين (مثل الماء أو الكحول)، مع التسخين، أو

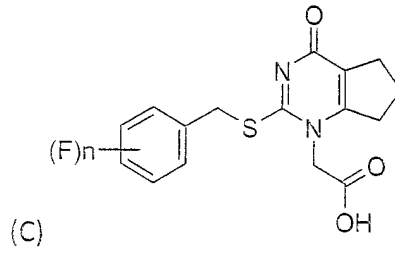
(ب) حمض لا مائي، مع التسخين؛ أو

(ii) ثالث مثيل سيليل ثيو سيانات، مع التسخين؛

(ج) تشكيل ثيو-4- أوكسو-4، 5، 6، 7- رابع هيدرو-1H- بنتا حلقي [d] بيريميدين-1-يل

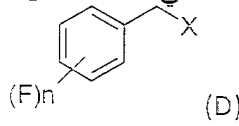
5

حمض خليك للصيغة (C)



فيه n تمثل صفر إلى 3،

بمعالجة مركب بالصيغة (B) مع كاشف ثيو-ألكتة التي تمثل مشتق بنزيل للصيغة (D):

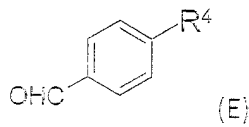


10

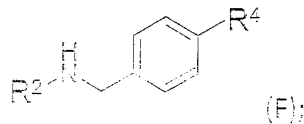
فيه n تمثل صفر إلى 3 و X تمثل مجموعة تاركة، في وجود قاعدة معدنية قلوية و / أو كربونات المعدنية

القلوية؛

(د) معالجة الألدريد ذات الصيغة (E):



مع الأمين، محفز معدني ثقيل و هيدروجين لتكوين أمين ثانوي ذو الصيغة (F):



15

9

(هـ) تشكيل مركب له الصيغة (I) بمعالجة مركب له الصيغة (C) مع كربونيل ثاني إيميدازول وأمين ثانوي له الصيغة (F) وتسخين الخليط.

وأيضاً داخل مجال هذا الاختراع توجد المركبات الوسطية العديدة المستخدمة في العملية المذكورة سابقاً لعمل مركبات الصيغة (I)، وعمليات لعمل هذه المركبات الوسطية المتضمنة على واحد أو أكثر من الخطوات المذكورة سابقاً الموضحة.

5

الوصف التفصيلي:-

لأغراض هذا الاختراع، يشير ألكيل C(16) (الذي قد يشار له كبديل بألكيل C₁-C₆)، المشتمل، على سبيل المثال، على ألكيل C(14) أو ألكيل C₁-C₄ إلى شق هيدروكربون مستقيم السلسلة أو متفرع به العدد المحدد من ذرات الكربون. على سبيل المثال، كما استخدم هنا، المصطلحات "ألكيل-C(16)" تشير إلى مجموعة ألكيل محتوية على 1 على الأقل ولما يصل إلى 6 ذرات كربون. وتشتمل أمثلة مجموعات الألكيل المتفرعة أو المستقيمة السلسلة المذكورة، دون تحديد، على ميثيل، إيثيل، بروبيل عادي، أيزوبروبيل، أيزوبيوتيل، بيوتيل عادي، ثلاثي بيوتيل، بنتيل عادي، أيزوبنتيل، وهكسيل عادي، ومشابهات متفرعة من الألكانات العادية الثلاثة الأخيرة.

10

ويشير هالو إلى فلورو، برومو، كلورو أو يودو. وعندما تكون هذه المجموعة على مجموعة ألكيل،

15

قد يوجد 1 أو أكثر من أي واحد من مجموعات الهالو الأربعة المذكورة، أو مخاليط منها.

وعندما يستخدم المصطلح "أحادي إلى فوق فلورو- ألكيل C(14)" فإنه يشير إلى مجموعة ألكيل محتوية على 1 على الأقل ولما يصل إلى 4 ذرات كربون والتي تستبدل بمجموعة فلورو واحدة على الأقل على أي من أو كل الكربون، وقد تمتلك لما يصل إلى 1 + n 2 مجموعات فلورو حيث n عبارة عن عدد الكربون. وتشتمل الأمثلة، دون تحديد، على فلوروميثيل، ثاني فلوروميثيل، ثالث فلوروميثيل، 2، 2، 2- ثلاث فلوروميثيل، خامس فلوروميثيل، 2- (ثالث فلوروميثيل) إيثيل، وفونا فلورو- ثلاثي بيوتيل. ويعتبر ثالث فلوروميثيل مجموعة مفيدة بصفة خاصة، عندما تتواجد عند الموضع 4 على حلقة الفينيل R⁴.

20

وفيما يتعلق بالفينيل في R¹، إذا استبدل بفلورو قد يوجد 1- 3 مجموعات فلورو على حلقة الفينيل عند أي اتحاد من المواضع على الحلقة. وتعتبر مفيدة بصفة خاصة المجموعات 4- فلوروفينيل، 3، 4- ثنائي

فلوروفنيل، 3، 4، 5- ثالث فلوروفنيل، وبصفة خاصة المجموعات 4- فلوروفنيل، 3، 4، 5- ثالث فلوروفنيل، أو 2، 3- ثاني فلوروفنيل.

وفيما يتعلق بـ R^2 ، تشتمل الحلقات الحلقية المخالطة المناسبة المحتوية على 5 إلى 7 أضعاف والمحتوية على N على بيرروليدين، بييريدين وأزبان.

5 وتشتمل الكحولات C_{1-6} (مثل C_{1-4}) على ألكانات متفرعة أو مستقيمة السلسلة محتوية على 1 على الأقل ولما يصل إلى 6 كربون، ومستبدلة بـ 1، 2 أو 3 مجموعات -OH. وتشتمل الأمثلة، دون تحديد، على كحولات ميثيل، إيثيل، بروبيل عادي، أيزوبروبيل، أيزوبيوتيل، بيوتيل عادي، ثلاثي بيوتيل، بنتيل عادي، أيزوبنتيل، وهكسيل عادي، ومشابهات منها متفرعة.

وفي بعض التجسيمات، يتم إجراء العملية طبقاً للوصف التالي.

10 في الخطوة (أ)، تكون إسترات الألكيل من 2- أوكسو سيكلو بنتان كربوكسيلات متاحة تجارياً. ويكون إستر الميثيل مفيد بصفة خاصة و متاح بسهولة. وقد يكون ملح المعدن القلوي من الجلايسين عبارة عن ملح الصوديوم، البوتاسيوم أو الليثيوم، والذي يكون متاح تجارياً أو محضر في الموضع من الجلايسين وقاعدة مناسبة مثل إيثوكسيد صوديوم. وملح الصوديوم مفيد بصفة خاصة. ويتم إجراء التفاعل في مذيب قطبي مثل كحول مائي منخفض الوزن الجزيئي (مثل C_{1-4} ، على سبيل المثال إيثانول، ميثانول، و/ أو أيزوبروبانول)، مذيب أميدي (مثل، -N- ميثيل بيرروليدينون) أو حمض كربوكسيليك (مثل، حمض الخليك). ويسخن خليط

15 التفاعل، على سبيل المثال، إلى بين 50°م - 70°م لفترة كافية قصيرة بصفة عامة، على سبيل المثال زوج من الساعات أو هكذا، ويشغل بعد ذلك بالوسائل التقليدية للحصول على ملح المعدن القلوي من إستر (2- [ميثيلوكسي] كربونيل-1-سيكلو بنتين-1-يل) ميثيل أو يستخدم في المحلول كما هو.

وبخصوص خطوة غلق الحلقة (ب)، تكوين سادس هيدرو- 1H- سيكلوبنتا [d] بيريميدين-1-يل)

20 حمض خليك ذي الصيغة (B)، يعالج ملح المعدن القلوي ذي الصيغة (A) بأي من:

(i) ملح ثيوسيانات مثل ثيوسيانات أمونيوم أو ثيوسيانات معدن قلوي مثل ثيوسيانات صوديوم، أو ثيوسيانات بوتاسيوم، وأ) هالو ألكيل سيلان ومصدر بروتون مثل الماء أو الكحول (مثل، كحولات C_{1-4} ، مشتمل على سبيل المثال على، ميثانول) في مذيب مناسب، مثل مذيب أميدي (مثل، -N- ميثيل بيرروليدينون) أو حمض

كربوكسيليك (مثل، حمض الخليك)، لفترة كافية، بصفة عامة ساعات عديدة، عند درجة حرارة مرتفعة على سبيل المثال بين 80م° - 120م°؛ أو ب) حمض لامائي (غير عضوي أو عضوي) مثل حمض الهيدروكلوريك اللامائي أو ميثان حمض سلفونيك، مع التسخين (كما في (أ) سابقاً)؛ أو (ii) ثالث ميثيل سيليل أيزوسيانات، مع التسخين (كما في (i) سابقاً).

5 وطرق استخدام ملح الثيوسيانات مناسبة بصفة خاصة. وفي هذه الطرق، المعالجة بملح الثيوسيانات سيتبع بصفة عامة بالمعالجة بالهالو ألكيل سيلان ومصدر بروتون، أو بحمض لامائي، بالرغم من أنه قد يتم دمج الكواشف بأي ترتيب. وبأي من طرق غلق الحلقة، بعد استخدام الحرارة على الخليط، بصفة عامة لساعات عديدة، يتم تبريده ويعزل الناتج وينقى بالوسائل التقليدية.

ويحضر الثيول ذي الصيغة (C) [الخطوة (ج)] بمعالجة سادس هيدرو-1H- سيكلوبنتا [d]

10 بيريميدين-1-يل) حمض خليك بعامل يضيف ثيو- ألكيل والذي يكون عبارة عن مجموعة بنزويل غير مستبدلة أو مستبدلة ذات الصيغة (D). وقد تمتلك الصيغة (D) أي مجموعة تاركة مناسبة (X) والتي تمثل بكلور، بروم، يود أو مجموعة OSO_2R - والتي فيها R عبارة عن ألكيل (مثل، C_{1-6})، فوق فلورو ألكيل (مثل، ثالث فلوروميثيل) أو مجموعة أروماتية (مثل، فنيل). ويقلب الحمض (B) في مذيب قطبي مناسب، على سبيل المثال الماء وكحول منخفض الوزن الجزيئي، ويعالج بعد ذلك بقاعدة عضوية أو غير عضوية، على سبيل المثال، تضاف قاعدة معدن فلزي مثل هيدروكسيد صوديوم أو هيدروكسيد بوتاسيوم و/ أو كربونات معدن فلزي مثل كربونات صوديوم أو كربونات بوتاسيوم. ويتم الحفاظ على هذا الخليط أو تسخينه عند درجة حرارة منخفضة، على سبيل المثال 20م° - 50م° ويضاف مشتق البنزويل ويستمر التسخين لفترة مناسبة، بصفة عامة زوج من الساعات. ويستخلص الناتج بالوسائل التقليدية؛ وإضافة حمض عضوي أو غير عضوي منخفض الوزن الجزيئي (مثل، حمض الفورميك، الكبريتيك أو الفوسفوريك) قد يسهل البلورة.

20 وفي الخطوة (د)، يحضر الأمين الثانوي (F) المطلوب لتكوين مجموعة الأמיד في الصيغة (I) من الأندريد (E) بمعالجة الأندريد بالأمين المستبدل المناسب في وجود حفاز معدن ثقيل مثل البالاديوم أو غاز الهيدروجين، في مذيب مناسب مثل مذيب أروماتي (مثل، طولوين)، مذيب كيتوني (مثل، ميثيل أيزوبوتيل كيتون) أو مذيب خلات ألكيل (مثل، خلات أيزوبروبيل). والأمينات المناسبة عبارة عن ثاني أمينات ألكينين

- ذات الصيغة $C_{1-3}NR^5R^6$ ، والتي فيها R^5 و R^6 كما عرف في الصيغة (I)، وذات الصيغة Het-C₍₀₋₂₎alkyl التي فيها Het عبارة عن حلقة مخلطة حلقيه محتوية على 5 إلى 7 أضلاع ومحتوية على N وفيها قد يستبدل N بالكيل C₍₁₋₆₎. وعندما تكتمل الهدرجة، يستخلص الناتج بالوسائل التقليدية (قد يترك ويستخدم في المحلول).
- والخطوة الأخيرة، تتضمن الخطوة (هـ) غالباً على معالجة المركب (C) بكاربونيل ثاني إيميدازول في مذيب غير محتوي على بروتون، مما يدمج بذلك الخليط مع الأمين (F) ويسخن الخليط. ولذلك، يتم إجراء 5 الخطوة (هـ) بشكل مناسب أولاً بمعالجة الثيول (C) المحضر في الخطوة (ج) بكاربونيل ثاني إيميدازول في مذيب مناسب غير محتوي على بروتون مثل مذيب أروماتي (مثل، طولوين)، مذيب كيتوني (مثل، ميثيل أيزوبيوتيل كيتون) أو مذيب خلات ألكيل C₁₋₆ (مثل، خلات أيزوبروبيل) وتسخين المحلول. وكبدل، قد يتم دمج الثيول (C) مع الكواشف بأي ترتيب. وهذه الخطوة تكون مركب إيميدازول وسطي والذي لا يتم عزله، لكن يضاف كما هو إلى محلول من الأمين الثانوي (F) المحضر في الخطوة (د). ويسخن هذا المحلول على 10 سبيل المثال، إلى 80°-100°م أو حوالي ذلك إلى أن يظهر الاختبار التقليدي أن التفاعل اكتمل. ويعزل الناتج بالوسائل التقليدية. وفي تجسيمات بديلة، قد يتم عزل مركب الإيميدازول الوسطي للتفاعل اللاحق مع الأمين (F). ولقد وجد أن الاستخدام المركب للكاربونيل ثاني إيميدازول والأمين في هذه الخطوة يخفض بشكل مرغوب أو يزيل العامل المتبقي الذي يضيف ثيو- ألكيل (مثل (D)) في الثيول (C) (في بعض التجسيمات، إلى أقل من 1 جزء لكل مليون (D)). وفي بعض التجسيمات، يستخدم الميثانول كمذيب خلال عزل الناتج وقد 15 يحسن الإنتاجية و/ أو النقاء. ويشتمل الاختراع الحالي على تداوب ميثانول من مركبات الصيغة (I)، متكون بالعزل المتضمن على استخدام الميثانول كمذيب.
- وفي إحدى الصور، يتعلق الاختراع بمركبات الصيغة (A). وفي صورة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لتحضير مركب الصيغة (A)، وتتضمن على الخطوة (أ) المذكورة سابقاً.
- وفي صورة أخرى، يتعلق الاختراع بمركبات جديدة ذات الصيغة (B). وفي صورة أخرى، يتعلق 20 الاختراع بطريقة لتحضير مركب الصيغة (B)، وتتضمن على الخطوتين (أ) و(ب) المذكورتين سابقاً.
- وفي صورة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لتحضير مركب الصيغة (C)، وتتضمن على الخطوات (أ)، (ب) و(ج) المذكورة سابقاً.

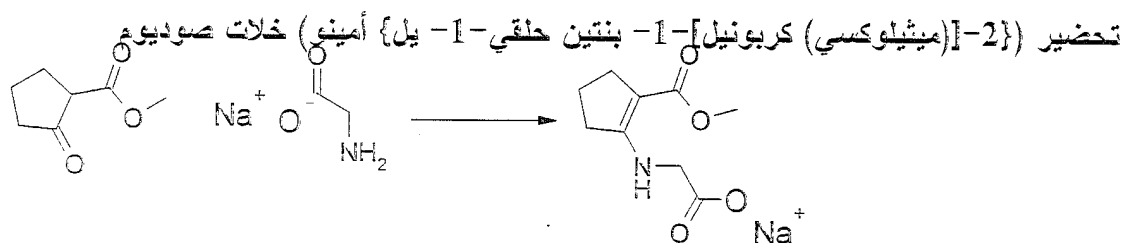
وفي صورة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لتحضير مركب الصيغة (I)، تتضمن على الخطوات (أ)-
(ج) المذكورة سابقاً.

وفي صورة أخرى، يتعلق الاختراع بطريقة لتحضير مركب الصيغة (I)، تتضمن على الخطوات (أ)-
(هـ) المذكورة سابقاً.

5 وتدخّل كل المنشورات (المشتملة دون تحديد على طلبات البراءة المنشورة والبراءات) المشار لها هنا
كمرجع بكاملها.

الأمثلة

مثال 1



10

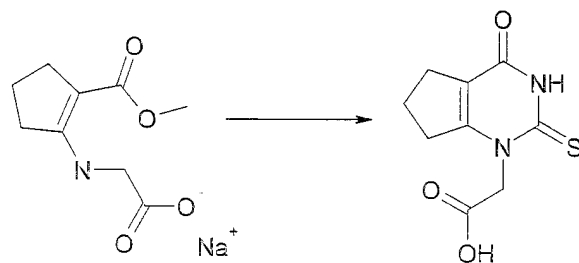
تم دمج وتقليب ملح جلايسين صوديوم (69.64 جم، 1.02 مكافئ) وكحولات صناعية محتوية على
ميثيل (800 مليلتر)، درجة إيثانول متغير الطبيعة. وبعد ذلك أضيف ماء (40 مليلتر) إلى العجينة. وأضيف
بعد ذلك كربوكسيلات ميثيل أوكسو بنتانول حلقي (100 جم، 1 مكافئ) وتم تسخين العجينة إلى $60 \pm$
 3°C . وبعد ساعتين تم تبريد العجينة إلى $20 \pm 3^\circ\text{C}$ خلال 40 دقيقة، وتركها لمدة 30 دقيقة وترشيحها بعد
15 ذلك. وتم غسل القرص بكحولات ميثيل صناعية (2 × 200 مليلتر)، وإزالة الكحول منها، وتجفيفها بعد ذلك
أيضاً عند 70°C في فرن تحت ضغط منخفض لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (139.8 جم،
89%).

$^1\text{H NMR}$ (d_4 MeOD) δ 1.80 (2H, quintet), 2.49 (2H, t), 2.56 (2H, t), 3.63 (3H, s), 3.75 (2H, s).

مثال 2:

تحضير (4- أوكسو-2- ثيوكسو- 3، 4، 5، 6، 7- سادس هيدرو- 1H- سيكلوبنتا [d] بيريميدين-

1- يل) حمض خليك

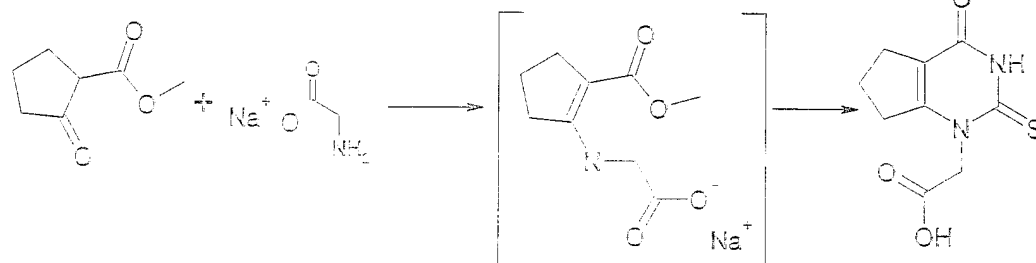


- 5 تم تقليب (2-[(ميثيلوكسي) كربونيل]-1- سيكلوبنتين-1- يل) {أمينو} خلات صوديوم (60 جم) وثيوسيانات صوديوم (26.6 جم) في N- ميثيل بيرروليدينون (240 مليلتر) وماء (2.94 مليلتر) تحت جو نيتروجين. وأضيف كلورو ثالث ميثيل سيلان (73.8 جم) وتم تسخين الخليط إلى $117 \pm 3^\circ\text{C}$. وبعد 3 ساعات عند هذه الحرارة تم تبريد خليط التفاعل إلى 90°C وأضيف ماء (480 مليلتر). وتم تبريد الخليط إلى 2°C وعزل الناتج بالترشيح. وغسله بالماء (2 × 120 مليلتر) وبعد ذلك أسيتون (2 × 60 مليلتر) وتجفيفه عند 60°C في فرن تحت ضغط منخفض لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة غير ناصعة البياض (50.69 جم، 83%).

$^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO) δ 2.00 (2H, quintet), 2.60 (2H, t), 2.87 (2H, t), 4.95 (2H, broad s), 12.57 (1H, broad s), 13.26 (1H, broad s).

مثال 3- طريقة بديلة لعمل (4- أوكسو-2- ثيوكسو- 3، 4، 5، 6، 7- سادس هيدرو- 1H-

15 سيكلوبنتا [d] بيريميدين-1- يل) حمض خليك



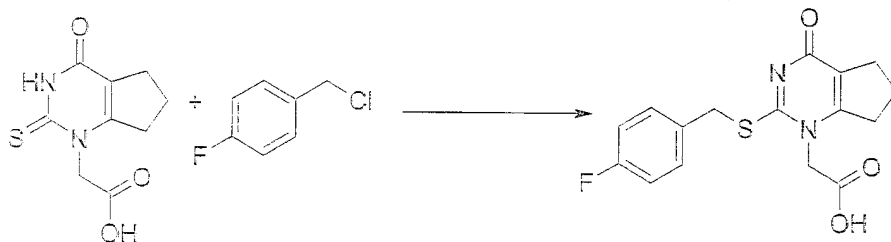
أضيف 2- أوكسو بنتان حلقي كربوكسيلات ميثيل (750 جم) إلى معلق مقلب من الجلايسين، ملح صوديوم (528 جم) في N- ميثيل بيرروليدينون (4 لتر) تحت جو نيتروجين عند $60 \pm 3^\circ\text{C}$ خلال 45 دقيقة. وتم غسل الإستر بجزء إضافي من N- ميثيل بيرروليدينون (1.3 لتر) وتم تقليب الخليط عند هذه الحرارة لمدة ساعتين. وبعد ذلك تم تبريد الخليط إلى $20 \pm 3^\circ\text{C}$ وأضيف ثيوسيانات صوديوم (599 جم). وأضيف كلورو ثالث ميثيل سيلان (2.01 كجم) خلال 45 دقيقة وتم تسخين خليط التفاعل بغطاء مجهز لرفع درجة الحرارة إلى 123°C خلال 45 دقيقة. وخلال فترة التسخين المذكورة، أصبح خليط التفاعل أكثر كثافة وتم تقطير بعض المواد المتطايرة. ورفعت درجة حرارة خليط التفاعل إلى $117 \pm 3^\circ\text{C}$. وتم الحفاظ على درجة حرارة التفاعل المذكورة لمدة 3 ساعات. وتبريد خليط التفاعل إلى $90 \pm 3^\circ\text{C}$. وأضيف ماء (10.5 لتر) وتم تبريد المعلق إلى $2 \pm 3^\circ\text{C}$ خلال 4 ساعات وتجميع الناتج بالترشيح. وغسل الناتج مرتين بالماء (2 لتر) ومرتين بأسيتون (2×1.2 لتر) وتجفيفه في الفراغ عند 60°C لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة غير ناصعة البياض (920 جم، 77%);

$^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO) δ 2.00 (2H, quintet), 2.60 (2H, t), 2.87 (2H, t), 4.95 (2H, broad s), 12.57 (1H, broad s), 13.26 (1H, broad s).

مثال 4- تحضير (2- [(4- فلوروفنيل) ميثيل] ثيو]-4- أوكسو- 4، 5، 6، 7- رابع هيدرو- 1H-

15

سيكلو بنتا [d] بيريميدين-1-يل) حمض خليك



تم عجن (4- أوكسو-2- ثيوكسو- 2، 3، 4، 5، 6، 7- سادس هيدرو- 1H- سيكلوبنتا [d]

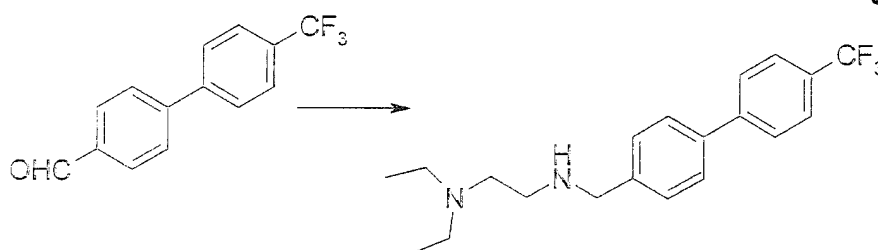
بيريميدين-1-يل) حمض خليك (30 جم، 1 مكافئ) في خليط من الماء (162 مليلتر) وكحول أيزوبروبيل (30 مليلتر). وأضيف محلول هيدروكسيد بوتاسيوم (مائي 50%، 28.3 جم، 1.90 مكافئ) متبوعاً بغسل

مباشر بالماء (15 مليلتر) مما نتج في محلول. وبعد ذلك تم شحن كربونات بوتاسيوم (2.75 جم، 0.15

مكافيء) وتم تسخين المحلول إلى $40 \pm 3^\circ\text{C}$. وبعد ذلك أضيف كلوريد 4- فلوروبنزيل (18.2 جم، 0.95 مكافيء)، متبوعاً بغسل مباشر بكحول أيزوبروبيل (18 مليلتر) وتم تقليب خليط التفاعل عند $40 \pm 3^\circ\text{C}$ إلى أن اكتمل التفاعل (حوالي 2.5 ساعة). وتم تبريد خليط التفاعل إلى $20 \pm 3^\circ\text{C}$ وأضيف حمض الفورميك (3.1 جم، 0.5 مكافيء) مما نتج في تبلور الناتج خلال 30 دقيقة. وأضيفت شحنة ثانية من حمض الفورميك (10.4 جم، 1.7 مكافيء) خلال ساعة واحدة وتم تقليب العجينة عند $20 \pm 3^\circ\text{C}$ لمدة ساعة واحدة على الأقل. 5 وتم ترشيح العجينة لعزل الناتج، والذي تم غسله مرتين بخليط من الماء (48 مليلتر) وكحول أيزوبروبيل (12 مليلتر)، وبعد ذلك بكحول أيزوبروبيل (60 مليلتر) وتجفيفه في الفراغ عند 50°C لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة غير ناصعة البياض (40.6 جم، 92%).

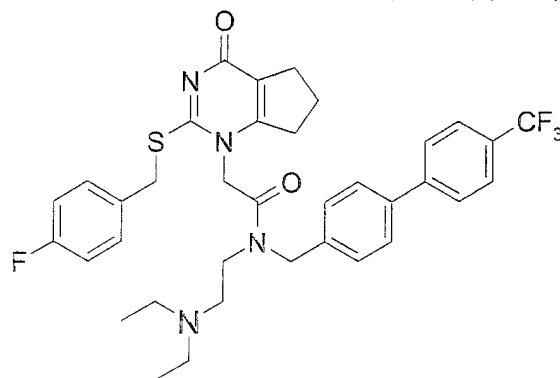
$^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO) δ 1.95 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.85 (2H, t), 4.4 (2H, s), 4.7 (2H, s), 7.15 (2H, dd), 7.45 (2H, dd), \sim 13.6 (1H, vbrs).

مثال 5- تحضير N ، N - ثاني إيثيل - N' - [4]-(ثالث فلوروميثيل)-4- ثاني فنييل [ميثيل]-1، 2- إيثان ثاني أمين



تم بدرجة خليط من 4- (ثالث فلوروميثيل)-4- ثاني فنييل كربالدهيد (43.6 كجم، 1.1 مكافيء)، انظر طلب البراءة الدولية (01/60805)، N ، N - ثاني إيثيل إيثيلين ثاني أمين (21.2 كجم، 1.15 مكافيء) و5% بالاديوم على فحم (Degussa E101 N/W، 50% معجون مرطب، 1.7 كجم) في طولوين (138 كجم) عند $20 \pm 3^\circ\text{C}$ و50 بساي لحين الاكتمال. وتم ترشيح خليط التفاعل وغسل طبقة الحفاز بطولوين (2×36.7 كجم). وتم غسل المحلول بالماء (84.8 كجم) وتركيزه تحت ضغط منخفض إلى حوالي 85 لتر. واستخدم هذا المركز في الخطوة التالية، مثال 6، بدون تنقية إضافية.

مثال 6- تحضير *N*-[2- (ثاني إيثيل أمينو) إيثيل]-2- (2- [(4- فلوروفينيل) ميثيل] ثيو)-4- أوكسو- 4، 5، 6، 7- رابع هيدرو- 1H- سيكلو بنتا [d] بيريميدين-1- يل)-*N*-[4]- (ثالث فلوروميثيل)-4- ثاني فنيليل [ميثيل] أسيتاميد



- 5 6- تم تسخين عجينة مقلبة من كربونيل ثاني إيميدازول (30.9 كجم، 1.2 مكافيء) في ميثيل أيزوبيوتيل كيتون (255 كجم) تحت نيتروجين إلى $70 \pm 3^\circ\text{C}$. وأضيف (2- [(4- فلوروفينيل) ميثيل] ثيو)-4- أوكسو- 4، 5، 6، 7- رابع هيدرو- 1H- سيكلو بنتا [d] بيريميدين-1- يل) حمض خليك (53 كجم) جزء جزء وتم تقليب الخليط عند $70 \pm 3^\circ\text{C}$ إلى أن تنتهي المادة البادئة.
- كب- أضيف معلق من مركب الإيميدازوليد الوسيط من 6 إلى محلول *N*، *N*- ثاني إيثيل -*N*-[4]- (ثالث فلوروميثيل)-4- ثاني فنيليل [ميثيل]-1، 2- إيثنان ثاني أمين (انظر مثال 5)، وتم غسله بميثيل أيزوبيوتيل كيتون (43 كجم). وتم تسخين الخليط إلى $92 \pm 3^\circ\text{C}$ لحين اكتمال التحويل إلى مركب العنوان. وتم تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض إلى حوالي 240 لتر وتبريده بعد ذلك إلى $40 - 45^\circ\text{C}$ قبل إضافة ميثانول (105 كجم). وتم تبريد المحلول إلى $20 - 25^\circ\text{C}$ لإعطاء عجينة، والتي تم تسخينها بعد ذلك إلى 50°C وتركها لمدة 30 دقيقة. وتم تبريد العجينة إلى $2 \pm 3^\circ\text{C}$ عند $0.3^\circ\text{C}/\text{min}$ ودقيقتها وتركها لمدة 30 دقيقة إضافية. وتم عزل الناتج بالترشيح وغسله بميثانول بارد ($5 \pm 3^\circ\text{C}$ ، 2×168 كجم) قبل تجفيفه تحت ضغط منخفض عند $47 \pm 3^\circ\text{C}$ لإعطاء مركب العنوان، الدرجة الوسيطة كمادة غير ناصعة للبياض (97.4 كجم غير مصحح للميثانول؛ 90.9 مصحح للميثانول، 86%).

¹H NMR (CDCl₃, ca 1.9:1 rotamer mixture) 0.99 (6H, t), 2.10 (2H, m), 2.50 (4H, q), 2.58/2.62 (2H, 2 x t), 2.70/2.82 (2H, 2 x t), 2.86 (2H, t), 3.28/3.58 (2H, 2 x t), 4.45/4.52 (2H, 2 x s), 4.68/4.70 (2H, 2 x s), 4.61/4.93 (2H, s), 6.95 (2H, m), 7.31 (2H, d), 7.31/7.37 (2H, 2 x m), 7.48/7.52 (2H, d), 7.65 (2H, m), 7.72 (2H, m).

5 مثال 7- طريقة بديلة لعمل (2- [(4- فلوروفنيل) ميثيل] ثيو]-4- أوكسو- 4، 5، 6، 7- رابع هيدرو- 1H- سيكلو بنتا [d] بيريميدين-1- يل)- حمض خليك)

تم عجن (4- أوكسو-2- ثيوكسو- 2، 3، 4، 5، 6، 7- سادس هيدرو- 1H- سيكلوبنتا [d] بيريميدين-1- يل) حمض خليك (20 جم، 1 مكافئ) في خليط من الماء (112 مليلتر) وكحول أيزوبروبيل (20 مليلتر). وأضيف محلول هيدروكسيد صوديوم (مائي 50.9%، 13.82 جم، 1.99 مكافئ) متبوعاً بغسل مباشر بالماء (10 مليلتر) مما نتج في محلول. وبعد ذلك تم شحن كربونات صوديوم (1.50 جم، 0.16 مكافئ) وتم تسخين المحلول إلى 40 ± 3°م. وبعد ذلك أضيف كلوريد 4- فلوروبنزيل (13.4 جم، 1.05 مكافئ)، متبوعاً بغسل مباشر بكحول أيزوبروبيل (12 مليلتر) وتم تقليب خليط التفاعل عند 40 ± 3°م نحين اكتمال التفاعل (حوالي 2.5 ساعة). وتم تبريد خليط التفاعل إلى 20 ± 3°م وأضيف حمض فورميك (2.4 جم، 0.6 مكافئ) مما نتج في بلورة الناتج خلال 30 دقيقة. وأضيفت شحنة ثانية من حمض الفورميك (6.9 جم، 1.7 مكافئ) خلال ساعة واحدة وتم تقليب العجينة عند 20 ± 3°م لمدة ساعة واحدة على الأقل. وتم ترشيح العجينة لعزل الناتج، والذي تم غسله مرتين بخليط من الماء (32 مليلتر) وكحول أيزوبروبيل (8 مليلتر)، وبعد ذلك بكحول أيزوبروبيل (40 مليلتر) وتجفيفه في الفراغ عند 50°م لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة غير ناصعة البياض (28.6 جم، 97% th).

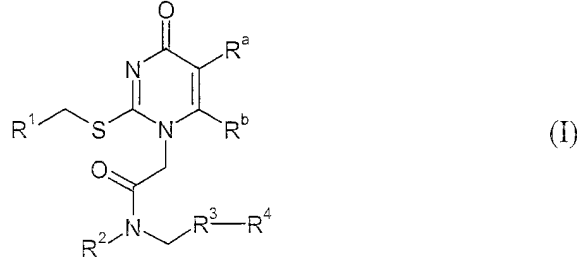
¹H NMR (d₆ DMSO) δ 1.95 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.85 (2H, t), 4.4 (2H, s), 4.7 (2H, s), 7.15 (2H, dd), 7.45 (2H, dd), ~13.6 (1H, vbrs).

ويتم إعداد هذه الأمثلة لتوضيح الاختراع، وليس لتحديده. ويمكن تحديد ما يحجز للمخترعون بالإشارة

إلى عناصر الحماية فيما يلي.

عناصر الحماية

1- طريقة لعمل مركب له الصيغة (I)



حيث:

R^a و R^b سويا مع حلقة بيريميدين لذرات كربونية المرتبطة بهما لتشكيل حلقة بنتيل حلقي؛

5

R^1 تمثل فنيل، غير مستبدلة أو مستبدلة بواسطة مجموعات 1-3 فلورو؛

R^2 تمثل ألكيل $C_{(1-3)}$ مستبدلة بواسطة NR^5R^6 ؛ أو

R^2 تمثل الكيل $Het-C_{(0-2)}$ ، التي فيها Het تمثل حلقة حلقية مخاطة ذات 5- إلى 7- أضلاع محتوية على

نيتروجين والتي فيها N قد تكون مستبدلة بواسطة الكيل $C_{(1-6)}$ ؛

R^3 تمثل فنيل؛

10

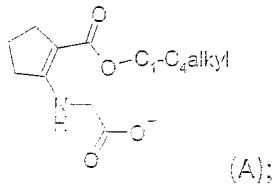
R^4 تمثل فنيل تكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواسطة الكيل $C_{(1-6)}$ أو ألكيل $C_{(1-4)}$ أحادية أو فوق فلورو؛ و

R^5 و R^6 التي قد تكون مشابهة أو مختلفة ممثلة بألكيل $C_{(1-6)}$ ؛

تتضمن الطريقة إجراء واحد أو أكثر من خطوات التفاعل التالية:

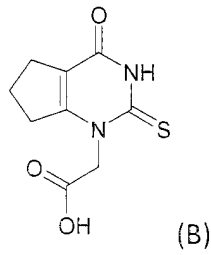
(أ) معالجة ألكيل $C_{(1-4)}$ -2 أو كسو بنتان حلقي كربوكسيلات مع ملح معدني قلوي للجلبسين لتكوين مركب

الصيغة (A):



15

(ب) حلقيّة مركب له الصيغة (A) لتكوين الهكسا هيدرو-1H- بنتا حلقي [d] بيريميدين-1-يل) حمض خليك له الصيغة (B):



بمعالجة مركب له الصيغة (A) بإما:

5

(i) ملح ثيوسيانات و

(أ) هالو الكيل سيلان ومصدر بروتين، مع التسخين، أو

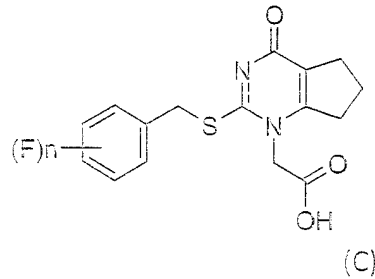
(ب) حمض لا مائي، مع التسخين؛ أو

(ii) ثالث مثيل سيليل ثيو سيانات، مع التسخين؛

(ج) تشكيل ثيو-4- أوكسو-4، 5، 6، 7- رابع هيدرو-1H- بنتا حلقي [d] بيريميدين-1-يل)

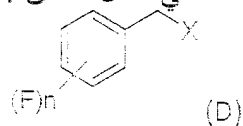
10

حمض خليك للصيغة (C)



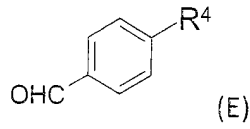
فيه n تمثل صفر إلى 3،

بمعالجة مركب بالصيغة (B) مع كاشف ثيو-ألكتة التي تمثل مشتق بنزيل للصيغة (D):

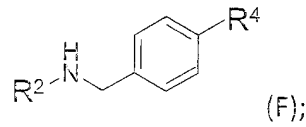


فيه n تمثل صفر إلى 3 و X تمثل مجموعة تاركة، في وجود قاعدة معدنية قلوية و / أو كربونات المعدنية القلوية؛

(د) معالجة الأدهيد ذات الصيغة (E):



5 مع الأمين، محفز معدني ثقيل وهيدروجين لتكوين أمين ثانوي ذو الصيغة (F):

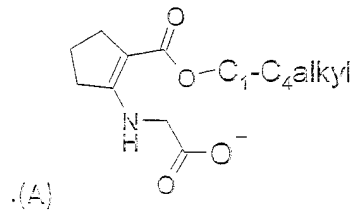


و

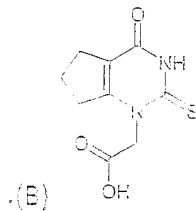
(هـ) تشكيل مركب له الصيغة (I) بواسطة معالجة مركب له الصيغة (C) مع كربونيل ثاني إيميدازول وأمين ثانوي بالصيغة (F) وتسخين الخليط.

10

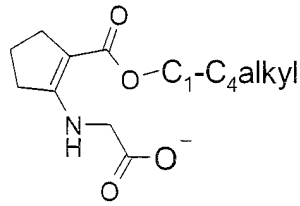
2- مركب له الصيغة (A)



3- مركب له الصيغة (B)

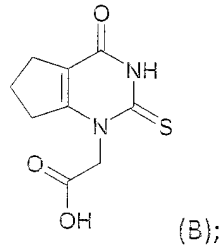


4- طريقة لعمل مركب الصيغة (A):



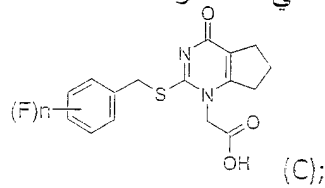
تتضمن الخطوة (أ) كما عرف في العنصر 1.

5- طريقة لعمل مركب الصيغة (B):



تتضمن الخطوة (أ) و (ب) كما عرف في العنصر 1.

6- طريقة لعمل مركب الصيغة (C) كما عرف في العنصر 1:



تتضمن الخطوة (أ)، (ب) و (ج) كما عرف في العنصر 1.

7- طريقة لعمل مركب الصيغة (I) كما عرف في العنصر 1، تتضمن كل من الخطوات (أ)-(ج) كما عرف

في العنصر 1.

8- طريقة لعمل مركب الصيغة (I) كما عرف في العنصر 1، تتضمن كل من الخطوات (أ)-(هـ) كما عرف في العنصر 1.