



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38274 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/47**
(43) Date de publication : **28.02.2017**

-
- (21) N° Dépôt : **38274**
(22) Date de Dépôt : **17.01.2014**
(30) Données de Priorité : **18.01.2013 US 61/754,516**
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2014/011948 17.01.2014**
(71) Demandeur(s) : **ADVENCHEN PHARMACEUTICALS, LLC, (US)**
(72) Inventeur(s) : **CHEN, Guoqins, Paul**
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ POUR L'ÉLABORATION D'UN AGENT ANTITUMORAL, LA 6-(7-((1-AMINO-CYCLO-PROPYL)-MÉTHOXY)-6- MÉTHOXYQUINOLIN-4-YLOXY)-N-MÉTHYL-1-NAPHTHAMIDE, ET DE SA FORME CRISTALLINE**
(57) Abrégé : L'invention concerne un nouveau procédé permettant de synthétiser la 6-(7-((1-amino- cyclo- propyl)-méthoxy)-6- méthoxyquinolin-4-yloxy)-N-méthyl-1-naphthamide (AL3810) par déprotection du benzyl-1-((6-méthoxy-4- (5-(méthylcarbamoyl) naphthalène-2-yloxy) quinolin-7-yloxy)- méthyl) cyclopropyl-carbamate représenté par la formule (I) dans des conditions d'acidité diluée ou faible. L'invention concerne également une forme cristalline stable de la 6-(7-((1-aminocyclo-propyl) -methoxy)-6-methoxyquinolin-4-yloxy)-N-methyl-1-naphthamide.

OR 2151106

عملية لتحضير عامل مضاد للأورام 6 - (7 - (1 - امينو سيكلو بروبييل) - ميثوكسى)
- 6 - ميثوكسى كوينولين - 4 - يل اوكسى) - N - مثل - 1 - نفتاميد و بنوراته

5 يقر هذا الطلب بالنفع من طلب البراءة الأمريكي المشروط برقم مسلسل 61 / 754516 المقدم

في 18 يناير 2013

مجال الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بعملية جديدة لتخليق 6 - (7 - (1 - امينو سيكلو بروبييل) - ميثوكسى) - 6 - ميثوكسى كوينولين - 4 - يل اوكسى) - N - مثل - 1 - نفتاميد (AL3810) بنزع الحماية من بنزيل مبدل 1 - (6 - ميثوكسى - 4 - يل اوكسى - 5 - (مثل كيرامويل) نفتالين - 2 - يل اوكسى) كوينولين - 7 - يل - اوكسى) مثل سيكلو بروبييل كيرامات (الصيغة I) تحت ظروف حمضية مخففة او ضعيفة . و تم تحضير صورة بلورية ثابتة من 6 - (7 - (1 - امينو سيكلو بروبييل) - ميثوكسى) - 6 - ميثوكسى كوينولين - 4 - يل اوكسى) - N - مثل - 1 - نفتاميد .

خلفية الاختراع

15 تم تطوير 6 - (7 - (1 - امينو سيكلو بروبييل) - ميثوكسى) - 6 - ميثوكسى كوينولين - 4 - يل اوكسى) - N - مثل - 1 - نفتاميد (AL3810) او ملح مقبول صيدليا (مثل ملح هيدروكلوريد) كعامل مضاد للأورام يسمى أيضا E3810 و لوسيتانيب انظر "Journal of Cellular and Molecular Medicine vol. 16 issue 10 October 2012. p. 2321-2330" ، "Cancer Res February 15, 2011 vol. 71 no.4 1396-1405" .

20 هذا المركب قد وصف تركيبيا فى الطلب الدولى WO2008112408 كمثبط لتولد الأوعية

الدموية فى الاورام مع طريقة تحضير قليلة . عملية جديدة تم الكشف عنها فى الطلب الدولى WO2010105761 مع إزالة استخدام ازيد صوديوم . و كل من العمليات المذكورة بعاليه قد شملت نزع الحماية من مصدر بنزيل كيرامات محمى بواسطة محلول HBr / حمض خليك الذى يكون قوى ، التبخير و ظروف حمضية تآكلية عالية . لم توصف اى صور بلورية .

الوصف المختصر للاختراع

الاختصارات

الاختصارات التالية يتم استخدامها و لها المعنى الوارد تحتها لسهولة الإشارة .

A

EtOH : ايثانول	
MeOH : ميثانول	
IPA : ايزوبروبانول	
EtOAc : خلات اثيل	5
RT : درجة حرارة الغرفة	
DIPEA : ثاني ايزوبروبيل اثيل امين	
DCM : ثاني كلورو ميثان	
DMF : N ، N - ثاني مثيل فورماميد ،	
NMP : 1 - مثيل - 2 - بيروليدينوان	10
ACN : اسيتونيتريل	
DEAD : ثاني اثيل ازوثاني كربوكسيلات	
DIAD : ثاني ايزوبروبيل ازو ثاني كربوكسيلات	
CDI : 1 ، 1 - كربونيل ثاني ايميدازول	
MeNH ₂ .HCl : مثيل امين هيدروكلوريد	15
TSA.H ₂ O : 4 - حمض طولوين سلفونيك احادي هيدرات	
DMAP : N ، N - 4 - ثاني مثيل امينو بيريدين	
MsCl : ميثان سلفونيل كلوريد	
THF : رابع هيدروفوران	
TFA : حمض ثالث فلورو خليك	20
TEA : ثالث اثيل امين	
DPPA : ثاني فنييل فوسفوريل ازيد ،	
eq : مكافئ ، g : جرام ، mg : مليجرام ، ml : مليلتر ، min : دقائق	
التعريفات	
مصطلح " هالوجين " ، كما هو مستخدم هنا ، إلا اذا ذكر غير ذلك يشمل فلورو ، كلورو ، برومو او يودو مثل فلورو او كلورو .	25

مصطلح " هالوجينو الكيل $C_6 - C_1$ " كما هو مستخدم هنا ، إلا اذا ذكر غير ذلك يشمل الكيل 1 - 6 مبدل الهالوجين مثل ثالث فلورو مثيل .

و مصطلح " الكيل $C_6 - C_1$ " كما هو مستخدم هنا ، إلا اذا ذكر غير ذلك يشمل شقوق هيدروكربون 1 - 6 احادية التكافؤ مشبعة بها اجزاء مستقيمة او متفرعة و تشمل على سبيل المثال لا الحصر مثيل ، اثيل ، n - بروبييل ، ايزو - بروبييل ، n - بيوتيل ، ثاني - بيوتيل ، ثالث - لبيوتيل 5 و ما شابه .

و مصطلح " الكوكسى $C_6 - C_1$ " كما هو مستخدم هنا ، إلا اذا ذكر غير ذلك يشمل مجموعات - O الكيل $C_6 - C_1$ حيث أن الكيل $C_6 - C_1$ تكون كما هي معرفة بعاليه مثل ميثوكسى و ايثوكسى .

مصطلح " سيانو " كما هو مستخدم هنا ، إلا اذا ذكر غير ذلك يشمل - N = C 10

مصطلح " نيترو " كما هو مستخدم هنا ، إلا اذا ذكر غير ذلك يشمل - NO₂ طرق التحضير

يتعلق الاختراع الحالى بعملية لتحضير 6 - 7 - ((1 - امينو سيكلو بروبييل) - ميثوكسى) - 6 - ميثوكسى كوينولين - 4 - يل اوكسى) - N - مثيل - 1 - نفتاميد (AL3810) 15 بنزع الحماية من بنزيل مبدل 1 - ((6 - ميثوكسى - 4 - 5 - (مثيل كيرامويل) نفتالين - 2 - يل اوكسى) كوينولين - 7 - يل - اوكسى) مثيل سيكلو بروبييل كيرامات (الصيغة I) تحت ظروف حمضية مخففة أو ضعيفة طبقا للعملية أ .

20

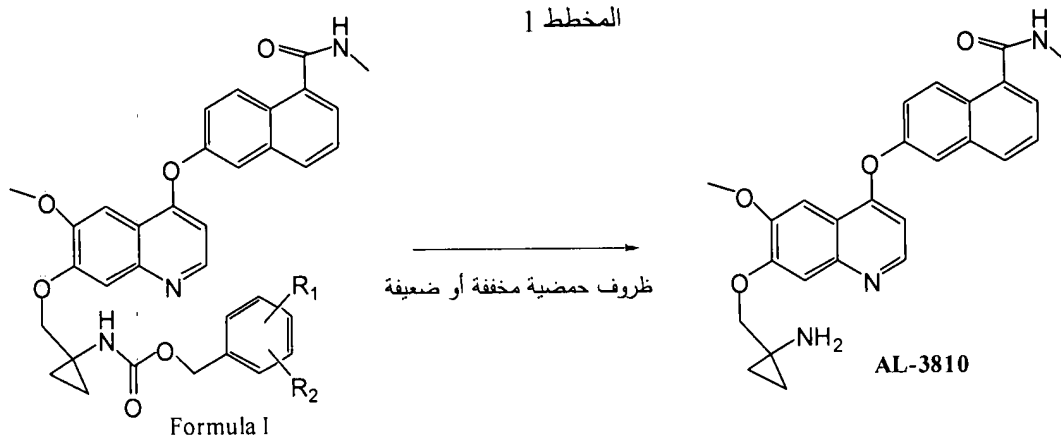
25

العملية أ

المخطط 1

العملية أ

المخطط 1



حيث ان

5

R_1 تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل $C_1 - C_6$ ، الكيل $C_1 - C_6$ ، الكوكسى $C_1 - C_6$ ، سيانو او نيترو ،

R_2 تختار من الكوكسى $C_1 - C_6$ ، او نيترو .

يتعلق الاختراع الحالى بمركب الصيغة I .

يتعلق الاختراع الحالى بطرق لتحضير مركب له الصيغة I .

10

يتعلق الاختراع الحالى ايضا بوسائط مختلفة المستخدمة فى تحضير مركب له الصيغة I ، و

يتعلق الاختراع الحالى ايضا بطرق لتحضير صورة بلورية من 6 - (7 - (1 - امينو سيكلوبروبيل)

ميثوكسى) - 6 - ميثوكسى كوينولين - 4 - يلوكسى) - N - ميثيل - 1 - نفتاميد .

وصف لوحات الرسم

الشكل 1 يوضح رسم بيانى $H1$ التردد النووى المغناطيسى (NMR) لصورة بلورية من

15

صورة بلورية من 6 - (7 - (1 - امينو سيكلوبروبيل) ميثوكسى) - 6 - ميثوكسى كوينولين - 4 -

يلوكسى) - N - ميثيل - 1 - نفتاميد .

9

الشكل 2 يوضح رسم بياني مقياس المسح التفاضلي الحراري (DSC) لصورة بلورية من صورة بلورية من 6 - 7 - (1 - امينو سيكلوبروبيل) ميثوكسي) - 6 - ميثوكسي كوينولين - 4 - يلوكسي) - N - مثيل - 1 - نفتاميد .

الشكل 3 يوضح رسم بياني لتحليل الحراري الوزني (TGA) لصورة بلورية من صورة بلورية من 6 - 7 - (1 - امينو سيكلوبروبيل) ميثوكسي) - 6 - ميثوكسي كوينولين - 4 - يلوكسي) - N - مثيل - 1 - نفتاميد .

الشكل 4 يطرح رسم بياني لحيود اشعة اكس (XRPD) لصورة بلورية من صورة بلورية من 6 - 7 - (1 - امينو سيكلوبروبيل) ميثوكسي) - 6 - ميثوكسي كوينولين - 4 - يلوكسي) - N - مثيل - 1 - نفتاميد .

الوصف الكامل للاختراع 10

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير 6 - 7 - (1 - امينو سيكلوبروبيل) ميثوكسي) - 6 - ميثوكسي كوينولين - 4 - يلوكسي) - N - مثيل - 1 - نفتاميد (AL3810) بنزع الحماية من بنزيل مبدل 1 - (6 - ميثوكسي - 4 - يلوكسي) - 5 - (مثيل كرابامويل) نفتالين - 2 - يلوكسي) كوينولين - 7 - يلوكسي) مثيل سيكلوبروبيل كرابامات (الصيغة I) تحت ظروف حمضية مخففة او ضعيفة طبقا للعملية أ حيث أن

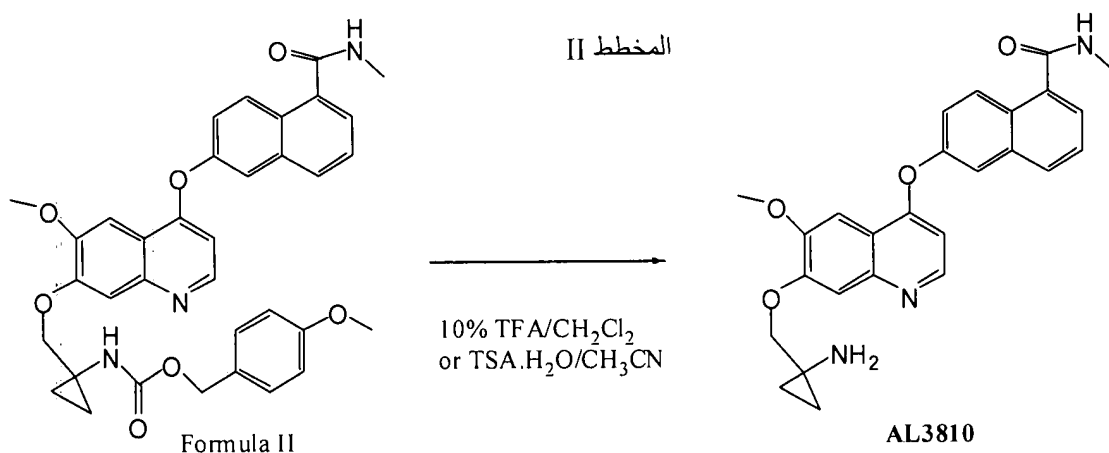
R₁ تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل C₁ - C₆ ، الكيل C₁ - C₆ ، الكوكسي C₆ - C₁ ، سيانو أو نيترو ، يفضل أن يختار من H ، الكوكسي C₁ - C₆ ، أو نيترو ، R₂ تختار من الكوكسي C₁ - C₆ ، أو نيترو ، يفضل أن تكون ميثوكسي .

A ظروف حمضية مخففة أو ضعيفة تختار من 5 - 50 % TFA في CH₂Cl₂ أو CH₃CN ، 10 % HCl في ايثانول ، 4 N HCl في دايوكسان ، HCOOH في CH₃CN أو p - حمض طولوين سلفونيك احادى هيدرات في CH₃CN ، يفضل أن يكون الحمض 10 % TFA في CH₂Cl₂

نسب الحجم الكلية للمادة المتفاعلة تكون من 2 الى 20 ضعف من الوزن . و درجة حرارة التفاعل تختار من صفر إلى 80 °م و زمن التفاعل مختار من 0.5 إلى 24 ساعة . و الخطوات المفضلة موضحة في المخطط 1 .

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير 6 - 7 - (1 - امينو سيكلو بروبييل) -
 (ميثوكسي) - 6 - ميثوكسي كوينولين - 4 - يل اوكسي) - N - ميثيل - 1 - نفتاميد (AL3810)
 بنزع الحماية من 4 - ميثوكسي بنزيل 1 - (6 - ميثوكسي - 4 - 5) - (ميثيل كرامويل)
 نفتالين - 2 - يل اوكسي) كوينولين - 7 - يل - اوكسي) ميثيل سيكلو بروبييل كرامات (الصيغة II)
 طبقا للعملية ب 5

العملية ب



يتعلق الاختراع الحالي بمركب الصيغة II .

يتعلق الاختراع الحالي بطرق لتحضير مركب له الصيغة II .

يتعلق الاختراع الحالي أيضا بوسائط مختلفة المستخدمة في تحضير مركب له الصيغة II ، 10

و يتعلق الاختراع الحالي أيضا بطرق لتحضير هذه الوسائط .

العملية ب للاختراع تشمل تحضير AL3810 ، و الخطوات المفضلة موضحة في

المخطط II عن طريق :

(أ) تحت ظروف 10 % TFA في CH₂Cl₂ و يفضل عند صفر °م إلى 50 °م لمدة

15 3 - 10 ساعات مع 5 - 20 ضعف حجم 10 % TFA في CH₂Cl₂ كمذيب ، أو

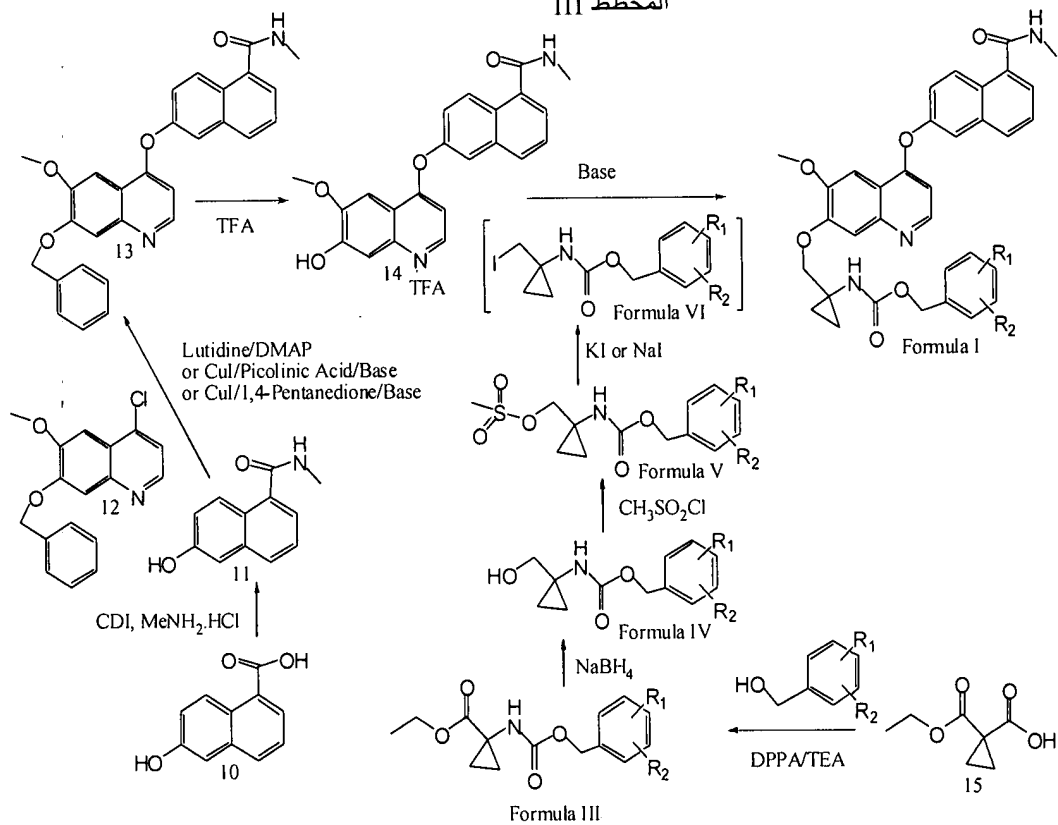
(ب) تحت ظروف 2 - 4 مكافئ TSA.H₂O ، و يفضل عند درجة حرارة الغرفة إلى

80 °م لمدة 10 - 24 ساعة مع CH₃CN كمذيب .

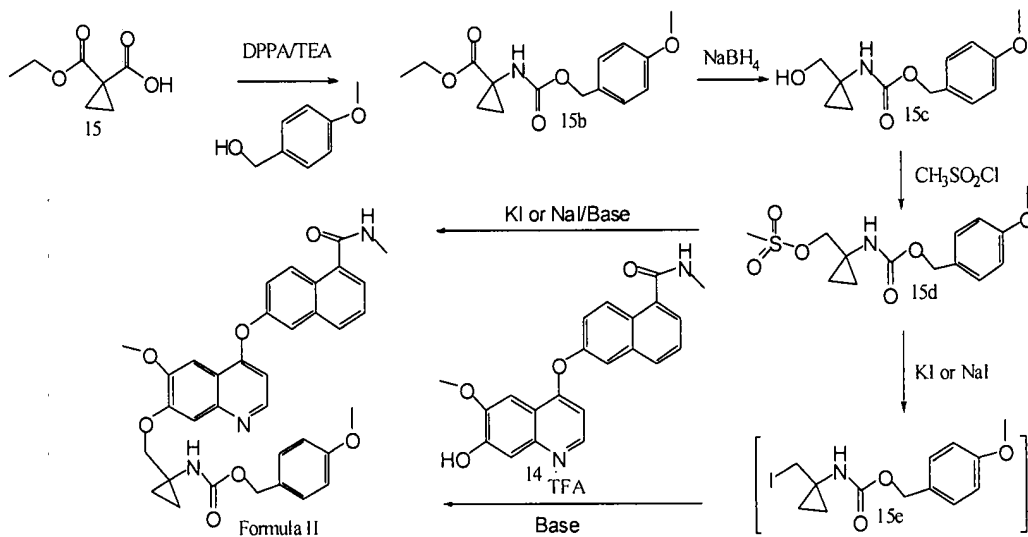
يتعلق الاختراع الحالي بمركب له الصيغة I أو الصيغة II و طريقة لتحضير الصيغة I أو

الصيغة II طبقا للعملية ج

العملية ج
المخطط III



Scheme IV



حيث أن

R_1 تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل $C_6 - C_1$ ، الكيل $C_6 - C_1$ ، الكوكسى $C_6 - C_1$ ، سيانو أو نيترو ،
 R_2 تختار من الكوكسى $C_6 - C_1$ ، أو نيترو .

5 العملية و للاختراع تشمل تحضير الصيغة I ، الخطوات المفضلة موضحة في المخطط VII عن طريق

(أ) ازدواج الصيغة 11 مع الصيغة IX عند $100 - 160$ م⁰ في ليونتين ، مثل
 1 ، 6 - لوتيدين أو بيريدين مع 1.5 - 3 مكافئ DMAP لمدة 2 - 24 ليعطي الصيغة I أو
 (2) ازدواج الصيغة 11 مع الصيغة IX تحت ظروف تفاعل Ullmann المشابه مثل :
 10 قاعدة Na_2CO_3 ، CS_2CO_3 و K_2CO_3 ، مع كمية حفازة من CuI (1 - 50 % مكافئ)
 و حمض 2 - بيكولينيك (1 - 50 % مكافئ) عند $100 - 160$ م⁰ في DMF أو NMP لمدة
 10 - 36 ساعة ليعطي الصيغة I ، أو

(3) ازدواج الصيغة 11 مع الصيغة IX تحت ظروف تفاعل Ullmann المشابه مثل :
 قاعدة Na_2CO_3 ، CS_2CO_3 و K_2CO_3 ، مع كمية حفازة من CuI (1 - 50 % مكافئ)
 15 و بنتان دايون (1 - 50 % مكافئ) مع 1 ، 4 - بنتان دايون عند $100 - 160$ م⁰ في DMF
 أو NMP لمدة 10 - 36 ساعة ليعطي الصيغة I .

(ج) نزع الحماية من الصيغة 13 مع TFA يعطى الصيغة 14 كملح TFA ، يفضل عند
 60 - 100 م⁰ لمدة 0.5 - 8 ساعات .

يمكن تحضير الصيغة VI أو الصيغة V بالخطوات التالية :

(د) تفاعل الصيغة 15 مع R_1 ، R_2 كحول بنزول مبدل مع DPPA و ثالث اثيل امين
 20 يعطى الصيغة III و يفضل باستخدام 2 - 4 مكافئ DPPA و 2 - 4 مكافئ TEA فى طولوين أو
 داىوكسان عند ظروف تسخين لمدة 10 - 28 ساعة خلال ترتيب Curtis .

(هـ) اختزال الصيغة III بواسطة $NaBH_4$ يعطى الصيغة IV ، يفضل عند ظروف
 الارتجاع فى THF مع إضافة الميثانول .

(و) تفاعل الصيغة IV مع CH_3SO_2Cl يعطى الصيغة V ، يفضل فى ظروف قاعدية
 عند $10 - 25$ م⁰ .

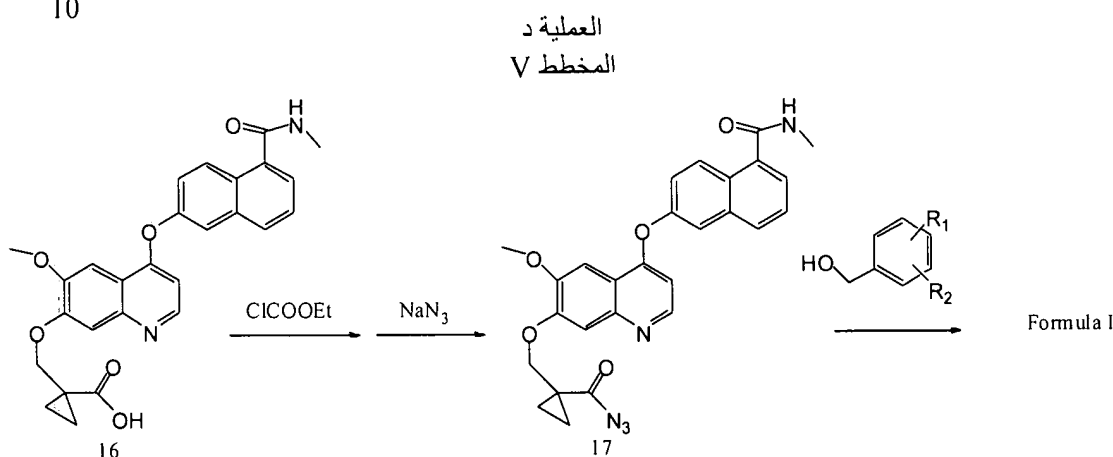
9

(ز) تفاعل الصيغة V مع KI أو NaI يعطي الصيغة VI ، يفضل الارتجاع في اسيتون أو اسيتونيتريل . و هذه الخطوة يمكن أن تحور كتفاعل وعاء واحد بدون عزل كما وصف في المخطط III .

العملية ج للاختراع تشمل تحضير الصيغة II ، الخطوات المفضلة موضحة في المخطط IV عن طريق التفاعل بين الصيغة 14 و الصيغة 15f باستخدام قاعدة مثل Na_2CO_3 ، Cs_2CO_3 و K_2CO_3 أو بين الصيغة 14 و الصيغة 15d باستخدام قاعدة مثل Na_2CO_3 ، Cs_2CO_3 و K_2CO_3 أو KI أو NaI عند ظروف تسخين ، مثلاً عند 60 - 120 °م كتفاعل وعاء واحد في اسيتون ، DMF أو NMP ليعطي الصيغة II .

يتعلق الاختراع الحالي بمركب الصيغة I و طريقة تحضير الصيغة I طبقاً للعملية د .

10

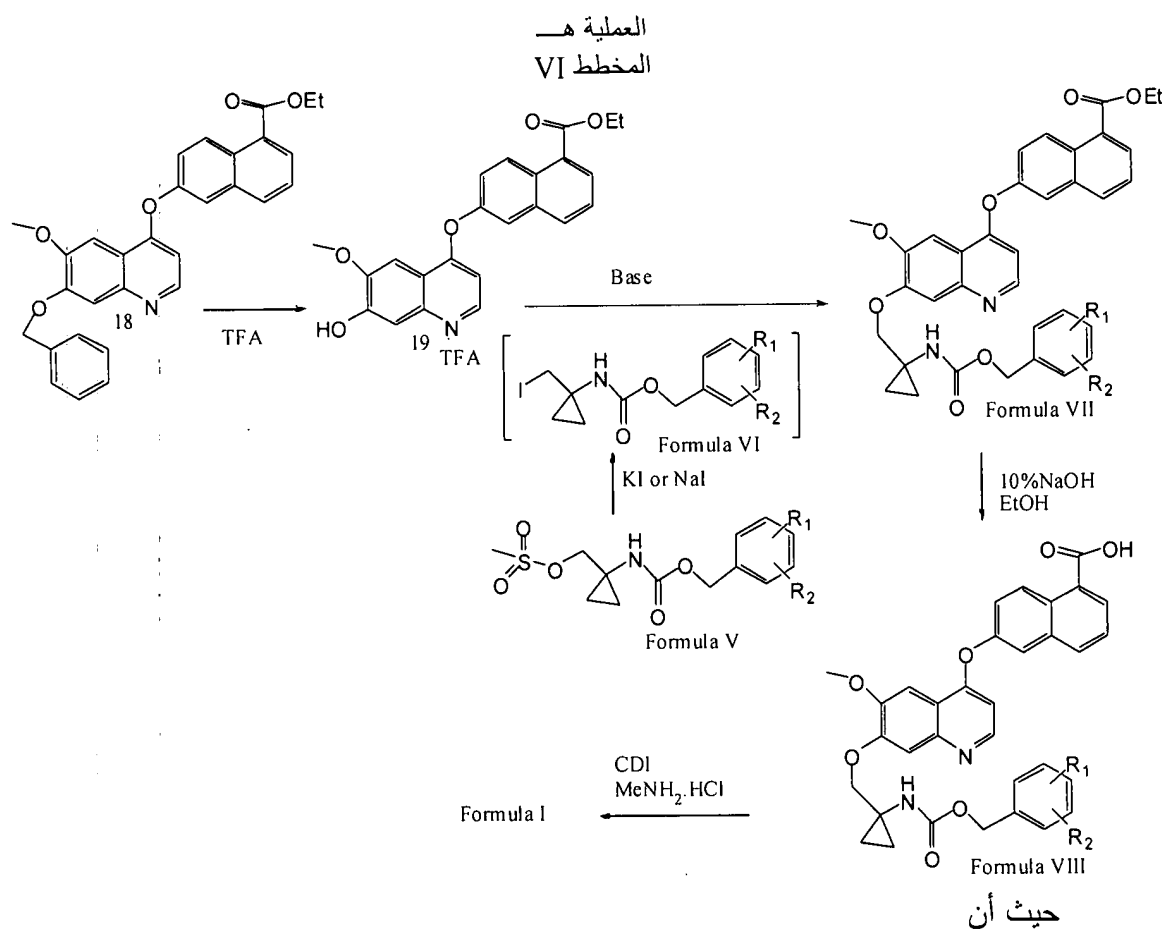


العملية د للاختراع يشمل تحضير الصيغة I ، الخطوات المفضلة موضحة في المخطط V عن طريق اسيل ازيد الصيغة 17 بالتفاعل مع R₁ ، R₂ كحول بنزيل مبدل في ظروف تسخين و يفضل ظروف ارتجاع طولوين او دايوكسان .

يمكن تحضير الصيغة 17 بتفاعل الصيغة 16 مع اثيل كلوروفورمات عند صفر °م في DMF أو THF في وجود TEA أو DIPEA لتكوين انهيديريد مخلوط الذي يمكن أن يتفاعل مع محلول DMF / NaN₃ عند درجة حرارة مشابهة . و يمكن تحضير الصيغة 16 طبقاً للطلب الدولي . WO2008112408

يتعلق الاختراع الحالي بمركب الصيغة I و طريقة تحضير الصيغة I طبقاً للعملية هـ .

20



R_1 تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل $C_1 - C_6$ ، الكيل $C_1 - C_6$ ، الكوكسى C_1 ، $C_6 -$ ، سيانو أو نيترو ،

R_2 تختار من الكوكسى $C_1 - C_6$ ، أو نيترو .

5

العملية هـ للاختراع تشمل تحضير الصيغة I ، الخطوات المفضلة موضحة في المخطط

VI عن طريق اسيلة الصيغة VIII مع مثيل امين هيدروكلوريد مع التنشيط المسبق بالتسخين للصيغة VIII في وجود CDI ليعطى الصيغة I ، يفضل أن يتم التفاعل في DMF أو دايوكسان لمدة 2 - 8 ساعات مع 1.5 - 4 مكافئ CDI عند $50 - 120^\circ \text{C}$. و يمكن تحضير الصيغة VII بطريقة

مشابهة بتفاعل الصيغة 19 مع الصيغة VI مع قاعدة ، مثل : Na_2CO_3 ، Cs_2CO_3 أو K_2CO_3 10
أو مع الصيغة V في وعاء واحد KI أو NaI مع قاعدة ، مثل : Na_2CO_3 ، Cs_2CO_3 أو K_2CO_3 ، كما وصف في المخطط III . الصيغة VIII يمكن أن تحضر بتحليل الصيغة VII تحت

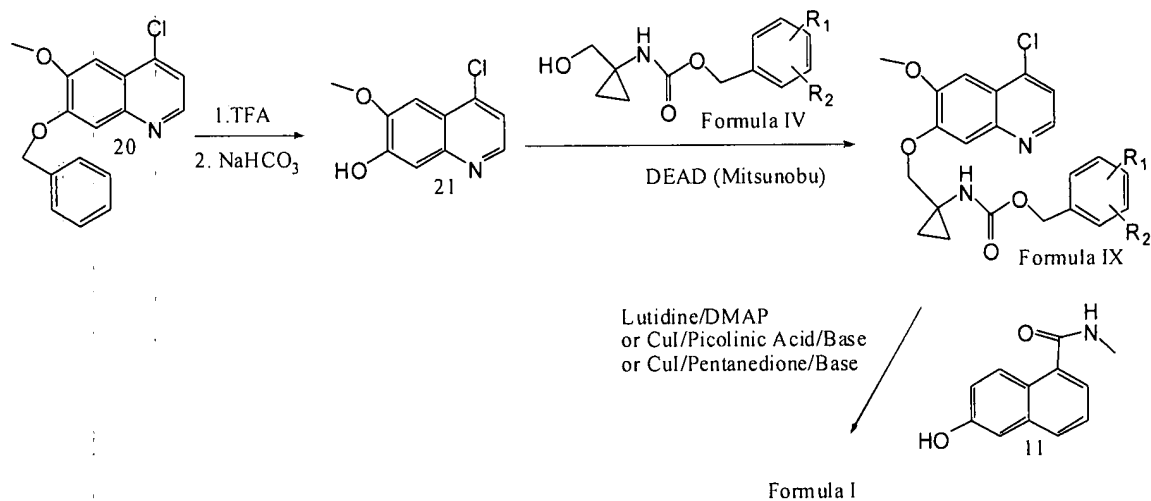
10

9

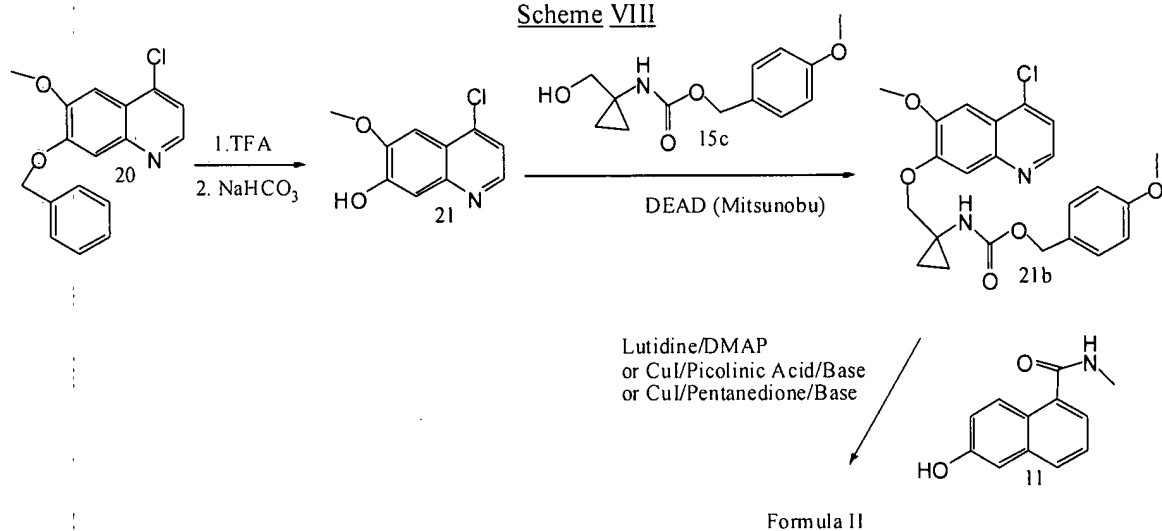
ظروف قاعدية قوية مثل خليط من محلول NaOH مائي و EtOH . و الصيغة 19 يمكن أن
 تحضر طبقا للطلب الدولي WO2008112408 من الصيغة 18 .
 يتعلق الاختراع الحالي بمركب الصيغة I أو الصيغة II و طريقة تحضير الصيغة I
 أو الصيغة II طبقا للعملية و .

5

الخطوة و
 المخطط VII



Scheme VIII



9

حيث أن

R₁ تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل C₆ - C₁ ، الكيل C₆ - C₁ ، الكوكسي C₆ - C₁ ، سيانو او نيترو ،
R₂ تختار من الكوكسي C₆ - C₁ ، أو نيترو .

5 العملية و للاختراع تشمل تحضير الصيغة I ، الخطوات المفضلة موضحة في المخطط VII عن طريق

(أ) ازدواج الصيغة 11 مع الصيغة IX عند 100 - 160 ° م في ليوتيدين ،
مثل 1 ، 6 - لوتيدين أو بيريدين مع 1.5 - 3 مكافئ DMAP لمدة 2 - 24 ليعطي الصيغة I أو
(2) ازدواج الصيغة 11 مع الصيغة IX تحت ظروف تفاعل Ullmann المشابه مثل :
10 قاعدة Na₂CO₃ ، Cs₂CO₃ و K₂CO₃ ، مع كمية حفازة من CuI (1 - 50 % مكافئ)
و حمض 2 - بيكولينيك (1 - 50 % مكافئ) عند 100 - 160 ° م في DMF أو NMP لمدة
10 - 36 ساعة ليعطي الصيغة I ، أو
(3) ازدواج الصيغة 11 مع الصيغة IX تحت ظروف تفاعل Ullmann المشابه مثل :
قاعدة Na₂CO₃ ، Cs₂CO₃ و K₂CO₃ ، مع كمية حفازة من CuI (1 - 50 % مكافئ)
15 و بنتان دايون (1 - 50 % مكافئ) مع 1 ، 4 - بنتان دايون عند 100 - 160 ° م في DMF
أو NMP لمدة 10 - 36 ساعة ليعطي الصيغة I .

الصيغة IX يمكن أن تحضر بتفاعل الصيغة IV مع الصيغة 21 تحت ظروف تفاعل
Mitsunobu في THF عند صفر - 40 ° م لمدة 2 - 24 ساعة باستخدام عوامل Mitsunobu
مثل : DEAD أو DIAD في وجود رابطة Mitsunobu مثل ثالث فنيل فوسفين . يمكن تحضير
20 الصيغة 21 بنزع الحماية من الصيغة 20 مع TFA عند 60 - 100 ° م لمدة 0.5 - 8 ساعة
ليعطي ملح TFA التي يمكن أن تعادل بمحلول NaHCO₃ مائي ، ثم رشح .

العملية و للاختراع تشمل تحضير الصيغة II ، الخطوات المفضلة موضحة في المخطط VIII عن طريق

(أ) ازدواج الصيغة 11 مع الصيغة 21b عند 100 - 160 ° م في ليوتيدين ، مثل
1 ، 6 - لوتيدين أو بيريدين مع 1.5 - 3 مكافئ DMAP لمدة 2 - 24 ليعطي الصيغة II أو
25

(2) ازدواج الصيغة 11 مع الصيغة 21b تحت ظروف تفاعل Ullmann المشابه مثل :
قاعدة Na_2CO_3 ، Cs_2CO_3 و K_2CO_3 ، مع كمية حفازة من CuI (1 - 50 % مكافئ)
و حمض 2 - بيكولينيك (1 - 50 % مكافئ) عند $100 - 160^\circ \text{C}$ في DMF أو NMP لمدة
10 - 36 ساعة ليعطي الصيغة II ، أو

(3) ازدواج الصيغة 11 مع الصيغة 21b تحت ظروف تفاعل Ullmann المشابه مثل : 5
قاعدة Na_2CO_3 ، Cs_2CO_3 و K_2CO_3 ، مع كمية حفازة من CuI (1 - 50 % مكافئ)
و بنتان دايون (1 - 50 % مكافئ) مع 1 ، 4 - بنتان دايون عند $100 - 160^\circ \text{C}$ في DMF
أو NMP لمدة 10 - 36 ساعة ليعطي الصيغة II .

الصيغة 21b يمكن أن تحضر بتفاعل الصيغة 15c مع الصيغة 21 تحت ظروف تفاعل
Mitsunobu في THF عند صفر - 40°C لمدة 2 - 24 ساعة باستخدام عوامل Mitsunobu 10
مثل : DEAD أو DIAD في وجود رابطة Mitsunobu مثل ثالث فنيل فوسفين .

يتعلق الاختراع الحالي بطرق لتحضير الصور البلورية من 6 - (7 -) (1 - امينو
سيكلوبروبيل) ميثوكسي (- 6 - ميثوكسي كوينولين - 4 - يلوكسي) - N - مثيل - 1 - نفتاميد
(AL3810) بإعادة البلورة للناتج الخام من ايزوبروبانول ليعطي صورة بلورية ثابتة . و أذيب الناتج
الخام عند ظروف الارتجاع لمدة 15 دقيقة إلى 3 ساعات في ايزوبروبانول مع كمية محددة من 15
الكربون النشط . و رشح التفاعل عند ظروف التسخين و برد إلى درجة حرارة الغرفة (مبرد اختياريًا
عند 4°C) لمدة 4 - 48 ساعة . و رشح الراسب و جفف تحت التفريغ العالي عند $25 - 80^\circ \text{C}$ م
ليعطى صورة بلورية ثابتة مع نقطة انصهار $185 - 205^\circ \text{C}$ م . و الصورة البلورية لا يلاحظ DSC
ثابت الحرارة من حوالي 40°C م إلى حوالي 185°C م ، لا يلاحظ ثبات الحرارة من حوالي 185°C م
إلى حوالي 210°C م بواسطة DSC . الصورة البلورية لها مخطط حراري TGA الذي لا يوضح أى 20
فقد في الوزن حتى 210 إلى 250°C م ، لتوضيح أنها مادة غير مذابة . و الصورة البلورية لها
20 - 40 قمم مميزة على رسم XRPD .

الأمثلة توضح أكثر الاختراع الحالي و لكن لا بد ألا تحد من مجال الاختراع بأي طريقة .

المثال 1

تمثيل العملية أ و العملية ب

عملية لتحضير 6 - 7 - (1 - امينو سيكلو بروبييل) - ميثوكسى) - 6 - ميثوكسى

كوبنولين - 4 - يل اوكسى) - N - مثيل - 1 - نفتاميد (AL3810)

إلى خليط مقلب من 4 - ميثوكسى بنزيل 1 - (6 - ميثوكسى - 4 - 5) - مثيل 5

كربامويل (نفتالين - 2 - يل اوكسى) كوبنولين - 7 - يل - اوكسى) مثيل سيكلو بروبييل كربامات

الصيغة II (150 جرام) في DCM (1.5 لتر) أضيف TFA (150 مليلتر) من خلال قمع

إضافة لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة RT . قلب التفاعل عند 30⁰ لمدة 4 ساعات

و أضيف إلى الماء (3 لتر) . و استخلصت الطبقة المائية مع مرتين (1.5 لتر × 2) و أصبح

قاعدي مع 3 N NaOH (620 مليلتر) لضبط pH 11 - 12 مع ترسيب مادة صلبة بيضاء 10

دقيقة . رشحت المادة الصلبة و غسلت بالماء و جففت اكثر بالشفط . و أذيت المادة الصلبة في

خليط من كلوروفورم / ميثانول (5 لتر ، 3.5 لتر / 1.5 لتر) و غسل اكثر بالبرلين (2 لتر) .

و جفف مع MgSO₄ و رشح . و بخر المحلول مع EtOAc (2 لتر) 3 مرات إلى محلول روية

و برد إلى RT . و رشح و غسلت عجينة الراشح بالايثر و جففت اكثر بالهواء لتعطى المركب الخام

المذكور في العنوان 105 جرام ، معدل إنتاج 95.9 % . 15

MS: (M+1) 444.

المثال 2

تمثيل العملية أ و العملية ب

عملية لتحضير 6 - 7 - (1 - امينو سيكلو بروبييل) - ميثوكسى) - 6 - ميثوكسى

كوبنولين - 4 - يل اوكسى) - N - مثيل - 1 - نفتاميد (AL3810) 20

إلى خليط مقلب من 4 - ميثوكسى بنزيل 1 - (6 - ميثوكسى - 4 - 5) - مثيل

كربامويل (نفتالين - 2 - يل اوكسى) كوبنولين - 7 - يل - اوكسى) مثيل سيكلو بروبييل كربامات

الصيغة II (1 جرام) في ACN (15 لتر) أضيف TSA.H₂O (3 مكافئ) . قلب التفاعل

عند RT لمدة 24 ساعة و أصبح قاعدي مع 3 N NaOH . و استخلص المحلول مع DCM

3 مرات ، غسل بالبرلين و جفف مع MgSO₄ . و ثم رشح المحلول و بخر و أعيد بلورتها اكثر من 25

IPA ليعطي المركب النقي المذكور في العنوان 550 مليجرام ، المعدل : 75 % .

MS: (M+1) 444.

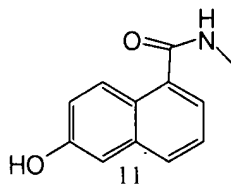
9

المثال 3

تمثيل العملية ج

عملية لتحضير 4 - ميثوكسي بنزويل - 1 - ((6 - ميثوكسي - 4 - 5) - ميثيل كربامويل)

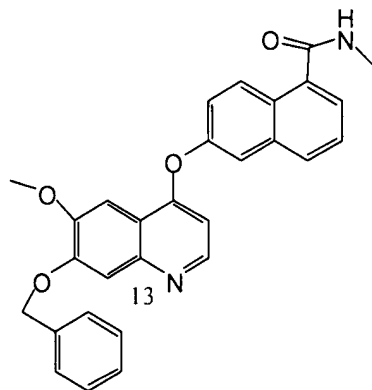
نفتالين - 2 - يل اوكسي (كوينولين - 7 - يل - اوكسي) ميثيل سيكلو بروبييل كربامات الصيغة II



5

الى خليط مقلب من 6 - هيدروكسي - 1 - حمض نفتاويك (19 جرام ، الصيغة 10) في DMF (150 مليلتر) اضيف CDI (22 جرام) . سخن التفاعل عند 80 °م لمدة 30 دقيقة و اضيف $CH_3NH_2 \cdot HCl$ (40 جرام) في التفاعل . و سخن التفاعل لمدة 3 ساعات عند 80 °م و برد إلى RT و خفف اكثر بالماء (300 مليلتر) . و حمض مع 1 N HCl إلى pH 2 - 3 و استخلص 3 مرات مع EtOAc (150 مليلتر) . و غسلت الطبقة العلوية الممزوجة مع مخلول $NaHCO_3$ مشبع تلاها الماء و البراين . و جفف المحلول مع Na_2SO_4 و بخر ليعطى 4 - هيدروكسي - N - ميثيل - نفتاميد الصيغة 11 12 جرام .

10



(1) إلى خليط من الصيغة 11 (6.5 جرام) ، DMAP (5.5 جرام) اضيف

1 ، 6 - لوتيدين (20 مليلتر) . و قلب التفاعل و سخن عند 135 °م لمدة 5 ساعات من متخالف

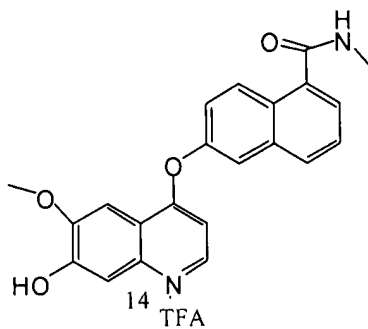
إلى متجانس . و برد التفاعل و اضيف IPA (35 مليلتر) في التفاعل مع التقليب البطيء لمدة

ساعتين عند RT . و رشحت المادة الصلبة و غسل اكثر مع IPA ، جفف ليعطى مركب الصيغة

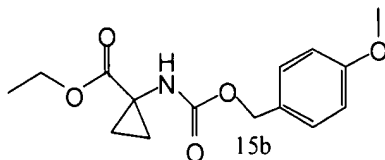
13 5.8 جرام كمادة صلبة رمادية ، معدل الإنتاج 57 % ، أو

(2) إلى خليط الصيغة 11 (500 مليجرام) ، الصيغة 12 (500 مليجرام) ، CuI ، (80 مليجرام) ، Cs₂CO₃ (1 جرام) و حمض 1 - بيكولينيك (150 مليجرام) أضيف DMF (0.5 مليلتر) . و قلب التفاعل و سخن عند 120 °م لمدة 24 ساعة . و وجه محمل على عمود سليكا جل لتنقية ليعطى مركب الصيغة 13 370 مليجرام ، معدل الإنتاج 48 % ، أو

(3) إلى خليط الصيغة 11 (500 مليجرام) ، الصيغة 12 (500 مليجرام) ، CuI ، (80 مليجرام) ، Cs₂CO₃ (1 جرام) و 2 ، 4 - بنتان دايون (10 مليجرام) أضيف DMF (9.5 مليلتر) . و قلب التفاعل و سخن عند 120 °م لمدة 24 ساعة . و وجه محمل على عمود سليكا جل لتنقية ليعطى مركب الصيغة 13 450 مليجرام ، معدل الإنتاج 58 % .

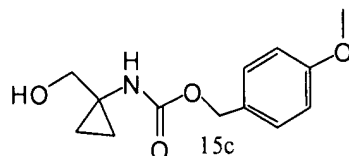


سخن خليط الصيغة 13 (5.8 جرام) و TFA (12 مليلتر) عند 90 °م لمدة ساعة . و بخر التفاعل تحت ضغط منخفض و تم معايرته مع EtOAc . و رشحت المادة الصلبة و غسلت مع EtOAc مرتين لتعطي الصيغة 14 كملح TFA 5.5 جرام ، معدل إنتاج 95 % .



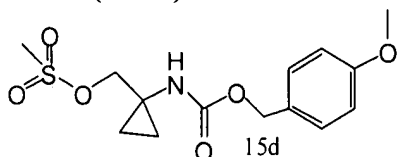
إلى خليط من حمض - استر (8.2 جرام ، الصيغة 15) و كحول 4 - ميثوكسي بنزيل (9.5 جرام) في طولوين (50 مليلتر) أضيف DPPA (15 جرام) ، قلب التفاعل و أضيف TEA في التفاعل خلال قمع إضافة عند RT . ثم ارتجع التفاعل لمدة 20 ساعة و برد إلى RT . و أضيف إلى التفاعل 2 N NaOH (30 مليلتر) و تلاها الاستخلاص مع EtOAc 3 مرات . و غسلت الطبقة العضوية الممزوجة بالماء للتعادل و جففت مع Na₂SO₄ . و رشح المحلول و بخر تلاها إضافة PE / EtOAc (إيثر بترولي) و خزن في الثلاجة لمدة ليلة . و رشحت البلورات و غسلت مع PE / EtOAc بارد ليعطى مسحوق أبيض باهت . و جفف الناتج ذو الصيغة 15b

بفرن تفريغ عند 0 30 م ليعطى 8 جرام كإثيل 1 - (4 - ميثوكسي بنزيلوكسي) كربونيل أمينو
(سيكلو بروبان كربوكسيلات (الصيغة 15b) ، معدل الإنتاج : 53 % .
MS: (M+1) 294.



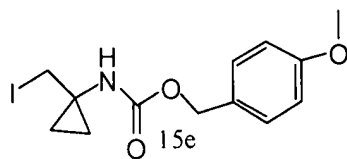
إلى خليط له الصيغة 15b (8 جرام) و THF (50 مليلتر) أضيف NaBH_4 5
(8 جرام) . و ارتجع التفاعل لمدة 12 ساعة . و أضيف الميثانول ببطء إلى التفاعل ارتجع لمدة
4 ساعات . و بخر المذيب و برد . و أضيف NH_4Cl (6.3 جرام) و ماء (60 مليلتر)
و قلب . و استخلص الخليط مع DCM 3 مرات و جفف مع Na_2SO_4 . و رشح المحلول و بخر
تلاها بإضافة الايثانول لإعادة البلورة لمدة ليلة . و رشحت البلورات لتعطي مسحوق ابيض باهت
و جفف اكثر في فرن ليعطي الناتج 4 جرام كمركب 4 - ميثوكسي بنزيل 1 - (هيدروكسي مثيل) 10
سيكلو بروبييل كرياتات (الصيغة 15c) ، معدل الإنتاج : 58 % .

MS: (M+1) 252.



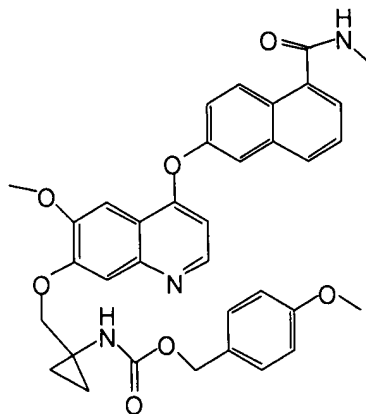
إلى خليط مقلب له الصيغة 15c (100 جرام) و DCM (400 مليلتر) أضيف DIPEA 15
(78 جرام) . و برد المحلول الناتج إلى صفر - 5 ° م مع ثلج / ماء و قلب اكثر تحت هذه الحرارة
لمدة 15 دقيقة . اضيف MsCl (60 جرام) عن طريق قمع إضافة قطرة قطرة مع حفظ الحرارة اقل
من 5 ° م لمدة حوالي 1.5 ساعة . و بعد اكتمال التفاعل ، ترك خليط التفاعل للتقليب عند صفر - 5
° م لمدة 30 دقيقة و خمد مع NaHCO_3 مشبع (300 مليلتر) . و استخلص المحلول مع 200
مليلتر DCM مرتين . و غسلت طبقة DCM الممزوجة مع 0.1 N HCl (400 مليلتر) تلاها
20 بالبرابن . و جفف على Na_2SO_4 و ركز للحصول على مادة صلبة بيضاء باهتة 123 جرام لمركب
الصيغة 15d ،

MS: (M+1) 330.



إلى خليط مقلب له الصيغة 15d (3.3 جرام) و KI (3.3 جرام) أضيف أسيتون (30 مليلتر) ، ارتجع التفاعل لمدة ساعتين و برد . و بخر التفاعل و استخلص مع EtOAc (30 مليلتر) مرتين و غسل بالبرلين ، و بخر أكثر تحت ضغط منخفض ليعطى ناتج خام 2.3 جرام له الصيغة 15e ، 5

MS: (M+1) 362.



الصيغة II

الطريقة أ :

إلى الخليط المقلب له الصيغة 14 (500 مليجرام) ، الصيغة 15d (450 مليجرام) ، K_2CO_3 (400 مليجرام) و NaI (180 مليجرام) أضيف أسيتون (10 مليلتر) ، سخن معلق التفاعل إلى الارتجاع لمدة 20 ساعة كتفاعل وعاء واحد . و بخر التفاعل و نقى على عمود سليكا جل ليعطى ناتج 510 مليجرام من الصيغة II . 10

MS: (M+1) 608. 1H NMR (DMSO-d₆): δ : 8.53-8.54 (m, 2H), 8.37-8.39 (d, 1H), 8.00-8.02 (d, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.22-7.24 (d, 2H), 6.83-6.85 (d, 2H), 6.61-6.62 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.86-2.87 (d, 3H), 0.83-0.93 (d, 4H).

الطريقة ب :

إلى خليط مقلب له الصيغة 14 (500 مليجرام) ، الصيغة 15e (500 مليجرام) ، K_2CO_3 (400 مليجرام) أضيف أسيتون (10 مليلتر) ، سخن معلق التفاعل إلى الارتجاع لمدة 20 ساعة . و بخر التفاعل و نقى على عمود سليكا جل ليعطى ناتج 560 مليجرام من الصيغة II . 20
MS: (M+1) 608.

$^1\text{H NMR}$ يوائم الصيغة II من الطريقة أ الواردة بعاليه .

الطريقة ج :

إلى خليط مقلب له الصيغة 14 (33 جرام) ، الصيغة 15d (43 جرام) ، K_2CO_3 (41 جرام) و KI (16.6 جرام) أضيف اسيتون (400 مليلتر) . و سخن معلق التفاعل إلى الارتجاع لمدة حوالي 30 ساعة . و ركز التفاعل و أضيف الماء إلى الباقي (700 مليلتر) . و قلب المعلق الناتج لمدة ساعة ببطء ليعطى مادة صلبة بنية . و رشحت المادة الصلبة و شطفت بالماء مرتين و شطف أكثر بالايثانول . و جفف الناتج الخام في فرن عند 40°C لمدة 2 - 3 ساعات . و نقى الباقي مع IPA بإعادة البلورة ليعطي 29 جرام من الصيغة II .
MS: (M+1) 608.

$^1\text{H NMR}$ يوائم الصيغة II من الطريقة أ الواردة بعاليه . 10

المثال 4

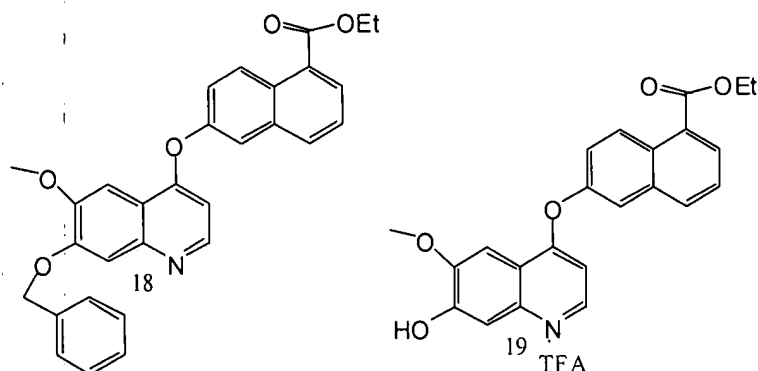
تمثيل العملية د

عملية لتحضير 4 - ميثوكسى بنزىل 1 - ((6 - ميثوكسى - 4 - 5) - (مثيل كرابامويل) نفتالين - 2 - يل اوكسى) كوينولين - 7 - يل - اوكسى (مثيل سيكلو بروبييل كرابامات الصيغة II ارتجع خليط من 2 - 1 - ((6 - ميثوكسى - 4 - 5) - (ميثوكسى كرابامويل) نفتالين - 2 - يلوكسى) كوينو - لين - 7 - يلوكسى (مثيل) سيكلو بروبييل) استيل ازيد الصيغة 17 (الطلب الدولي WO2008112408 ، 150 مليجرام) و كحول 4 - ميثوكسى بنزىل (0.15 مليلتر) في طولوين (10 مليلتر) لمدة 1.5 ساعة . و بخر التفاعل و نقى بعمود سليكا جل ليعط الناتج في المذكور في العنوان . Mass: (M + 1), 608

المثال 5 20

تمثيل العملية هـ

عملية لتحضير 4 - ميثوكسى بنزىل 1 - ((6 - ميثوكسى - 4 - 5) - (مثيل كرابامويل) نفتالين - 2 - يل اوكسى) كوينولين - 7 - يل - اوكسى (مثيل سيكلو بروبييل كرابامات الصيغة II



ارتجع خليط من حمض 6 - هيدروكسي - 1 - نفتاويك (1 جرام) و H_2SO_4 (0.2 مليلتر) في EtOH (25 مليلتر) لمدة ليلة و بخر تلاها الإذابة في EtOAc .
 و غسل المحلول بالماء ، محلول $NaHCO_3$ N 1 و براين ، و جفف اكثر بواسطة Na_2SO_4 .
 5 و بخر المحلول ليعطي اثيل 6 - هيدروكسي - 1 - نفتاوات الخام 0.9 جرام الذي تفاعل مع الصيغة 12 عند ظروف تحضير مشابهة للصيغة 13 من المثال 3 ليعطي الناتج المذكور بعاليته له الصيغة 18 . و حضرت الصيغة 19 بطريقة مشابهة للصيغة 14 من المثال 3 .
 التفاعل بين الصيغة 19 و الصيغة 15d مشابهة لتحضير الصيغة II من الطريقة أ أعطى
 6 - (6 - ميثوكسي - 7 - (1) - (4 - ميثوكسي بنزلكسي) كربونيل امينو) سيكلوبروبيل)
 10 ميثوكسي (كوينولين - 4 - يلوكسي) - 1 - حمض نفتاوات الذي حلل مع 10 % NaOH في EtOH عند RT ليعطي 6 - (6 - ميثوكسي - 7 - (1) - (4 - ميثوكسي بنزلكسي) كربونيل امينو) سيكلوبروبيل) ميثوكسي (كوينولين - 4 - يلوكسي) - 1 - حمض نفتاويك . و تم أسيلة الحمض الناتج بطريقة مشابهة لتحضير الصيغة 11 من المثال 3 مع $CH_3NH_2.HCl$ تحت التنشيط المسبق بالحرارة في وجود CDI ليعطي الناتج المذكور في العنوان .

المثال 6

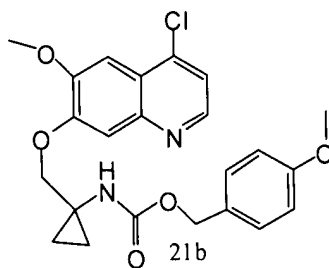
15

تمثيل العملية و

عملية لتحضير 4 - ميثوكسي بنزيل 1 - (6 - ميثوكسي - 4 - (5) - (مثيل كرابامويل)

نفتالين - 2 - يل اوكسي (كوينولين - 7 - يل - اوكسي) مثيل سيكلو بروبييل كرابامات الصيغة II

9



إلى خليط من 4 - كلورو - 6 - ميثوكسي كوينولين - 7 - اول (الصيغة 21 ، 5.2 جرام) ،
 1 - ((4 - ميثوكسي بنزيلوكسي) كربونيل امينو) سيكلو بروبان كربوكسيلات (الصيغة 15b ،
 8.3 جرام) و ثالث فنيل فوسفين (9.8 جرام) في THF (250 مليلتر) أضيف DEAD
 5 (6.5 جرام) قطرة قطرة عند RT في 1.5 ساعة ، و قلب التفاعل اكثر لمدة 20 ساعة عند RT
 و بخر . و نقى الباقي بعمود سليكا جل ليعطي ناتج 1 - ((4 - كلورو - 6 - ميثوكسي كوينولين - 7 -
 - يلوكسي) مثيل) سيكلوبروبيل كربامات له الصيغة 21b 6.5 جرام .

ثم حضر المركب المذكور في العنوان له الصيغة II بطريقة مشابهة باستخدام الصيغة 21b
 ليتفاعل مع 4 - هيدروكسي - N - مثيل نفتاميد الصيغة 11 طبقا للصيغة 13 من المثال 3 .

المثال 7 10

تحضير صورة بلورية من 6 - (7 - (1 - امينو سيكلوبروبيل) ميثوكسي) - 6 -
 ميثوكسي كوينولين - 4 - يلوكسي) - N - مثيل - 1 - نفتاميد (AL3810)

الناتج الخام من المثال 1 (105 جرام) تم خلطها مع ايزوبروبانول (2.5 لتر) و كربون
 نشط (5 جرام) ، سخن الخليط إلى الارتجاع لمدة 0.5 ساعة لإذابة كل الناتج الخام تلاها الترشيح
 15 و هو ساخن ثم ارتجع الراشح لمدة 10 دقائق ثم برد إلى درجة حرارة الغرفة لمدة ليلة تحت ظروف
 تقلب بطيئة . و رشح الراشح و غسل بايثيل ايثر (500 مليلتر × 2) ، و جفف اكثر تحت التفريغ
 العالي عند 80 ° م ليعطي الناتج النقي (85 جرام) مع نقطة انصهار 192 ° م - 196 ° م .

¹H NMR موضح في الشكل 1

DSC موضح في الشكل و هو ثابت الحرارة ملحوظ من حوالي 193 ° م إلى حوالي

20 202 ° م ،

TGA موضح في الشكل 3 يوضح كمادة غير مذابة مع فقد وزن عند حوالي 230 ° م

رسم XRPD موضح في الشكل 4 له نظام متوافق مع 33 من القمم المميزة مع كل الشدة

% شدة كلية معبر عنها بقيم d و زوايا كالتالي :

9

رقم	الزاوية	قيمة d	رقم	الزاوية	قيمة d	رقم	الزاوية	قيمة d
1	10.429	8.476	14	20.545	4.320	27	29.137	3.062
2	11.811	7.487	15	21.214	4.185	28	30.331	2.944
3	12.287	7.198	16	21.843	4.066	29	31.172	2.867
4	13.293	6.655	17	22.058	4.026	30	31.803	2.811
5	13.658	6.478	18	22.682	3.917	31	32.613	2.743
6	15.778	5.612	19	23.453	3.790	32	37.959	2.369
7	16.186	5.472	20	24.065	3.695	33	39.470	2.281
8	16.682	5.310	21	24.708	3.600			
9	17.102	5.181	22	25.072	3.549			
10	17.907	4.949	23	25.435	3.499			
11	18.631	4.759	24	25.886	3.439			
12	19.027	4.661	25	27.929	3.192			
13	19.847	4.470	26	28.420	3.138			

و H^1 NMR موضح في الشكل 1

DSC موضح في الشكل و هو ثابت الحرارة ملحوظ من حوالي $193^\circ C$ إلى حوالي $202^\circ C$ ،

TGA موضح في الشكل 3 يوضح كمادة غير مذابة مع فقد وزن عند حوالي $230^\circ C$

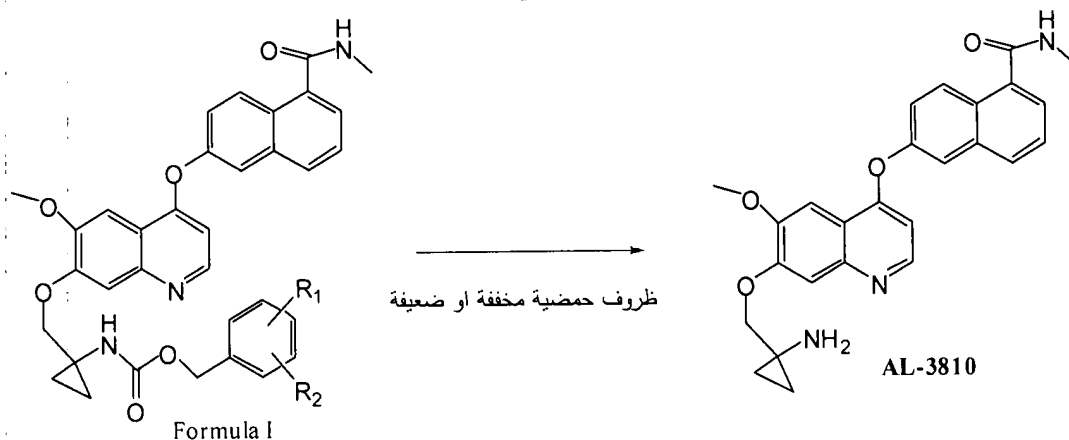
رسم XRPD موضح فس الشكل 4 له نظام متوافق مع القمم المميزة مع الشدة اكبر

من 10% معبر عنها بقيم d و زوايا كالتالي :

رقم	الزاوية	قيمة d	رقم	الزاوية	قيمة d	رقم	الزاوية	قيمة d
1	10.429	8.476	15	21.214	4.185			
			16	21.843	4.066			
			17	22.058	4.026			
4	13.293	6.655	18	22.682	3.917	31	32.613	2.743
			19	23.453	3.790			
6	15.778	5.612	20	24.065	3.695	33	39.470	2.281
7	16.186	5.472	21	24.708	3.600			
			22	25.072	3.549			
			23	25.435	3.499			
10	17.907	4.949						
			25	27.929	3.192			
12	19.027	4.661						
13	19.847	4.470						

العناصر الجديدة موضوع الحماية

1 - عملية لتحضير 6 - 7 - ((1 - امينو سيكلو بروبييل) - ميثوكسي) - 6 - ميثوكسي كوينولين - 4 - يل اوكسي) - N - ميثيل - 1 - نفتاميد (AL3810) او ملح مقبول صيدليا منه ، بنزع الحماية من بنزيل مبدل 1 - ((6 - ميثوكسي - 4 - 5 - (ميثيل كرابامويل) نفتالين - 2 - يل اوكسي) كوينولين - 7 - يل - اوكسي) ميثيل سيكلو بروبييل كرابامات الصيغة I تحت ظروف حمضية مخففة أو ضعيفة طبقا للمخطط الكيميائي التالي :



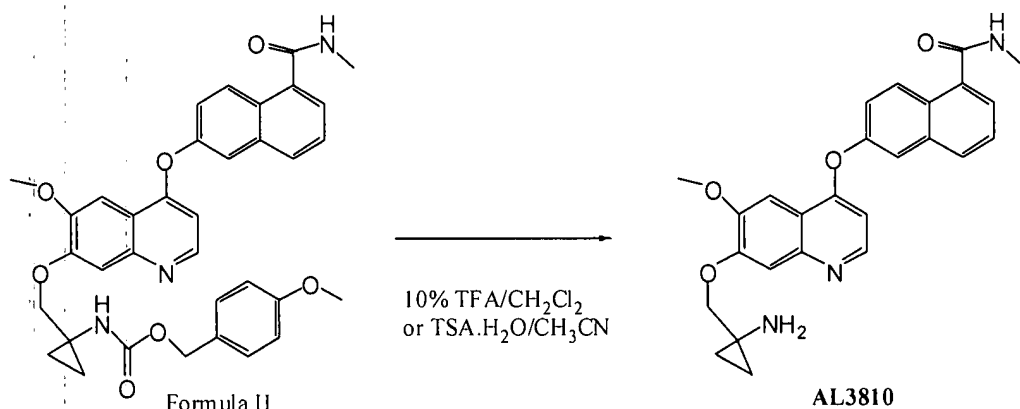
حيث أن

R_1 تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل $C_1 - C_6$ ، الكيل $C_1 - C_6$ ، الكوكسي $C_1 - C_6$ ، سيانو أو نيترو ، يفضل أن يختار من H ، الكوكسي $C_1 - C_6$ ، أو نيترو ، R_2 تختار من الكوكسي $C_1 - C_6$ ، أو نيترو ، يفضل ان تكون ميثوكسي .

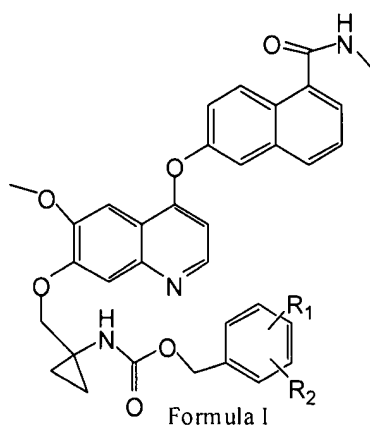
A ظروف حمضية مخففة أو ضعيفة تختار من 5 - 50 % TFA في CH_2Cl_2 أو CH_3CN ، 10 % HCl في ايثانول ، 4 N HCl في دايوكسان ، HCOOH في CH_3CN أو p - حمض طولوين سلفونيك أحادي هيدرات في CH_3CN .

2 - عملية طبقا للعنصر 1 لتحضير 6 - 7 - ((1 - امينو سيكلو بروبييل) - ميثوكسي) - 6 - ميثوكسي كوينولين - 4 - يل اوكسي) - N - ميثيل - 1 - نفتاميد (AL3810) أو ملح مقبول صيدليا منه ، بنزع الحماية من 4 - ميثوكسي بنزيل 1 - ((6 - ميثوكسي - 4 - 5 - (ميثيل كرابامويل) نفتالين - 2 - يل اوكسي) كوينولين - 7 - يل - اوكسي) ميثيل سيكلو بروبييل كرابامات الصيغة II تحت ظروف 10 % TFA في CH_2Cl_2 أو في حالة 2 - 4 مكافئ TSA.H₂O في CH_3CN طبقا للمخطط الكيميائي التالي :

9



3 - مركب له الصيغة I



حيث أن

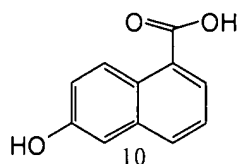
5 R₁ تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل C₁ - C₆ ، الكيل C₁ - C₆ ،

الكوكسى C₁ - C₆ ، سيانو او نيترو ،

R₂ تختار من الكوكسى C₁ - C₆ ، أو نيترو .

4 - طريقة لتحضير مركب له الصيغة I طبقا للعنصر 3 تشمل :

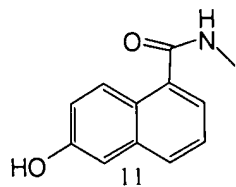
(أ) معالجة الصيغة 10



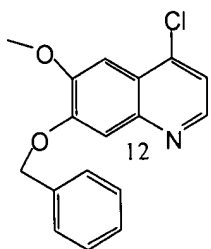
10

عند 50 - 120 °م مع CDI تلاها التفاعل مع CH₃NH₂.HCl ليعطى الصيغة 11

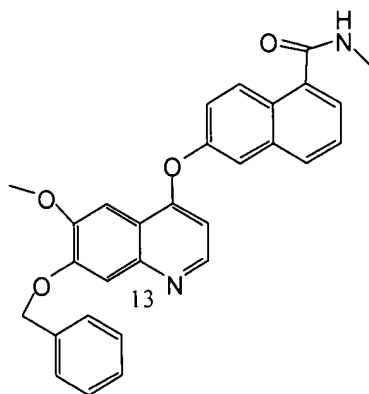
9



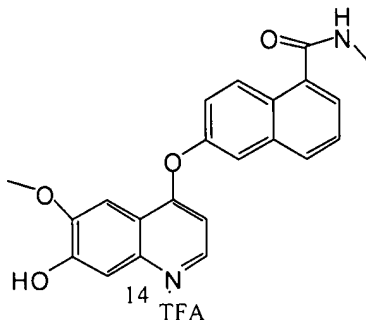
(ب) معالجة الصيغة 11 بالصيغة 12



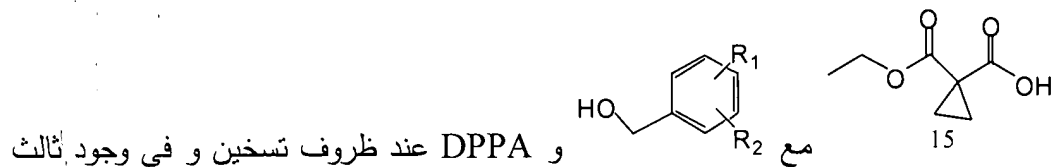
- (1) عند 100 - 160 °م في لوتيدين في وجود DMAP ليعطي الصيغة 13 ، أو
 (2) عند 100 - 160 °م في DMF أو NMP مع CuI و حمض 2 - بيكولينيك في وجود قاعدة ليعطي الصيغة 13 ، أو
 (3) عند 100 - 160 °م في DMF أو NMP مع CuI و بنتاندايون في وجود قاعدة ليعطي الصيغة 13



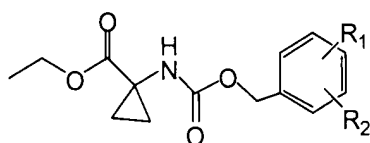
(ج) نزع حماية مجموعة البنزيل بواسطة TFA في ظروف تسخين ليعطي الصيغة 14



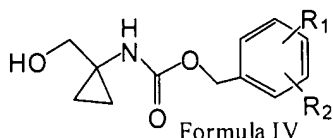
(د) معالجة الصيغة 15



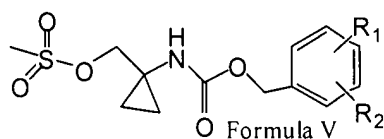
اثيل امين ليعطي الصيغة III



Formula III

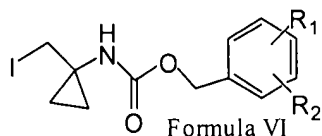
(هـ) اختزال الصيغة III بواسطة NaBH_4 ليعطي الصيغة IV

Formula IV

(و) معالجة الصيغة IV مع $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ليعطي الصيغة V

Formula V

(ز) معالجة الصيغة V مع KI أو NaI ليعطي الصيغة VI



Formula VI

10

(ح)

(1) معالجة الصيغة 14 مع الصيغة VI في اسيتون ، DMF أو NMP مع Na_2CO_3 ،أو Cs_2CO_3 أو K_2CO_3 عند ظروف تسخين ليعطي الصيغة I ، أو(2) معالجة الصيغة 14 مع الصيغة V في اسيتون ، DMF أو NMP مع Na_2CO_3 ،أو Cs_2CO_3 أو K_2CO_3 في وجود KI أو NaI عند ظروف تسخين ليعطي الصيغة I

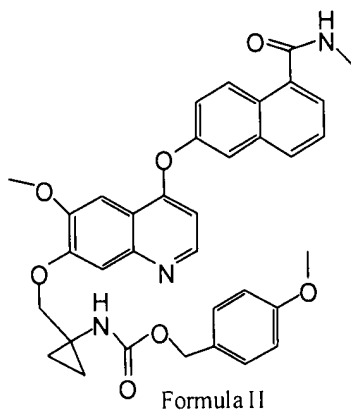
حيث أن

، R_1 تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ، الكيل $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ،الكوكسي $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ، سيانو أو نيترو ،

9

R₂ تختار من الكوكسي C₁ - C₆ ، أو نيترو .

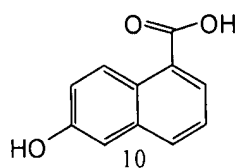
5 - مركب الصيغة II



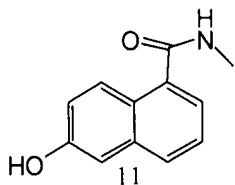
6 - طريقة لتحضير مركب له الصيغة II طبقا للعنصر 5 تشمل

(أ) معالجة الصيغة 10

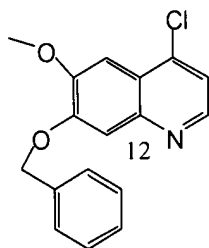
5



عند 50 - 120 °م مع CDI تلاها التفاعل مع CH₃NH₂.HCl ليعطي الصيغة 11



(ب) معالجة الصيغة 11 بالصيغة 12



10

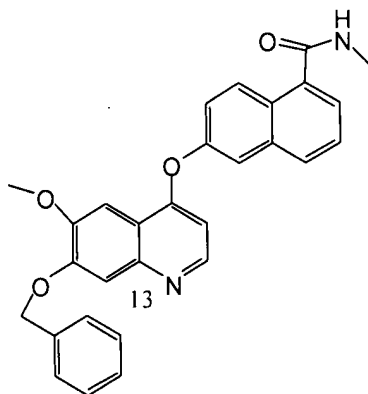
(1) عند 100 - 160 °م في لوتيدين في وجود DMAP ليعطي الصيغة 13 ، أو

(2) عند 100 - 160 °م في DMF أو NMP مع CuI و حمض 2 - بيكولينيك في

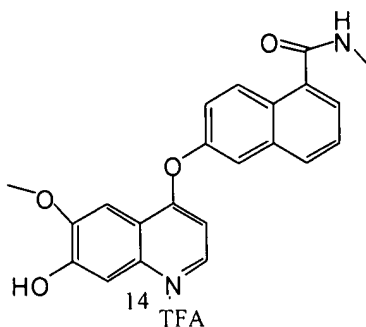
وجود قاعدة ليعطي الصيغة 13 ، أو

(3) عند 100 - 160 ° م في DMF أو NMP مع CuI و بنتاندايون في وجود قاعدة

ليعطي الصيغة 13

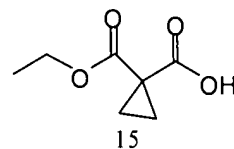


(ج) نزع حماية مجموعة البنزيل بواسطة TFA في ظروف تسخين ليعطي الصيغة 14



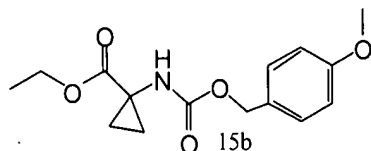
5

(د) معالجة الصيغة 15



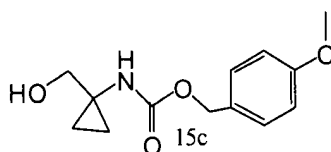
مع كحول 4 - ميثوكسي بنزيل و DPPA عند ظروف تسخين و في

وجود ثالث اثيل امين ليعطي الصيغة 15b



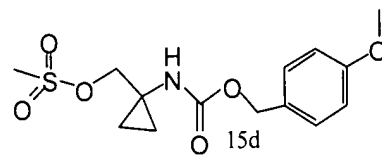
(هـ) اختزال الصيغة 15b بواسطة NaBH₄ ليعطي الصيغة 15c

10

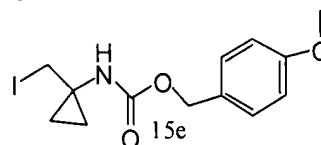


(و) معالجة الصيغة IV مع CH₃SO₂Cl ليعطي الصيغة 15d

9



(ز) معالجة الصيغة V مع KI أو NaI ليعطي الصيغة 15e



(ح)

5

(1) معالجة الصيغة 14 مع الصيغة 15e في اسيتون ، DMF أو NMP

مع Na_2CO_3 ، Cs_2CO_3 أو K_2CO_3 عند ظروف تسخين ليعطي الصيغة II ، أو

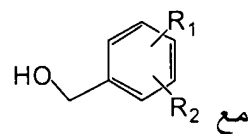
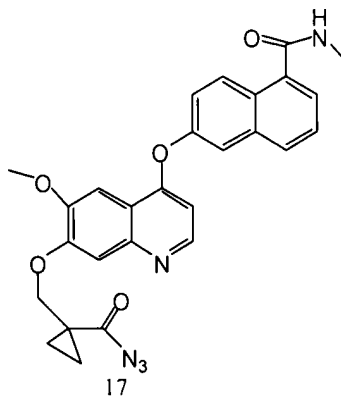
(2) معالجة الصيغة 14 مع الصيغة 15d في اسيتون ، DMF أو NMP

مع Na_2CO_3 ، Cs_2CO_3 أو K_2CO_3 في وجود KI أو NaI عند ظروف تسخين ليعطي

الصيغة II .

10

7 - طريقة لتحضير مركب له الصيغة I طبقا للعنصر 3 تشمل تفاعل الصيغة 17



عند ظروف تسخين

حيث أن

R_1 تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل $C_1 - C_6$ ، الكيل $C_1 - C_6$ ،

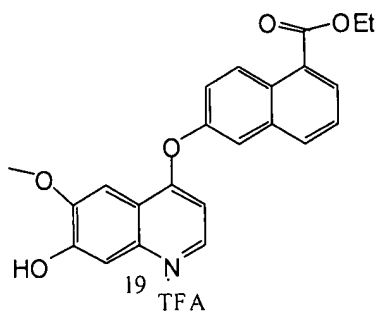
15

الكوكسي $C_1 - C_6$ ، سيانو أو نيترو ،

R_2 تختار من الكوكسي $C_1 - C_6$ ، أو نيترو .

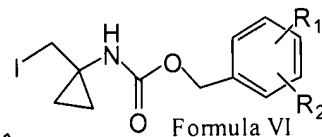
Q

- 8 - طريقة لتحضير مركب له الصيغة II طبقاً للعنصر 5 تشمل معالجة الصيغة 17 مع كحول 4 - ميثوكسي بنزول في ظروف ارتجاع الطولين .
- 9 - طريقة لتحضير مركب الصيغة I طبقاً للعنصر 3 تشمل :
(أ) معالجة الصيغة 19

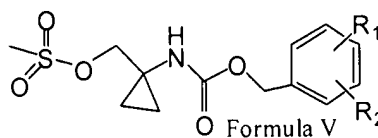


5

- مع الصيغة VI مع قاعدة عند ظروف تسخين ليغطي الصيغة VII ، أو

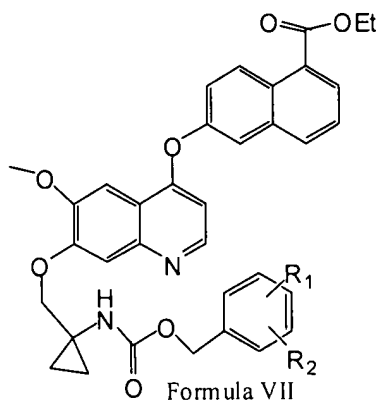


- مع الصيغة V مع قاعدة و KI أو NaI عند ظروف تسخين ليغطي الصيغة VII

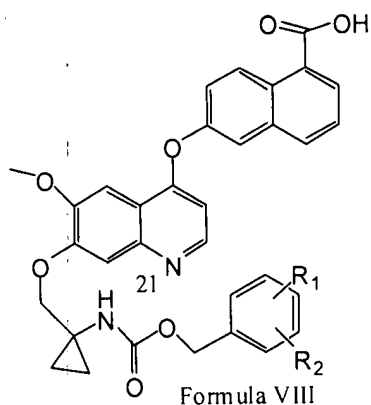


10

- (ب) تحلل الصيغة VII بالماء تحت ظروف قاعدية قوية لتعطي الصيغة VIII



9



(ج) أسيلة الصيغة VIII مع $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ تحت تفاعل قبل التنشيط مع CDI ليُعطى

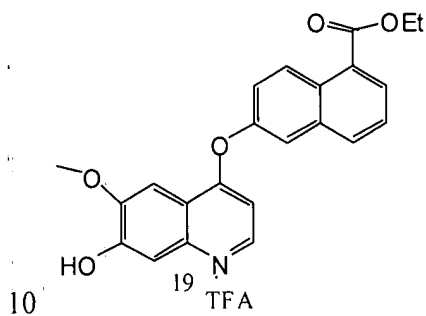
الصيغة I

حيث أن

5 R_1 تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل $C_6 - C_1$ ، الكيل $C_6 - C_1$ ، الكوكسى $C_6 - C_1$ ، سيانو أو نيترو ، R_2 تختار من الكوكسى $C_6 - C_1$ ، أو نيترو .

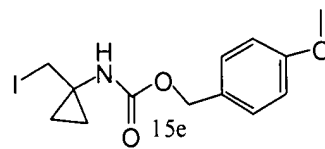
10 - طريقة لتحضير مركب له الصيغة II طبقا للعنصر 5 تشمل :

(أ) معالجة الصيغة 19



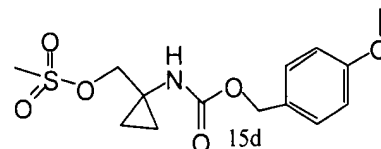
10

مع K_2CO_3 عند ظروف تسخين في اسيتون أو ، مع



مع

مع K_2CO_3 و KI عند ظروف تسخين في اسيتون لتعطى أثيل



2

6 - (6 - ميثوكسي - 7 - ((1 - (4 - ميثوكسي بنزوكسي) كربونيل مينو) - سيكلو بروبييل)
ميثوكسي) كوينولين - 4 - يل اوكسي) - 1 - نفاوات

(ب) التحلل المائس الاستر الوارد بعاليه مع 10 % NaOH في EtOH ليعطي 6 - 6)

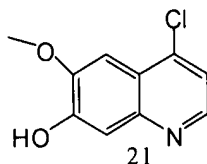
5 - ميثوكسي - 7 - ((1 - (4 - ميثوكسي بنزوكسي) كربونيل امينو) سيكلوبروبييل) ميثوكسي)
كوينولين - 4 - يلوكسي) - 1 - حمض نفاويك .

(ج) اسيلة حمض نفاويك الوارد بعاليه تحت ظروف التسخين إلى ما قبل التنشيط مع CDI

تلاها إضافة $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ ليعطي الصيغة II

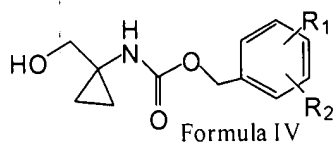
11 - طريقة لتحضير مركب الصيغة I طبقا للعنصر 3 تشمل

(أ) معالجة الصيغة 21



10

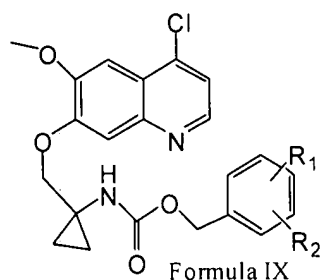
مع الصيغة IV



Formula IV

بتفاعل Mitsunobu مع DEAD أو DIAD في وجود رابطة Mitsunobu ليعطي

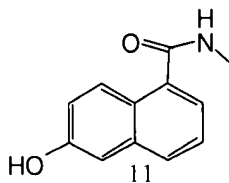
الصيغة IX



Formula IX

15

(ب) معالجة الصيغة IX مع الصيغة 11



11

9

- (1) عند 100 - 160 °م في لوتيدين في وجود DMAP ليعطي الصيغة I ، أو
 (2) عند 100 - 160 °م في DMF أو NMP مع CuI و حمض 2 - بيكولينيك في
 وجود قاعدة ليعطي الصيغة I ، أو
 (3) عند 100 - 160 °م في DMF أو NMP مع CuI و بنتاندايون في وجود قاعدة

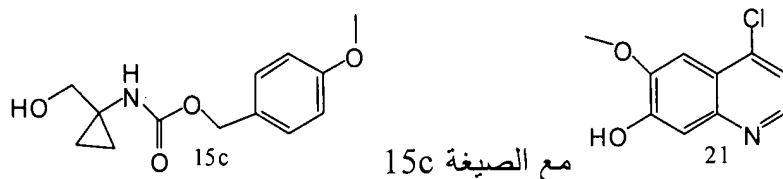
5 ليعطي الصيغة I

حيث أن

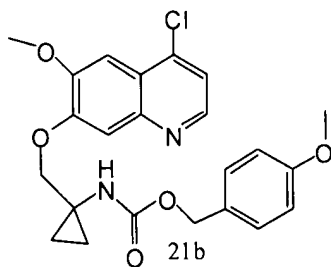
- R₁ تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل C₁ - C₆ ، الكيل C₁ - C₆ ،
 الكوكسي C₁ - C₆ ، سيانو أو نيترو ،
 R₂ تختار من الكوكسي C₁ - C₆ ، أو نيترو .

10 12 - طريقة لتحضير مركب له الصيغة II طبقا للعنصر 5 تشمل :

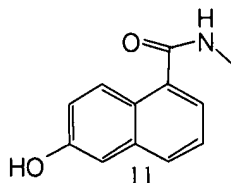
(أ) معالجة الصيغة 21



بتفاعل Mitsunobu مع DEAD في وجود ثالث فنيل فوسفين ليعطي الصيغة 21b



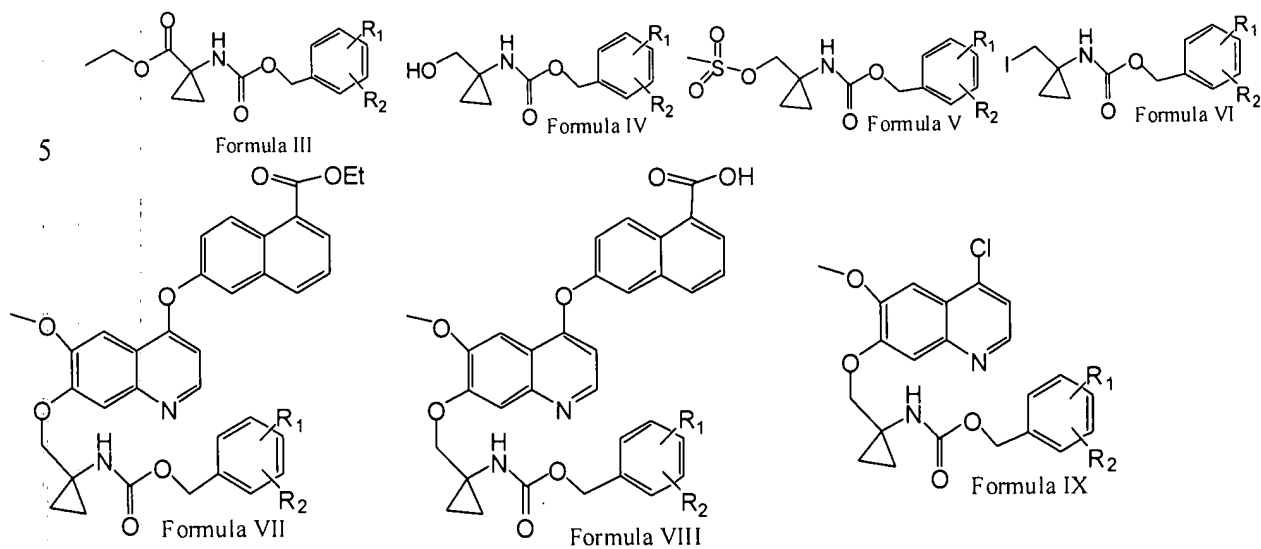
(ب) معالجة الصيغة 21b مع الصيغة 11 15



- (1) عند 120 °م في لوتيدين في وجود DMAP ليعطي الصيغة II ، أو
 (2) عند 120 °م في DMF أو NMP مع CuI و حمض 2 - بيكولينيك في وجود
 قاعدة ليعطي الصيغة II ، أو

(3) عند 120 ° م في DMF أو NMP مع CuI و 2 ، 4 - بنتانديون في وجود قاعدة
ليعطي الصيغة II .

13 - مركب وسيط مختار من المركبات التالية له الصيغة III ، الصيغة IV ، الصيغة V ،
الصيغة VI ، الصيغة VII ، الصيغة VIII أو الصيغة IX :

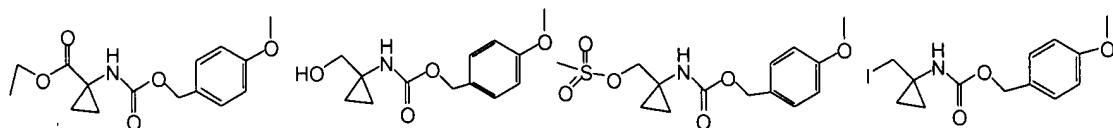


حيث أن

R_1 تختار من H ، هالوجين ، هالوجينو - الكيل $C_1 - C_6$ ، الكيل $C_1 - C_6$ ، الكوكسي $C_1 - C_6$ ، سيانو أو نيترو ،

R_2 تختار من الكوكسي $C_1 - C_6$ ، أو نيترو . 10

14 - مركب وسيط مختار من المركبات التالية له :



اثيل - 6 - (6 - ميثوكسي - 7 - (1 - (4 - ميثوكسي بنزيلوكسي) كربونيل امينو)
سيكلوبروبيل (ميثوكسي) كوينولين - 4 - يلوكسي) - 1 - نفتاوات

6 - (6 - ميثوكسي - 7 - (1 - (4 - ميثوكسي بنزيلوكسي) كربونيل امينو) 15

سيكلوبروبيل (ميثوكسي) كوينولين - 4 - يلوكسي) - 1 - حمض نفتاويك .

4 - ميثوكسي بنزيل - 1 - (4 - كلورو - 6 - ميثوكسي كوينولين - 7 - يلوكسي) مثيل

سيكلوبروبيل كيرامات

15 - صورة بلورية من 6 - 7 - (1 - امينو سيكلوبروبيل (ميثوكسى)) - 6 - ميثوكسى كوينولين - 4 - يلوكسى) - N - مثيل - 1 - نفتاميد له على الأقل واحدة من نقطة الانصهار عند 185 - 205 ° م ،
لا يلاحظ DSC ثابت الحرارة من حوالي 40 ° م إلى حوالي 185 ° م ،
لا يلاحظ DSC ثابت الحرارة من حوالي 185 ° م إلى حوالي 210 ° م ،
مخطط حرارى TGA الذى لا يوضح أي فقد في الوزن حتى 210 إلى 250 ° م ،
رسم XRPD به 20 - 40 قمم مميزة .

5

16 - صورة بلورية من 6 - 7 - (1 - امينو سيكلوبروبيل (ميثوكسى)) - 6 - ميثوكسى كوينولين - 4 - يلوكسى) - N - مثيل - 1 - نفتاميد طبقا للعنصر 15 له على الأقل واحدة من نقطة الانصهار عند 192 - 196 ° م ،
DSC ثابت الحرارة ملحوظ من حوالي 193 ° م إلى حوالي 202 ° م ،
TGA يوضح كمادة غير مذابة مع فقد وزن عند حوالي 230 ° م
رسم XRPD له نظام متوافق مع القمم المميزة مع % شدة كلية معبر عنها بقيم d و زوايا

10

كالتالى :

الرقم	الزاوية	قيمة d	الرقم	الزاوية	قيمة d	الرقم	الزاوية	قيمة d
1	10.429	8.476	14	20.545	4.320	27	29.137	3.062
2	11.811	7.487	15	21.214	4.185	28	30.331	2.944
3	12.287	7.198	16	21.843	4.066	29	31.172	2.867
4	13.293	6.655	17	22.058	4.026	30	31.803	2.811
5	13.658	6.478	18	22.682	3.917	31	32.613	2.743
6	15.778	5.612	19	23.453	3.790	32	37.959	2.369
7	16.186	5.472	20	24.065	3.695	33	39.470	2.281
8	16.682	5.310	21	24.708	3.600			
9	17.102	5.181	22	25.072	3.549			
10	17.907	4.949	23	25.435	3.499			
11	18.631	4.759	24	25.886	3.439			
12	19.027	4.661	25	27.929	3.192			
13	19.847	4.470	26	28.420	3.138			

17 - صورة بلورية من 6 - 7 - (1 - امينو سيكلوبروبيل (ميثوكسى)) - 6 - ميثوكسى كوينولين - 4 - يلوكسى) - N - مثيل - 1 - نفتاميد طبقا للعنصر 15 له على الأقل واحدة من نقطة الانصهار عند 192 - 196 ° م ،
DSC ثابت الحرارة ملحوظ من حوالي 193 ° م إلى حوالي 202 ° م ،
TGA يوضح كمادة غير مذابة مع فقد وزن عند حوالي 230 ° م

15

9

رسم XRPD له نظام متوافق مع القمم المميزة مع 10 % شدة كلية معبر عنها بقيم d
و زوايا كالتالي :

رقم	الزاوية	قيمة d	رقم	الزاوية	قيمة d	رقم	الزاوية	قيمة d
1	10.429	8.476	15	21.214	4.185			
			16	21.843	4.066			
			17	22.058	4.026			
4	13.293	6.655	18	22.682	3.917	2.743	32.613	31
			19	23.453	3.790			
6	15.778	5.612	20	24.065	3.695	2.281	39.470	33
7	16.186	5.472	21	24.708	3.600			
			22	25.072	3.549			
			23	25.435	3.499			
10	17.907	4.949						
			25	27.929	3.192			
12	19.027	4.661						
13	19.847	4.470						

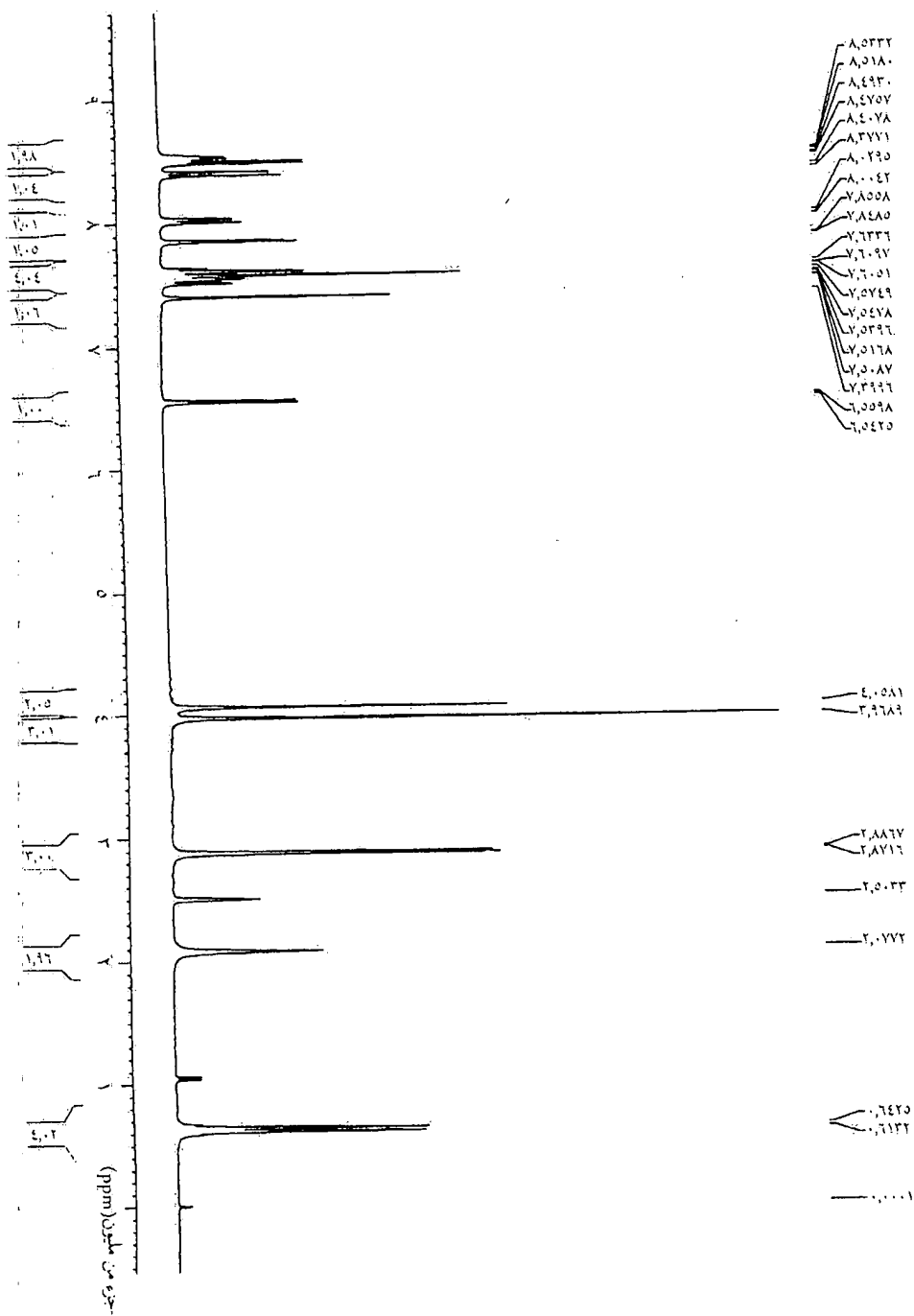
18 - صورة بلورية من 6 - (7) - (1 - امينو سيكلوبروبيل (ميثوكسى) - 6 - ميثوكسى

كوينولين - 4 - يلوكسى) - N - مثل - 1 - نفتاميد طبقا للعنصر 15 يعاد بلورتها من

5 ايزوبروبانول .

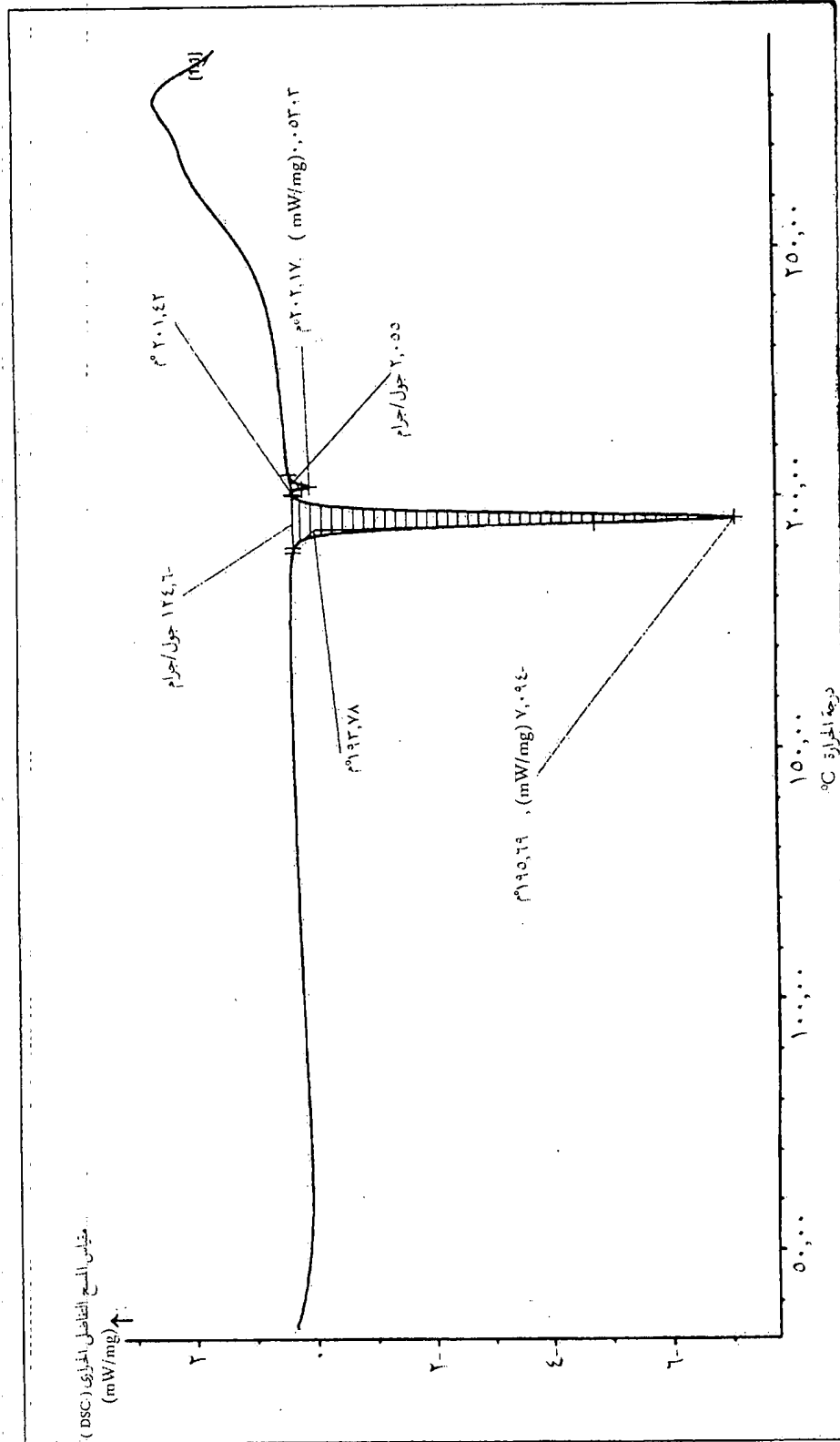
9

شكل 1

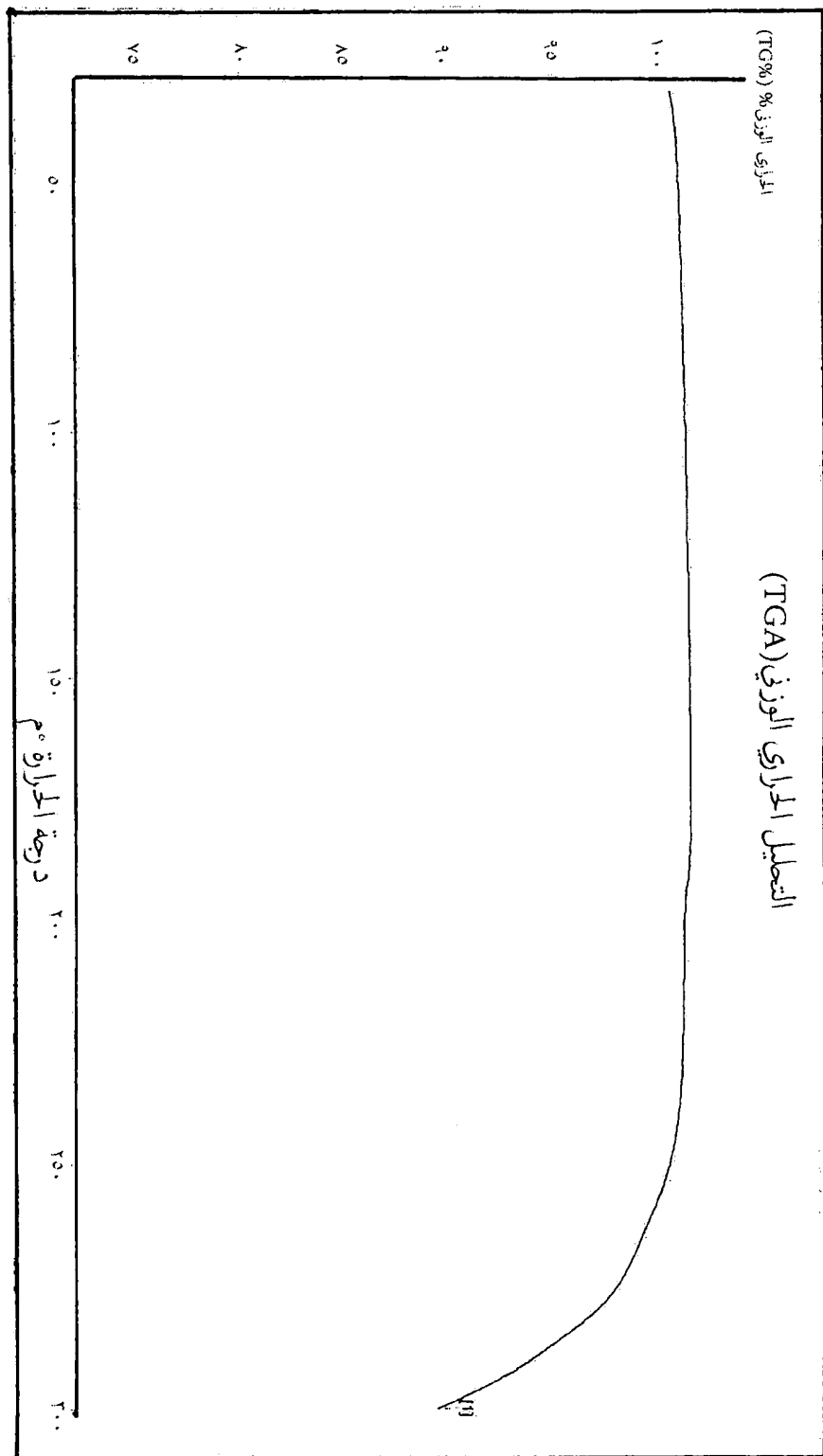


A3 ¹H-NMR DMSO-d6 303K AV-300

شكل ٢



شكل ٣

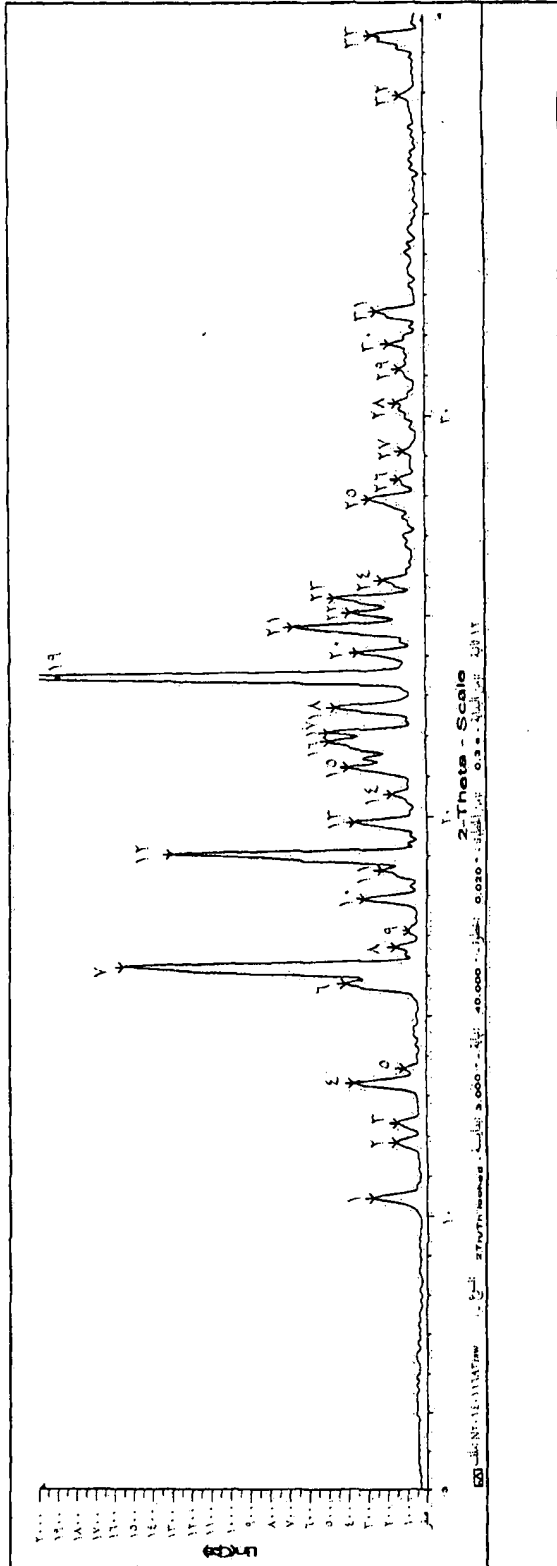


شكل ٤

تقرير حيود اشعة اكس (XRPD)

DB Advance X-ray Diffractometer
 طول موجي 1 أليوم A: 1.5406
 طول موجي 2 أكسجين A: 1.54433
 موزون موزون
 موزون موزون
 طول الموجة 20.000
 زاوية البنية 2.000
 زاوية الإجهاد 0.020
 سرعة المسح 1.000
 سرعة المسح 0.3
 سرعة المسح 0.3
 سرعة المسح 0.3

NO.	Angle	d value	Intensity	Intensity %	NO.	Angle	d value	Intensity	Intensity %	NO.	Angle	d value	Intensity	Intensity %
1	10.429	8.476	219.0	11.7	14	20.040	4.220	174.0	7.0	27	29.127	2.922	108.0	4.7
2	11.811	7.487	151.0	7.0	15	21.124	4.180	398.0	17.2	28	29.221	2.922	120.0	5.1
3	12.287	7.198	144.0	6.7	16	21.842	4.076	497.0	21.0	29	29.172	2.877	124.0	5.4
4	12.292	7.199	271.0	12.0	17	22.008	4.062	500.0	21.1	30	29.802	2.811	178.0	7.7
5	12.708	6.878	109.0	4.9	18	22.782	3.917	422.0	18.0	31	29.712	2.822	144.0	6.1
6	15.078	5.712	422.0	18.0	19	23.502	3.790	321.0	13.0	32	29.309	2.869	114.0	4.9
7	16.186	5.472	1008.0	46.4	20	24.260	3.700	346.0	15.0	33	29.487	2.851	122.0	5.4
8	16.782	5.210	107.0	4.8	21	24.908	3.610	380.0	16.4	34				
9	17.102	5.181	812	3.7	22	25.072	3.589	382.0	16.5	35				
10	17.907	4.949	217.0	9.7	23	25.420	3.499	422.0	18.0	36				
11	18.221	4.809	222.0	9.7	24	25.881	3.429	310.0	13.2	37				
12	19.027	4.611	120.0	5.0	25	26.929	3.192	282.0	12.2	38				
13	19.847	4.427	217.0	9.7	26	28.420	3.128	122.0	5.0	39				





**RAPPORT DE RECHERCHE
 AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
 (Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
 protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
 complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 38274	Date de dépôt : 17/01/2014 ; Date d'entrée en phase nationale : 15/07/2015
Déposant : ADVENCHEN PHARMACEUTICALS, LLC	Date de priorité: --
Intitulé de l'invention : PROCÉDÉ POUR L'ÉLABORATION D'UN AGENT ANTITUMORAL, LA 6-(7-((1-AMINO-CYCLO-PROPYL)-MÉTHOXY)-6- MÉTHOXYQUINOLIN-4-YLOXY)-N-MÉTHYL-1-NAPHTHAMIDE, ET DE SA FORME CRISTALLINE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: B.SADIKI	Date d'établissement du rapport : 05/12/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales		
Cadre 1 : base du présent rapport		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 22 Pages • <u>Revendications</u> 18 • <u>Planches de dessin</u> 4 Pages 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : A 61K 31/47		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
Y	WO2008112408; ADVENCHEN LAB LLC [US]; 18/09/2008 Abrégé, revendications 8, exemple 1-4, page 20-24	1-12 et 13 (partiellement)
Y	WO2012034055; ADVENCHEN LAB LLC [US]; 15/03/2012 Page14, schéma 1, page 16, formule III	1-12 et 13 (partiellement)
Y	N. VARIANKAVAL et al : "FROM FORM TO FUNCTION: CRYSTALLIZATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS" american institute of chemical engineers (aiche) journal ; vol 54, nr 7, pg 1682 – 1688 ; 2008/07/01 doi:10.1002/aic.11555 issn 0001-1541 XP055101778 Page16823, colonne gauche, deuxième paragraphe	1-12 et 13 (partiellement)
*Catégories spéciales de documents cités :		
<p>-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs</p> <p>-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté</p>		

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 1-12 et 13 (partiellement)	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune	Oui
	Revendications 1-12 et 13 (partiellement)	Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-12 et 13 (partiellement)	Oui
	Revendications aucune	Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2008112408

D2 : WO2012034055

D3 : N. VARIANKAVAL et al : "FROM FORM TO FUNCTION: CRYSTALLIZATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS"

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques faisant l'objet des revendications 1-12 et 13 (partiellement). Par conséquent, l'objet de celle-ci est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche à l'objet des revendications 1-12 et 13 (partiellement). Il divulgue le procédé d'obtention du même composé pour les mêmes indications.

L'objet des dites revendication diffèrent de D1 en ce que les groupements protecteurs utilisés sont des méthoxy ou un nitrobenzyloxy-carbonyl. Cette différence n'a aucun effet spécifique.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme un procédé alternatif pour la synthèse du produit de formule I.

le document D2 divulgue l'utilisation d'un aryl-alkenyl-carbonyl comme groupement protecteur du composé (voir page 17 et page 5). Alors il serait évident pour l'homme du métier de choisir le groupement protecteur revendiqué.

En plus le document D3 divulgue l'utilisation du groupement methoxybenzyloxy-carbonyl comme groupement protecteur. Il serait évident d'ajouter à partir de D2 et D3 de modifier les procédés et les produits intermédiaires de D1 pour arriver à l'objet de la présente demande sans faire preuve d'esprit inventif.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-12 et 13 (partiellement) n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet des revendications 1-12 et 13 (partiellement) de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.

Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention

la présente demande ne remplit pas les conditions d'unité d'invention (article 38 au sens de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13) et concerne plusieurs inventions ou groupe d'inventions qui ne sont pas liées par un concept inventif général, nommément :

- Les revendications 1 à 12 et 13 (partiellement), concernent un procédé pour préparer les composés de formules I, II, VII, VIII, IX.
- Les revendications 13 (partiellement) et 14 concernent les composés intermédiaires des III, IV, V, VI et de la revendication 14.
- les revendications 1-18, concernent la forme cristalline du composé AL3810.

Le composé de formule I est la caractéristique commune entre les 3 groupes de revendication. Ce composé est connu dans l'art antérieur (document D1).

La première invention traitée comme problème est la fourniture des composés et leur procédé caractérisé par des groupements protecteurs alternatifs (modification des benzyloxy par carbonyl par nitro/ methoxybenzyloxy carbonyl).

La deuxième invention traitée comme problème est la fourniture des composés avec des groupements protecteurs supplémentaires (par d'autres substituants au groupement phényle).

La troisième invention résout comme problème la fourniture des formes solides ultérieures au composé de formule I (cristalline).

Aucune caractéristique spécifique supplémentaire ne lie les 3 problèmes ou leurs solutions. Par conséquent, ces 3 inventions ne sont pas liées par un concept inventif général et la présente demande manque d'unité.

La présente recherche concerne les revendications 1 à 12 et 13 (partiellement).