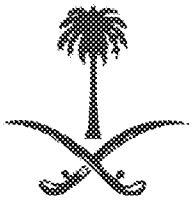


بسم الله الرحمن الرحيم

المملكة العربية السعودية

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ١٤٢٥/٠٥/٢٩هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ١٤٣٦/١٢/٣٠ هـ، يقرر منح:

اوتسوكا فارماسوتيكال كو.، ليمتد

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

براءة اختراع رقم ٥٧١٧

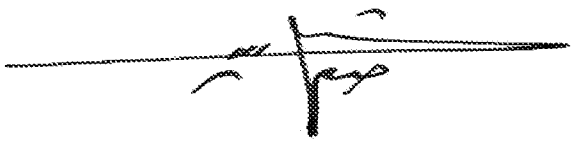
بتاريخ ١٤٣٩/٠٥/٠٦هـ الموافق ٢٠١٨/٠١/٢٣ م

عن الاختراع المسمى/ طريقة لتصنيع مركبات 2'- ديوكسي-2'، 2'- داي فلورو تترا هيدرو يوريدين

Synthetic route to 2'-deoxy-2',2'-difluorotetrahydrouridines

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي



م. صقر بن ناصر الفطيماني

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية KACST

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٥٧١٧
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٩/٠٥/٠٦ هـ
الموافـــق: ٢٠١٨/٠١/٢٣ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: هايونج ووك شوي، ستيفن ماثيو، فرانك فانج، براين ماثيو ليويس

[73] مالك البراءة: اوتسوكا فارماسوتيكال كو.، ليمتد
عنوانه: ٢ -٩، كاندا تسوكاساماتشي، شيودا - كو، طوكيو، اليابان
جنسيته: يابانية

[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٥١٦٣٧١٠١٩

[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: ١٤٣٧/٠٧/٢٠ هـ
الموافق: ٢٠١٦/٠٤/٢٧ م
تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٤/١٠/٢٩ م

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/US2014/062874
[87] رقم النشر الدولي: WO/2015/066162
تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٥/٠٥/٠٧ م

[30] بيانات الأسبقية:

US	٦١/٨٩٦,٧٠٣	٢٠١٣/١٠/٢٩م

[51] التصنيف الدولي (IPC^8) :
C07H 019/006

[56] المراجع:

EP	١٣٤٨٧١٢	٢٠٠٣/١٠/٠١ م
WO	٢٠٠٩٠٥٢٢٨٧	٢٠٠٩/٠٤/٢٣ م
US	٢٠٠٩١٣٧٥٢١	٢٠٠٩/٠٥/٢٨ م

اسم الفاحص: خالد بن احمد الحازمي

[54] اسم الاختراع: طريقة لتصنيع مركبات ٢' - ديوكسي -٢'، ٢' - داي فلورو تترا هيدرو يوريدين
Synthetic route to 2'-deoxy-2',2'-difluorotetrahydrouridines

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بطرق ومركبات وسيطة لتصنيع مركبات ٢' - ديوكسي -٢'، ٢' - داي فلورو تترا هيدرو يوريدين-2',2'-deoxy-2'-difluorotetrahydrouridine.

عدد عناصر الحماية (٢٨)

طريقة لتصنيع مركبات ٢'- ديوكسي-٢'، ٢'- داي فلورو تترا هيدرو يوريدين

Synthetic route to 2'-deoxy-2',2'-difluorotetrahydrouridines

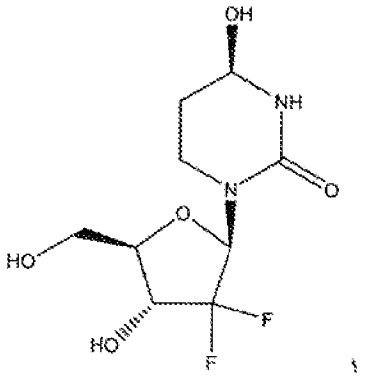
الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بطرق ومركبات وسيطة لتصنيع مركبات ٢'- ديوكسي-٢'، ٢'- داي فلورو تترا هيدرو يوريدين 2'-deoxy-2',2'-difluorotetrahydrouridine .

هناك العديد من مركبات العلاج الكيميائي الهامة المناظرة لنيوكليوتيد سيتيدين nucleotide cytidine، مثل ديسيتابين decitabine ، جيمسيتابين gemcitabine ، ٥- أزا سيتيدين azacytidine ، أرا C - ara، تيزاسيتابين tezacitabine ، ٥- فلورو fluoro - ٢'- ديوكسي سيتيدين deoxycytidine ، وسيتو كلور deoxycytidine. وكنظائر للسيتيدين cytidine ، تتعرض المركبات للانحلال بالإنزيم سيتيدين ديميناز cytidine deaminase (CDA) الذي يحلل المركبات إلى نواتج أيض غير فعالة. ويحد وجود CDA من فاعلية نظائر السيتيدين، مما يتطلب إعطاء جرعات أعلى و/ أو أكثر في عدد مراتها من النظائر لتحقيق الفائدة العلاجية.

من طرق التغلب على هذه المشكلة الإعطاء المشترك لمثبطGDIP CDA مع نظير السيتيدين، مما يعوق انحلال النظير. ومن فئات مثبطات CDA مركبات ٢'- ديوكسي- ٢-، ٢'- داي فلورو تترا هيدرو يوريدين 2'-deoxy-2',2'-difluorotetrahydrouridine. وتكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٨,٢٦٨,٨٠٠ ، المدرجة في الوثيقة الحالية كمرجع بأكملها، عن مركبات هذه الفئة، بما في ذلك المركب ١:

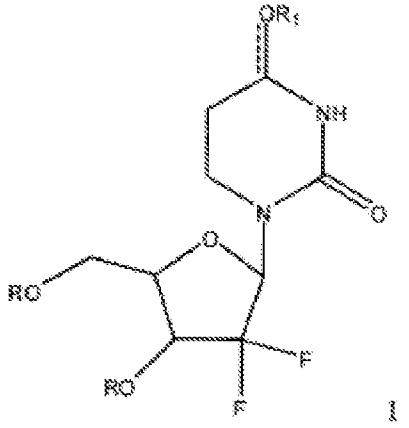


وهناك حاجة إلى عمليات أكثر كفاءة لإنتاج مثبطات CDA مثل ٢'-دايوكسي-٢'، ٢'-داي فلورو-تترا هيدرو يوريدين لاستخدامها في طرق علاج السرطان cancer واضطرابات أخرى.

الوصف العام للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بتطوير طريقة أكثر كفاءة لتصنيع مركبات ٢'-دايوكسي-٢'، ٢'-داي فلورو-تترا هيدرو يوريدين ومركبات وسيطة تدخل في التصنيع. لقد كانت طرق التصنيع السابقة غير مناسبة بسبب الحاجة إلى هدرجة عالية الضغط واستخدام كروموتجراف لسائل عالي الاداء HPLC التحضيري في عزل المركب النهائي. ويمكن تحسين كفاءة الطريقة الحالية نتيجة لأي من السمات التالية: (١) أنها تقلل عدد الشوائب في المركب النهائي، مما يعني أن (٢) المركب النهائي يمكن تنقيته بالترسيب أو البلورة، مثل تحويل مزدوجات التجاسم الناتج بالبلورة crystallization-induced diastereoselective transformation (CIDT) الذي يحول خليط من المتشاكلات السكرية إلى المركب المطلوب ومن ثم (٣) يؤدي إلى ناتج معزز من المصاوغ الصنوي المطلوب.

لذلك، يتعلق أحد جوانب الاختراع بمركب له الصيغة I:



I

حيث R عبارة عن مجموعة حامية للهيدروكسيل hydroxyl؛

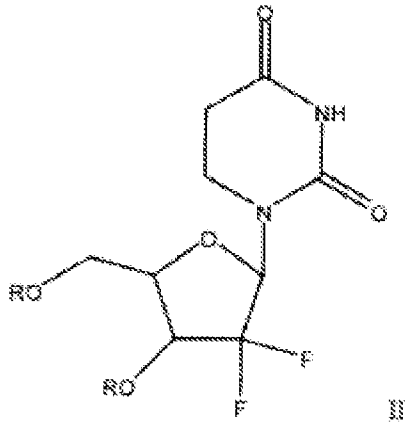
R1 عبارة عن H، مجموعة حامية للهيدروكسيل، أو غير موجودة؛

----- عبارة عن رابطة أو غير موجودة؛ و

----- غير موجودة عندما تكون R1 عبارة عن H أو مجموعة حامية للهيدروكسيل؛

أو أحد أملاحه، أو متشاكلات enantiomer ، أو مزدوجات التجاسم diastereomer منه.

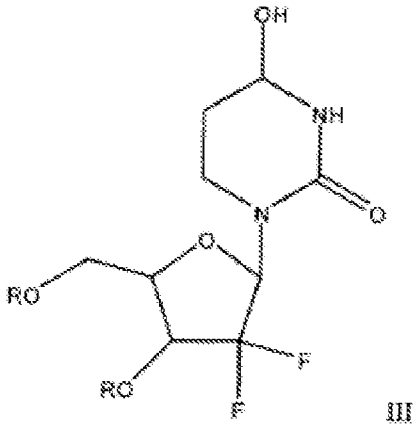
في بعض التجسيدات، يكون لمركب الصيغة I الصيغة البنائية للصيغة II:



II

أو أحد أملاحها، أو متشاكلات، أو مزدوجات التجاسم منها.

في بعض التجسيدات، يكون لمركب الصيغة I الصيغة البنائية للصيغة III:

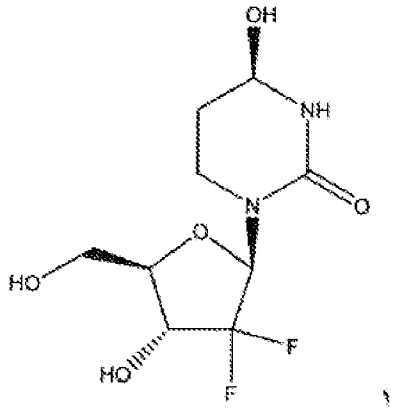


III

أو أحد أملاحها، أو متشاكلات، أو مزدوجات التجاسم منها.

يتعلق جانب آخر للاختراع بطريقة لإنتاج المركب ١ (المسمى (4R)- ١ - [(2R، 4R، 5R)- ٣، ٣ -داي فلورو -٤-هيدروكسي -٥ -(هيدروكسي ميثيل)تتراهيدروفيوران-٢-يل]-٤- هيدروكسي تترا هيدرو بيرميدين-٢ (1H)-ون))

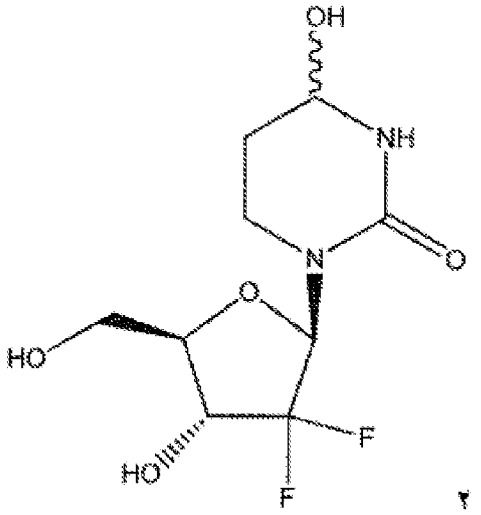
(4R)-1-[(2R,4R,5R)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl]-4-hydroxytetrahydropyrimidin-2(1H)-one)):



١

أو أحد أملاحه؛

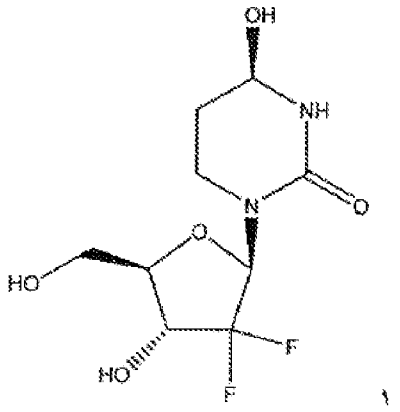
حيث تشتمل على ترسيب أو بلورة crystallizing المركب ١ من محلول المركب ٢:



٢

في وجود محفز catalyst.

يتعلق جانب آخر للاختراع بطريقة لإنتاج المركب ١:

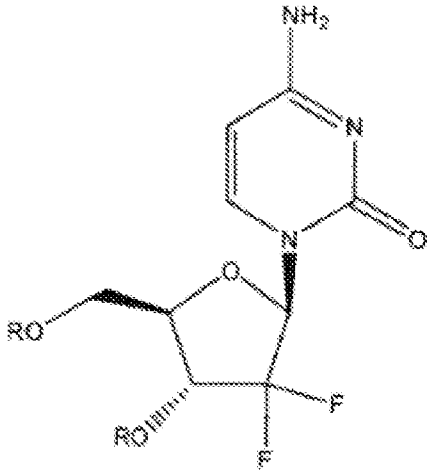


١

٥ أو أحد أملاحه؛

حيث تشتمل على الخطوات التالية:

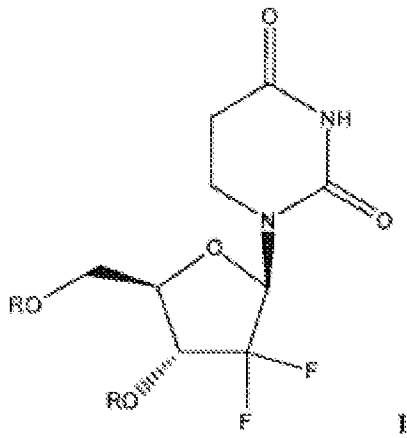
(أ) هدرجة المركب البادئ الذي له الصيغة IV:



IV

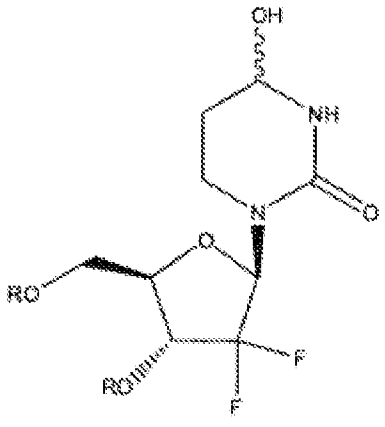
حيث R عبارة عن مجموعة حامية للهيدروكسيل،

لإنتاج مركب الصيغة IIa:



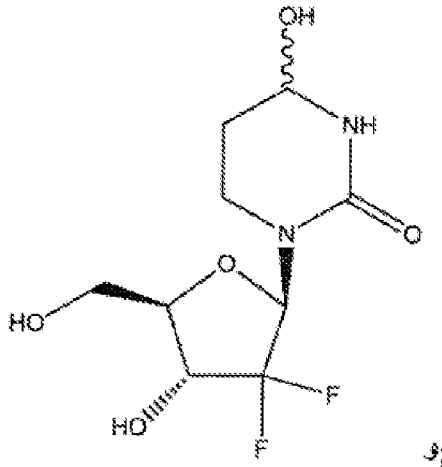
IIa;

٥ (ب) اختزال مركب الصيغة IIa لإنتاج مركب الصيغة IIIa:



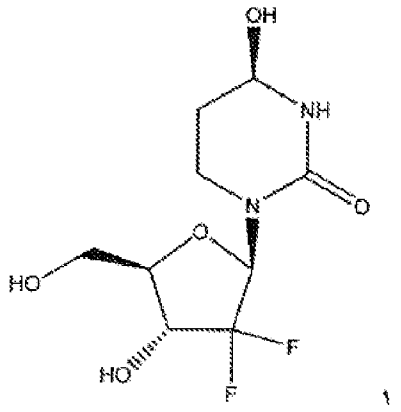
IIIa؛

(ج) نزع حماية مركب الصيغة IIIa لإنتاج المركب ٢:



٢ بو

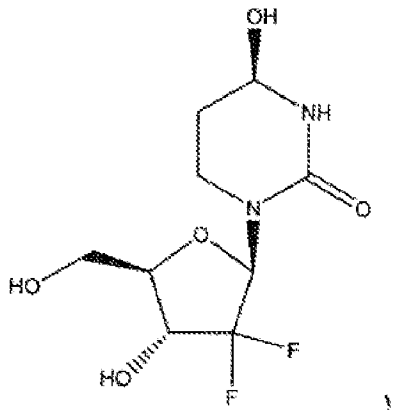
(د) ترسيب أو بلورة المركب ٢ في وجود محفز لإنتاج المركب ١:



١

٥ أو أحد أملاحه.

يتعلق جانب آخر للاختراع بالمركب ١ عالي النقاء (على سبيل المثال المركب ١ تكون درجة نقائه على الأقل حوالي ٨٠٪، مثلاً، على الأقل حوالي ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪، ٩٩,٥٪، أو ٩٩,٩٪):



١

أو أحد أملاحه؛ الذي يتم إنتاجه باستخدام طرق الاختراع.

الوصف التفصيلي:

سيتم الآن وصف الاختراع الحالي أدناه بالإشارة إلى الأمثلة التالية، حيث يتم عرض تجسيدات الاختراع. إلا أنه يمكن تجسيد الاختراع الحالي بعدة صور مختلفة ويجب عدم اعتباره يقتصر على التجسيدات المذكورة في الوثيقة الحالية.

مالم يذكر خلاف ذلك، فإن جميع المصطلحات الفنية والعلمية المستخدمة في الوثيقة الحالية لها نفس المعنى المفهوم للشخص صاحب المهارة العادية في المجال الذي ينتمي إليه الاختراع الحالي. والهدف من المصطلحات المستخدمة في وصف الاختراع الحالي هو وصف تجسيدات محددة فقط وليس الحد من مجال الاختراع.

مالم ينص السياق على خلاف ذلك، فإن المقصود تحديداً هو إمكانية استخدام مختلف سمات الاختراع بأية توليفة. فضلاً عن ذلك، فإن الاختراع الحالي يتضمن كذلك إمكانية استبعاد أو حذف أي سمة أو مجموعة صفات وردت في الوثيقة الحالية. وللتوضيح، إذا كانت ذكر الوصف أن تركيبة ما تشتمل على المكونات أ، وب، وج، فإن المقصود تحديداً أنه يمكن حذف أي من أ، أو ب، أو ج، أو توليفة منها، والتنازل عنها بشكل فردي أو مشترك.

لتحقيق الأهداف الواردة في الوثيقة الحالية، في حالة حدوث أي لبس بين الاسم الكيميائي المكتوب والصيغة البنائية الكيميائية المرسومة، يعوَّل على الصيغة الكيميائية المرسومة.

التعريفات

على النحو المستخدم في الوثيقة الحالية، فإن أدوات النكرة أو المعرفة تعني واحد أو أكثر من واحد. على سبيل المثال، "مركب" قد يعني مركباً واحداً أو عدة مركبات.

على النحو المستخدم في الوثيقة الحالية، فإن مصطلح "و/ أو" يشير إلى ويشمل أي وكل التوليفات الممكنة من واحد أو أكثر من الأصناف المذكورة، وكذلك عدم وجود التوليفات عند تفسيره بمعنى ("أو").

على النحو المستخدم في الوثيقة الحالية فإن مصطلح "حوالي" عند الإشارة إلى قيمة يمكن قايسها مثل مقدار جرعة (مثل، كمية مركب) وما شابه ذلك، يُقصد به أن يشمل تباينات ± ٢٠٪، ± ١٠٪، ± ٥٪، + ١٪، ± ٠,٥٪، أو حتى ± ٠,١٪ من الكمية المذكورة.

على النحو المستخدم في الوثيقة الحالية، فإن مصطلح "تشتمل على" أو "يشتمل على" و"المشتملة على"، تحدد وجود السمات، و/ أو الأرقام الصحيحة، و/ أو الخطوات، و/ أو العمليات، و/ أو العناصر، و/ أو المكونات المذكورة، مع عدم منع وجود أو إضافة واحد أو أكثر من السمات، و/ أو الأرقام الصحيحة، و/ أو الخطوات، و/ أو العمليات، و/ أو العناصر، و/ أو المكونات الأخرى و/ أو مجموعات منها.

على النحو المستخدم في الوثيقة الحالية، فإن العبارة الانتقالية "يتكون بشكل أساسي من" تعني أن مجال عنصر حماية يشمل المواد أو الخطوات المحددة الواردة في عنصر الحماية "وتلك التي لا تؤثر تأثيراً واضحاً على الخاصية (الخصائص) الأساسية والجديدة" للاختراع المطلوب حمايته. راجع re Herz, 537 F.2d 549, 551-52, 190 U.S.P.Q. 461, 463 (CCPA 1976) (مع التركيز على الأصل)؛ وراجع أيضاً MPEP § 2111.03. لذلك، فإن مصطلح "يتكون إلى حد كبير من" عند استخدامه في عنصر حماية أو وصف هذا الاختراع ليس الهدف منه أنه مكافئ لمصطلح "يشتمل على".

على النحو المستخدم في الوثيقة الحالية، فإن المصطلحات "تزداد"، و"يزداد" و"المرتفع"، و"الزيادة"، وما شابهها من مصطلحات تدل على ارتفاع قدره على الأقل حوالي ٢٥٪، ٥٠٪، ٧٥٪، ١٠٠٪، ١٥٠٪، ٢٠٠٪، ٣٠٠٪، ٤٠٠٪، ٥٠٠٪، أو أكثر.

على النحو المستخدم في الوثيقة الحالية، فإن المصطلحات "تقل"، "يقل"، و"المنخفضة"، و"انخفاض"، "، وما شابهها من مصطلحات تدل على انخفاض قدره على الأقل حوالي ٥٪، ١٠٪، ١٥٪، ٢٠٪، ٢٥٪، ٣٥٪، ٥٠٪، ٧٥٪، ٨٠٪، ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٧٪ أو أكثر. وفي تجسيدات معينة، يؤدي الانخفاض إلى انعدام أو بشكل أساسي انعدام (أي، كمية غير ذات دلالة إحصائية، مثلاً أقل من حوالي ١٠٪ أو حتى ٥٪) في النشاط أو الكمية التي يمكن رصدها

يتضمن المصطلح "أحد أملاحه" الأملاح المقبولة صيدلياً. والمقصود بمصطلح "أملاح مقبولة صيدلياً" يعني أملاحاً غير سامة من المركبات المستخدمة في هذا الاختراع والتي يتم بصفة عامة تحضيرها بتفاعل حمض حر مع قاعدة مناسبة عضوية أو غير عضوية أو القاعدة الحرة مع حمض مناسب عضوي أو غير عضوي. وتتضمن أمثلة تلك الأملاح، على سبيل المثال لا الحصر، أسيتات acetate ، بنزين سلفونات benzenesulfonate ، بنزوات benzoate ، بيكربونات bicarbonate ، باي سلفات bisulfate ، بيطرطرات bitartrate ، بورات borate ، بروميد bromide ، كالسيوم calcium ، إيديتات الكالسيوم calcium edetate ، كامسيلات camsylate ، كربونات carbonate ، كلوريد chloride ، كلافولانات clavulanate ، سترات citrate ، داي هيدرو كلوريد dihydrochloride ، إيديتات edetate ، إديسيلات edisylate ، إستولات estolate ، إسيلات esylate ، فيومارات fumarate ، جلوسبتات gluceptate ، جلوكونات gluconate ، الجلي كولي لارسانيلات glycollylarsanilate ، الهيكسيل ريزورسينات hexylresorcinate ، الهيدرابامين hydrabamine ، هيدروبروميد hydrobromide ، هيدروكلوريد hydrochloride ، هيدروكسي نافثوات hydroxynapthoate ، يوديد iodide ، أيزو ثيونات isothionate ، لاكتات lactate ، لاكتو بيونات lactobionate ، لورات laurate ، مالات malate ، منديلات mandelate ، ميسيلات mesylate ، بروميد الميثيل methylbromide ، نيترات الميثيل methylnitrate ، سلفات الميثيل methylsulfate ، موكات mucate ، نابسيلات napsylate ، نيترات nitrate ، أوليات oleate ، الأكسالات oxalate ، باموات pamoate ، بالميتات palmitate ، بانتوثينات panthothenate ، الفوسفات phosphate / داي فوسفات diphosphate ، بولي جالاكتورونات polygalacturonate ، البوتاسيوم potassium ، الساليسيلات salicylate ، الصوديوم

sodium ، ستيرات stearate ، الأسيتات الفرعية subacetate ، السكسينات succinate ، تانات tannate ، طرطرات tartrate ، تيوكلات teoclate ، توسيلات tosylate ، تراي إيثيوديد triethiodide ، وفالريرات valerate.

يشير مصطلح "قاعدة Bronsted–Lowry " على النحو المستخدم في الوثيقة الحالية إلى نوع له القدرة على قبول البروتون.

قد يكون المصطلح "المجموعة الحامية للهيدروكسيل" على النحو المستخدم في الوثيقة الحالية أية مجموعة مناسبة حامية للهيدروكسيل، أي، شق كميائي متغير معروف في المجال لحماية مجموعة الهيدروكسيل من التفاعت غير المطلوبة أثناء إجراءات التصنيع. وبعد إجراءات التصنيع المذكورة يمكن بشكل انتقائي إزالة المجموعة العائقة كما يتم وصفها في الوثيقة الحالية. راجع، على سبيل المثال، A. isidro–Llobet et al, Amino Acid–Protecting Groups, Chem. Rev. (2009) 109:2455–2504 و T. Greene and P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (3d Ed. 1999). وفي بعض التجسيدات، تكون المجموعة الحامية للهيدروكسيل هي مجموعة حاملة للهيدروكسيل متغير الحمض. ومن أمثلة المجموعات الحامية للهيدروكسيل، على سبيل المثال لا الحصر، الألكيل alkyl ، سيكلو ألكيل cycloalkyl ، أريل ألكيل arylalkyl ، أريل aryl ، إيثرات ethers ، إسترات esters ، إيثرات حلقية cyclic ethers ، إسترات حلقية cyclic esters ، أسيتال acetal ، اسيتال حلقي cyclic acetal ، كيتال ketal ، وكيتال حلقي cyclic ketal مجموعات وما شابه ذلك حيث يمكن إزالتها تحت ظروف إما حمضية أو قاعدية بحيث تتم إزالة مجموعة الحماية واستبدالها بذرة هيدروجين hydrogen atom.

تتضمن مجموعات حامية للهيدروكسيل معينة، على سبيل المثال لا الحصر، ميثيل methyl ، إيثيل ethyl ، أسيتات acetate ، أسيتات إيثيل ethylacetate ، بروبيونات propionate ، إيثيلين جلايكول ethylene glycol ، بروبيلين جلايكول propylene glycol ، ٤–ميثوكس بنزيل methoxybenzyl ، بنزيل benzyl ، ترايتيل trityl ، تراي ميثيل سيليل trimethylsilyl ، تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl ، و بنزويل benzoyl.

وهناك مجموعات حامية للهيدروكسيل أخرى تتضمن، على سبيل المثال لا الحصر، ميثوكسيل ميثيل methoxylmethyl (MOM)، ميثيل ثيو ميثيل methylthiomethyl (MTM)، t-بيوتيل ثيو ميثيل t-butylthiomethyl ، (فينيل داي ميثيل سيليل phenyldimethylsilyl) ميثوكسي ميثيل methoxymethyl(SMOM)، بنزيل أوكسي ميثيل benzyloxymethyl (BOM)، p-ميثوكسي بنزيل أوكسي ميثيل methoxybenzyloxymethyl (PMBM)، (٤-ميثوكسي فينوكسي methoxyphenoxy)ميثيل methyl (AOM-p)، جواياكول ميثيل guaiacolmethyl (GUM)، t-بيوتوكسي ميثيل t-butoxymethyl ، ٤-بنتينيل أوكسي ميثيل pentenyloxymethyl (POM)، سيلوكسي ميثيل siloxymethyl ، ٢-ميثوكسي إيثوكسي ميثيل methoxyethoxymethyl (MEM)، ٢، ٢، ٢-تراي كلورو إيثوكسي ميثيل trichloroethoxymethyl ، بيس (٢-كلورو إيثوكسي)ميثيل bis(2-chloroethoxy)methyl ، ٢-(تراي ميثيل سيليل) إيثوكسي ميثيل 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEMOR)، تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl (THP)، ٣-برومو تترا هيدرو بيرانيل، تترا هيدرو ثيو بيرانيل، ١-ميثوكسي سيكلو هكسيل، ٤-ميثوكسي تترا هيدرو بيرانيل (MTHP)، ٤-ميثوكسي تترا هيدرو ثيو بيرانيل، ٤-ميثوكسي تترا هيدرو ثيو بيرانيل S، ثاني أكسيد S، ١ -[(٢-كلورو -٤-ميثيل) فينيل]-٤-ميثوكسي ببريدين-٤-يل (CTMP)، ١، ٤-دايوكسان-٢-يل، تتراهيدروفيورانيل، تترا هيدرو ثيو فيورانيل، ٢، ٣، a٣، ٤، ٥، ٦، ٧، a٧- أوكتا هيدرو-٧، ٨، ٨-تراي ميثيل- ٤، ٧-ميثانو بيريزو فيوران-٢، ١- إيثوكسي إيثيل، ١ -(٢-كلورو إيثوكسي) إيثيل، ١ -ميثيل- ١-ميثوكسي إيثيل، ١ -ميثيل-١- بنزيل أوكسي إيثيل، ١ -ميثيل- ١-بنزيل أوكسي -٢-فلوروإيثيل، ٢، ٢، ٢-تراي كلورو إيثيل، ٢-تراي ميثيل سيليل إيثيل، ٢-(فينيل سيلنيل)إيثيل، t-بيوتيل، أليل، p-كلورو فينيل، p-ميثوكسي فينيل، ٢، ٤-داي نيترو فينيل، بنزيل، p-ميثوكسي بنزيل، ٣، ٤-داي ميثوكسي بنزيل، o-نيترو بنزيل، p-نيترو بنزيل، p-هالو بنزيل، ٢، ٦-داي كلورو بنزيل، p-سيانو بنزيل، p-فينيل بنزيل، ٢- بيكوليل، ٤-بيكوليل، ٣-ميثيل-٢-بيكوليل N-أكسيدو، داي فينيل ميثيل، p، 'p-داي نيترو بنز هيدريل، ٥-داي بنزو سبريل، تراي فينيل ميثيل، α-نافثيل داي فينيل ميثيل، p-ميثوكسي فينيل داي فينيل ميثيل، داي (p-ميثوكسي فينيل) فينيل ميثيل، تراي (p-ميثوكسي فينيل) ميثيل، ٤-('٤-برومو فينا سيلوكسي فينيل) داي فينيل ميثيل، ٤، ٤'، ٤-"تريس (٤، ٥- داي كلورو فثاليميدو فينيل) ميثيل، ٤، ٤'،

٤"-تريس (ليفولينوكسي فينيل)ميثيل، ٤، ٤'، ٤"- تريس (بنزويلوكسي فينيل)ميثيل، ٣-(إيميدزول-١-يل) بيس (٤'، ٤-"داي ميثوكسي فينيل) ميثيل، ١، ١-بيس (٤-ميثوكسي فينيل) -١'- بيرينيل-ميثيل، ٩-أنثريل، ٩-(٩-فينيل) زانثنيل، ٩-(٩-فينيل-١٠- أوكسو)أنثريل، ١، ٣-بنزو داي ثيولان-٢-يل، بنز أيزو ثيازوليل S، ثاني أكسيد S، تراي ميثيل سيليل (TMS)، تراي إيثيل سيليل (TES)، تراي أيزو بروبيل سيليل (TIPS)، داي ميثيل أيزو بروبيل سيليل (IPDMS)، داي إيثيل أيزو بروبيل سيليل (DEIPS)، داي ميثيل ثيكسيل سيليل، t-بيوتيل داي ميثيل سيليل (TBDMS)، t-بيوتيل داي فينيل سيليل (TBDPS)، تراي بنزيل سيليل، تراي- p-زيليل سيليل، تراي فينيل سيليل، داي فينيل ميثيل سيليل (DPMS)، t-بيوتيل ميثوكسي فينيل سيليل (TBMPS)، فورمات، بنزويل فورمات، أسيتات، كلورو أسيتات، داي كلورو أسيتات، تراي كلورو أسيتات، تراي فلوروأسيتات، ميثوكسي أسيتات، تراي فينيل ميثوكسي أسيتات، فينوكسي أسيتات، p-كلورو فينوكسي أسيتات، ٣-فينيل بروبيونات، ٤-أوكسو بنتانوات (ليفولينات)، ٤، ٤-(إيثيلين داي ثيو) بنتانوات (ليفولينول داي ثيو أسيتال)، باي فالوات، أدامانتوات، كروتونات، ٤-ميثوكسي كروتونات، بنزوات، p-فينيل بنزوات، ٢، ٤، ٦-تراي ميثيل بنزوات (مسيتوات)، ألكيل ميثيل كربونات، ٩-فلورينيل ميثيل كربونات (Fmoc)، ألكيل إيثيل كربونات، ألكيل ٢، ٢، ٢-تراي كلورو إيثيل كربونات (Troc)، ٢-(تراي ميثيل سيليل) إيثيل كربونات (TMSEC)، ٢-(فينيل سلفونيل) إيثيل كربونات (Psec)؛ ٢-(تراي فينيل فوسفونيو)إيثيل كربونات (Peoc)، ألكيل أيزو بيوتيل كربونات، ألكيل ڤينيل كربونات ألكيل أليل كربونات، ألكيل p-نيترو فينيل كربونات، ألكيل بنزيل كربونات، ألكيل p-ميثوكسي بنزيل كربونات، ألكيل ٣، ٤-داي ميثوكسي بنزيل كربونات، ألكيل o-نيترو بنزيل كربونات، ألكيل p-نيترو بنزيل كربونات، ألكيل S- بنزيل ثيو كربونات، ٤- إيثوكسي-١-نافثيل كربونات، ميثيل داي ثيو كربونات، ٢-يودو بنزوات، ٤-أزيدوبيوتيرات، ٤-نيترو -٤-ميثيل بنتانوات، o-(داي برومو ميثيل) بنزوات، ٢-فورميل بنزين سلفونات، ٢-(ميثيل ثيو ميثوكسي)إيثيل، ٤-(ميثيل ثيو ميثوكسي) بيوتيرات، ٢-(ميثيل ثيو ميثوكسي ميثيل) بنزوات، ٢، ٦-داي كلورو -٤-ميثيل فينوكسي أسيتات، ٢، ٦-داي كلورو -٤-(١، ١، ٣، ٣ -تترا ميثيل بيوتيل) فينوكسي أسيتات، ٢، ٤-بيس (١، ١ -داي ميثيل بروبيل) فينوكسي أسيتات، كلورو داي فينيل أسيتات، أيزو بيوتيرات، مونو سكسينوات، (E)-٢-ميثيل-٢- بيوتنوات، o-(ميثوكسي كربونيل) بنزوات، α-نافثوات، نيترات، ألكيل N، N'،

N'- تترا ميثيل فوسفوروداياميدات، ألكيل- N-فينيل كربامات، بورات، داي ميثيل فوسفينو ثيويل، ألكيل ٢، ٤-داي نيترو فينيل سلفونات، سلفات، ميثان سلفونات(ميسيلات)، بنزيل سلفونات، وتوسيلات (Ts). طرق الحماية و نزع الحماية عن مجموعات الهيدروكسيل، من الأمور المعروفة في المجال وقد توجد، على سبيل المثال، في Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

الرابطة التي تعرف بـ"------" إما أن تكون موجودة أو غائبة.

الرابطة التي تعرف بـ"~~~~" هي التي تتضمن خليطاً من المتجاسمات.

يشير المصطلح "متشاكل" إلى متجاسمات مركب عبارة عن صور مرآتية لبعضها وغير متراكبة. في الطلب، مالم يذكر خلاف ذلك أو ينص على خلاف ذلك، فإن التسمية الكيميائية للمركبات تشير إلى خليط من جميع الصور الأيزومرية للكيمياء الفراغية الممكنة.

يشير مصطلح "مزدوج تجاسم" إلى متجاسمات مركب لها أشكال مختلفة عند واحد أو أكثر من المراكز الفراغية ولكنها ليست صور مرآتية لبعضها (ومن ثم فهي ليست متشاكلات).

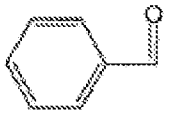
يشير مصطلح "المصاوغ الصنوي" إلى مزدوجي تجاسم يختلفان عن بعضهما في مركز فراغي واحد فقط.

يشير مصطلح "ألكيل" إلى سلسلة هيدروكربونية مستقيمة أو متفرعة تحتوي على ١- ١٢ ذرة كربون، مثلاً ١- ٦ أو ١- ٤ ذرات كربون. وتتضمن أمثلة مجموعات الألكيل الميثيل، والإيثيل، والبروبيل، والأيزو بروبيل، والبيوتيل، والأيزو بيوتيل، وt- بيوتيل، وما إلى ذلك.

يشير المصطلح "أريل" إلى نظام حلقي عطري أحادي الحلقي به ٥- ٨ ذرات أو ثنائي الحلقة به ٨- ١٢ ذرة. كما يتضمن المصطلح أيضاً الأنظمة الحلقية ثنائية الحلقة التي تم فيها إضافة ذرة هيدروجين إلى واحدة أو أثنين أو ثلاثة ذرات كربون حلقية في إحدى الحلقات (مثل حلقة مشبعة جزئياً). وتتضمن أمثلة مجموعات الأريل الفينل، والنافثيل وما إلى ذلك.

يشير مصطلح "أسيل" إلى مجموعة ألكيل أو أريل مرتبطة بمجموعة كربونيل. وتتضمن أمثلة مجموعات الأسيل الفورميل، و الأسيتيل، والبروبيونيل، وأكريليل، والبنزويل، وما إلى ذلك.

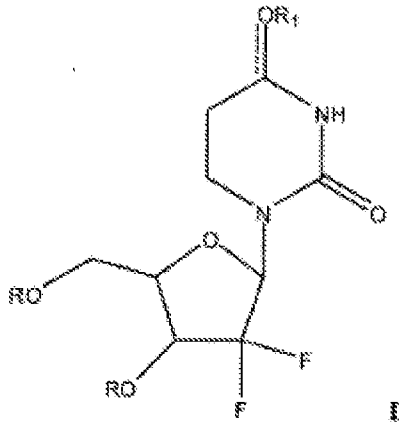
يشير المصطلح "بنزويل، " على النحو المستخدم في الوثيقة الحالية، إلى أسيل حمض البنزويك (متصل من خلال كربون الكربونيل) له الصيغة البنائية التالية.



المركبات

يتعلق أحد جوانب الاختراع بمركبات وسيطة يتم استخدامها في تصنيع مركبات ٢'-دايوكسي-٢'، ٢'-داي فلورو-تترا هيدرو يوريدين.

في أحد الجوانب، يتعلق الاختراع بمركب له الصيغة I:



I

حيث R عبارة عن مجموعة حامية للهيدروكسيل؛

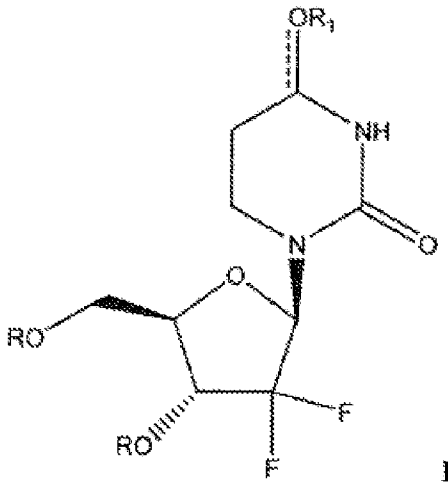
R1 عبارة عن H، مجموعة حامية للهيدروكسيل، أو غير موجودة؛

------ عبارة عن رابطة أو غير موجودة؛ و

------ غير موجودة عندما تكون R1 عبارة عن H أو مجموعة حامية للهيدروكسيل؛

أو أحد أملاحه، أو متشاكلاته، أو مزدوجات التجاسم منه. في تجسيدات معينة، تكون R عبارة عن بنزويل. في تجسيدات أخرى، تكون R عبارة عن بنزويل أو TBDMS. في تجسيدات معينة، تكون R1 عبارة عن H أو غير موجودة.

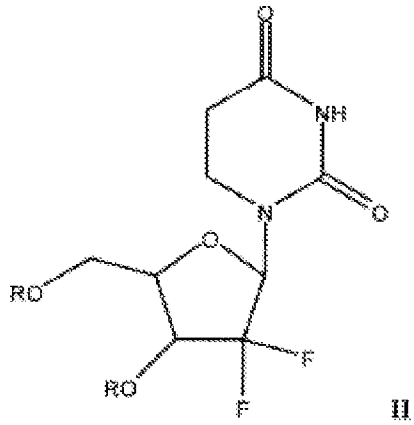
في بعض التجسيدات، يكون لمركب الصيغة I الصيغة البنائية للصيغة Ia:



Ia

أو أحد أملاحها، أو متشاكل، أو مزدوج تجاسم منها. في تجسيدات معينة، تكون R1 عبارة عن H أو غير موجودة.

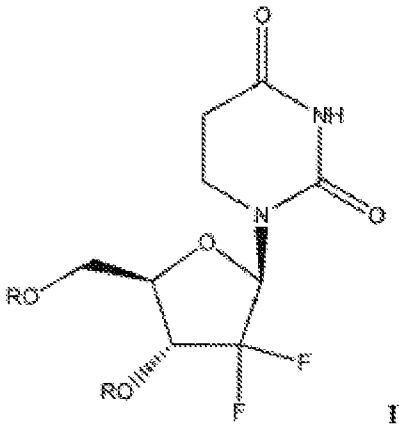
في بعض التجسيدات، يكون لمركب الصيغة I الصيغة البنائية للصيغة II:



II

أو أحد أملاحها، أو متشاكلات، أو مزدوجات تجاسم منها. في تجسيدات معينة، تكون R عبارة عن بنزويل.

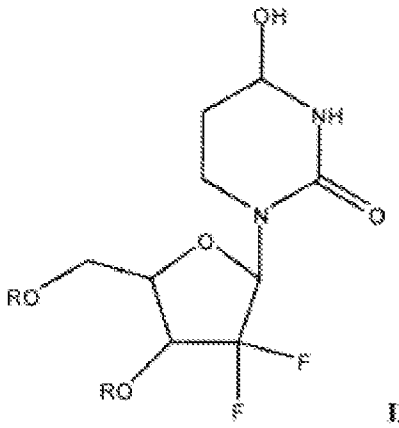
في بعض التجسيدات، يكون لمركب الصيغة I الصيغة البنائية للصيغة IIa؛



IIa

أو أحد أملاحها.

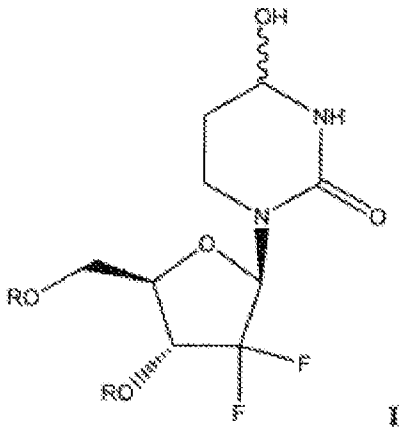
في بعض التجسيدات، يكون لمركب الصيغة I الصيغة البنائية للصيغة III:



III

٥ أو أحد أملاحها، أو متشاكلات، أو مزدوجات التجاسم منها. في تجسيدات معينة، تكون R عبارة عن بنزويل.

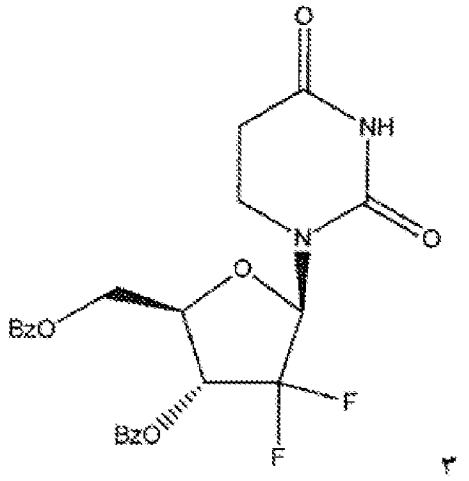
في بعض التجسيدات، يكون لمركب الصيغة I الصيغة البنائية للصيغة IIIa:



IIIa

أو أحد أملاحها.

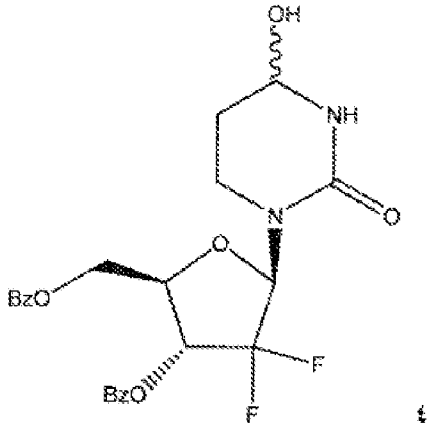
في بعض التجسيدات، يكون مركب الصيغة I عبارة عن المركب ٣:



٣

أو أحد أملاحه، حيث Bz عبارة عن بنزويل

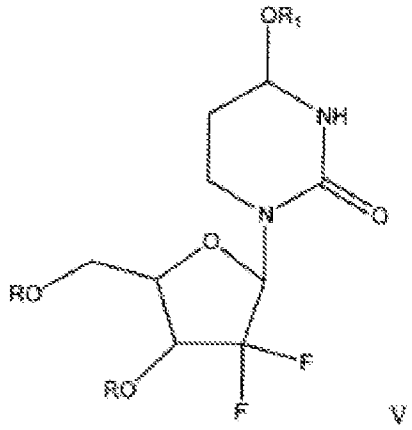
٥ في بعض التجسيدات، يكون مركب الصيغة I عبارة عن المركب ٤:



٤

أو أحد أملاحه، حيث Bz عبارة عن بنزويل.

في أحد الجوانب، يتعلق الاختراع بمركب له الصيغة V:

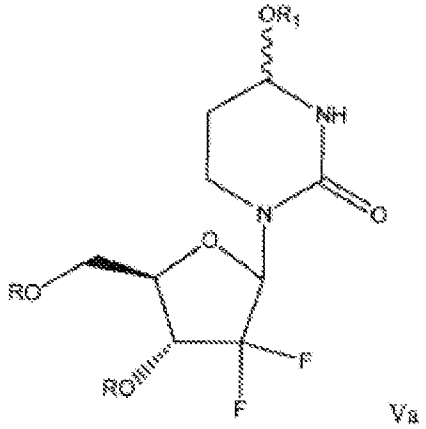


V

حيث R و R1 هي بشكل مستقل عبارة عن مجموعات حامية للهيدروكسيل؛

أو أحد أملاحه، أو متشاكلاته، أو مزدوجات التجاسم منه. في بعض التجسيدات، تكون R1 عبارة عن مجموعة ألكيل أو مجموعة أسيل. في بعض التجسيدات، تكون R1 عبارة عن مجموعة C1-12 ألكيل، مثلاً، مجموعة C1-6 ألكيل، مثلاً، مجموعة C1-4 ألكيل. في بعض التجسيدات، تكون R1 عبارة عن مجموعة C1-12 أسيل، مثلاً، مجموعة C1-6 أسيل، مثلاً، مجموعة C1-4 أسيل.

في بعض التجسيدات، يكون لمركب الصيغة V الصيغة البنائية للصيغة Va:

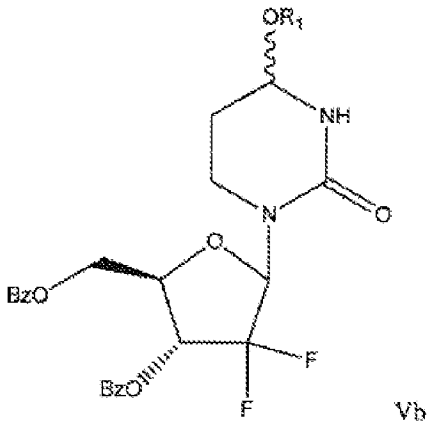


Va

حيث R و R1 هي بشكل مستقل عبارة عن مجموعات حامية للهيدروكسيل؛

أو أحد أملاحه، أو متشاكلاته، أو مزدوجات التجاسم منه.

في بعض التجسيدات، يكون لمركب الصيغة V الصيغة البنائية للصيغة Vb:



Vb

حيث Bz عبارة عن بنزويل و R1 عبارة عن مجموعة حامية للهيدروكسيل؛

أو أحد أملاحه، أو متشاكلاته، أو مزدوجات التجاسم منه.

تحتوي بعض المركبات التي تم وصفها في الوثيقة الحالية على واحد أو أكثر من المراكز اللاتناظرية، أو قد تكون قادرة على الوجود كمتجاسمات متعددة. ويتضمن مجال الاختراع الحالي المتجاسمات النقية وكذلك خلائط من المتجاسمات، مثل المتشاكلات النقية/ مزدوجات التجاسم/ المتشاكلات السكرية، أو خلائط غني تشاكلياً/ بمزدوجات التجاسم/ بالمتشاكلات السكرية، أو راسيمات. وفي بعض التجسيدات، تكون درجة النقاء الكيميائي الفراغي للمركبات على الأقل حوالي ٨٠٪، مثلاً على الأقل حوالي ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪، أو أكثر.

وقد توجد مركبات الاختراع الحالي كذلك كأيزومرات صنوية، مثلاً، مركبات أميد/ إيمينول الصنوية، في بعض الحالات. وعلى الرغم من عرض صيغة بنائية واحدة منفصلة للرنين، إلا أن جميع تلك الصور تندرج في نطاق الاختراع.

ومن الممكن تحضير المركبات التي تم الكشف عنها في الوثيقة الحالية، كما سبق الإشارة إليه، في صورة أملاحها المقبولة صيدلياً. والأملاح المقبولة صيدلياً هي الملاح التي تحتفظ بالنشاط الحيوي المطلوب لمركبها الأصلي ولا تمنح التأثيرات السمية غير المطلوبة. وتتضمن أمثلة تلك الأملاح (أ) أملاح إضافة الحمض التي تتكون بأحماض غير عضوية، مثل حمض الهيدروكلوريك، وحمض الهيدرو بروميك، وحمض السلفريك، وحمض الفوسفوريك، وحمض النيتريك، وما شابه لك؛ والأملاح التي تتكون بأحماض عضوية مثل حمض الأسيتيك، وحمض الأوكساليك، وحمض

الطرطريك، وحمض السكسينيك، وحمض الماليك، وحض الفيوماريك، وحمض الجلوكونيك، وحمض السيتريك، وحمض البولي جلوتامريك، وحمض نافثالين سلفونيك، وحمض ميثان سلفونيك، وحمض p- تولوين سلفونيك، وحمض نافثالين داي سلفونيك، وحمض بولي جالاكتورونيك، وما شابه ذلك؛ (ب) الأملاح المتكونة من أيونات عنصرين مثل الكلور، والبروم، واليود، و(ج) الأملاح المشتقة من قواعد، أملاح الأمونيوم، وأملاح فلزات قلوية مثل أملاح الصوديوم والبوتاسيوم، وأملاح فلزات الأقلاء الأرضية مثل أملاح الكالسيوم والمجنسيوم، وأملاح من قواعد عضوية مثل داي سيكلو هكسيل أمين و N - ميثل- D - جلوكامين. وفي أحد التجسيدات يتم تحضير المركبات التي تم الكشف عنها في الوثيقة الحالية في صورة قاعدة حرة.

من المفهوم أن التركيبات الواردة في الوثيقة الحالية تشتمل على مركبات وتوليفات بكميات متكافئة العناصر وغير متكافئة العناصر من الماء، كما في الهيدرات، أو مكونات أخرى، كما في الذوبات.

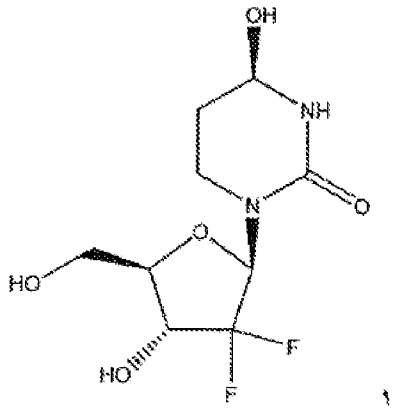
في بعض التجسيدات، مركبات الاختراع تكون درجة نقاءها على الأقل حوالي ٨٠٪، مثلاً، على الأقل حوالي ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪، أو أكثر. في بعض التجسيدات، مركبات الاختراع تحتوي على أقل من حوالي ٢٠٪، مثلاً، أقل من حوالي ١٥٪، ١٠٪، ٥٪، ٤٪، ٣٪، ٢٪، ١٪، أو ٠,١٪ من الشوائب، منتجات جانبية للتفاعل و/ أو منتجات الانحلال.

يتعلق أحد جوانب الاختراع بالمركب ١ (أو أحد أملاحه) الذي يتم إنتاجه باستخدام طرق الاختراع الحالي، وبصفة خاصة المركب ١ في صورة قاعدة حرة ذات درجة نقاء عالية (على سبيل المثال نقاء المصاوغ الصنوي أو كميات منخفضة من الشوائب، المذيبات، منتجات جانبية للتفاعل و/ أو منتجات الانحلال). يتعلق جانب آخر للاختراع بالمركب ١ تكون درجة نقائه على الأقل حوالي ٨٠٪، مثلاً، على الأقل حوالي ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪، ٩٩,٥٪، أو ٩٩,٩٪، أو أكثر. في بعض التجسيدات، يحتوي المركب ١ على أقل من حوالي ٢٠٪، مثلاً، أقل من حوالي ١٥٪، ١٠٪، ٥٪، ٤٪، ٣٪، ٢٪، ١٪، أو ٠,١٪ من الشوائب، و/ أو المذيبات، و/ أو منتجات جانبية للتفاعل و/ أو منتجات الانحلال. يتعلق جانب آخر للاختراع بالمركب ١ بنسبة مولارية للمصاوغ الصنوي المطلوب (المركب ١) إلى المصاوغ الصنوي الآخر (المركب ٦) على الأقل حوالي ٦٠: ٤٠، مثلاً، على الأقل حوالي ٧٠: ٣٠، ٨٠: ٢٠، ٩٠: ١٠، ٩٥: ٥، ٩٦: ٤، ٩٧: ٣، ٩٨: ٢، ٩٩: ١ أو أكثر، مثلاً، نقاء المصاوغ الصنوي قدره على الأقل حوالي ٦٠٪،

مثلاً، على الأقل حوالي ٧٠٪، ٨٠٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪، أو أكثر، مثلاً، ٩٩,٥٪ أو ٩٩,٩٪.

طرق التصنيع

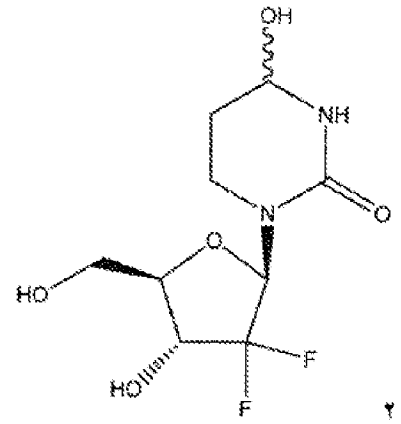
يتعلق جانب آخر للاختراع بطريقة لإنتاج المركب ١:



١

أو أحد أملاحه؛

حيث تشتمل على ترسيب أو بلورة المركب ١ من محلول المركب ٢:



٢

في وجود محفز. في أحد التجسيدات، تنتج الطريقة المركب ١.

تستفيد الطريقة من التحويل الانتقائي لمزدوجات التجاسم الناتج بالبلورة (CIDT) في توفير إنتاج معزز من المصاوغ الصنوي المطلوب (المركب ١). ويمكن استخدام أي محفز مناسب في الطريقة. ويشير المصطلح "محفز" على النحو المستخدم في الوثيقة الحالية بالنسبة إلى خطوة

الترسيب أو البلورة، إلى مركب عند وجوده بكميات أقل من التكافؤ العنصري بالنسبة للمركب ٢ يعزز التوازن بين المركب ٦ والمركب ١. ودون التقيد بآلية معينة، فإنه من المعتقد أن المركب ١ ومتشاكله السكري المركب ٦ في اتزان مع صيغة ألدهيد بنائية مفتوحة للمركب كمركب وسيط. ومن المعتقد أن المحفز يعمل من خلال تسهيل فتح المركب ٦ على صورة الألدهيد، ومن ثم زيادة تحويل متشاكل إلى آخر وموازنة كمية المركب ١ والمركب ٦ في المحلول حيث، عند استخدام مذيب مناسب، يترسب المركب ١ على نحو تفضيلي أو يتبلر خارج المحلول. ويوجد المحفز بكمية فعالة حفزياً. وفي بعض التجسيدات، قد يكون المحفز عبارة عن حمض، مثل حمض غير عضوي، مثل حمض عضوي، مثل حمض الأسيتيك، أو حمض تراي فلورو أسيتيك. وفي تجسيدات أخرى، قد يكون المحفز عبارة عن قاعدة، مثل، قاعدة Bronsted-Lowry، مثل قاعدة ضعيفة (القاعدة التي لا تتأين بالكامل في محلول مائي). وفي تجسيدات أخرى، قد يكون المحفز عبارة عن داي أيزو بروبيل إيثيل أمين أو هيدروكسيد أمونيوم. وفي بعض التجسيدات، قد تكون قاعدية القاعدة ١٠ أو أكثر في مذيب. وفي بعض التجسيدات، يكون ثابت تأين القاعدة ١٠ أو أكثر في المذيب، مثلاً DMSO، على سبيل المثال كما ورد في Bordwell, Acc. Chem. Res. 21:456 1988); Crampton, J Chem. Res. (S) 22 (1997); Kaliurand et al, J. Org. Chem. 65(19):6202 (2000); Kaljurand et al, J. Org. Chem. 70(3):1019 (2005). وفي بعض التجسيدات يكون المحفز عبارة عن قاعد قوية. وفي بعض التجسيدات، يكون المحفز قاعدة قوية مثل قاعدة قوية معاقة فراغياً، مثلاً، قاعدة قوية عبارة عن آلف نواة ضعيف. في بعض التجسيدات، يكون المحفز ١، ٨-دايازا باي سيكلو (٥,٤,٠)إنديك-٧-ين (DBU). قد يوجد DBU بأية كمية فعالة، مثلاً، حوالي ١٪ بالمول إلى حوالي ٢٠٪ بالمول، مثلاً، حوالي ٢٪ بالمول إلى حوالي ١٥٪ بالمول، مثلاً، حوالي ٥٪ بالمول إلى حوالي ١٠٪ بالمول، مثلاً، حوالي ٥٪ بالمول، أو مثلاً، حوالي ١٠٪ بالمول، مثلاً، حوالي ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، أو ٢٠٪ بالمول. في بعض التجسيدات، قد يوجد DBU بنسبة ١٪ بالمول إلى ٢٠٪ بالمول، مثلاً، ٢٪ بالمول إلى ١٥٪ بالمول، مثلاً، ٥٪ بالمول إلى ١٠٪ بالمول، مثلاً، ٥٪ بالمول، أو مثلاً، ١٠٪ بالمول، مثلاً، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، ١٤، ١٥، ١٦، ١٧، ١٨، ١٩، أو ٢٠٪ بالمول.

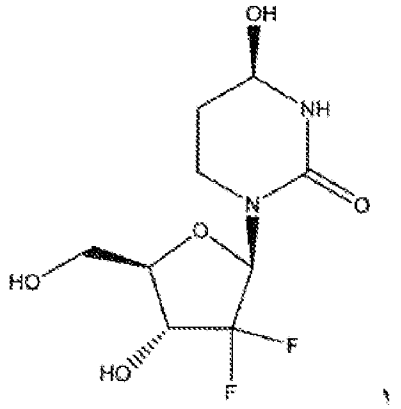
يمكن استخدام أي مذيب أو مجموعة مذيبات تحدث الترسيب أو البلورة المفضلة للمركب ١ عن المركب ٦. في أحد التجسيدات، يكون المذيب عبارة عن مذيب تكون فيه قابلية ذوبان المركب ٦ أكبر من المركب ١. في بعض التجسيدات، يشتمل المحلول المستخدم في تكوين محلول المركب ٢ على، أو يتكون بشكل أساسي من، أو يتكون من مذيب عضوي. في بعض التجسيدات، يشتمل المحلول على، أو يتكون بشكل أساسي من، أو يتكون من الماء أو مذيب مائي. في بعض التجسيدات، يكون المذيب عبارة عن مذيب بروتوني في بعض التجسيدات يكون المذيب قابلاً للامتزاج بالماء. في تجسيدات خاصة، يكون المحلول عبارة عن أسيتو نيتريل، أسيتون، تتراهيدروفيوران، داي ميثيل سلفوكسيد، أو ميثانول. في تجسيدات خاصة، يكون المحلول عبارة عن أسيتو نيتريل مائي، أسيتون مائي، مائي تتراهيدروفيوران، مائي داي ميثيل سلفوكسيد، أو مائي ميثانول. في تجسيد خاص، يكون المحلول عبارة عن أسيتو نيتريل مائي.

يمكن إجراء الترسيب أو البلورة لمدة زمنية كافية لكمية مناسبة من المركب ١ المتكون، مثلاً، حوالي ٠,٥ أيام إلى ١٤ يوماً، مثلاً، حوالي ١-٤ أيام، مثلاً، حوالي ٢-٣ أيام، مثلاً، حوالي ٣-١٠ أيام، مثلاً، حوالي ٤-٦ أيام. يمكن إجراء الترسيب أو البلورة عند درجة حرارة مناسبة، مثلاً، عند حوالي درجة حرارة الغرفة. بعد اكتمال ترسيب أو البلورة يمكن جمع الراسب، مثلاً، بالترشيح، وغسله، مثلاً، بأسيتو نيتريل مائي و/ أو أسيتو نيتريل. يمكن مراقبة مدى تقدم التفاعل، مثلاً، بأخذ عينات المادة الطافية من خليط التفاعل وتحديد نسبة المركب ١ إلى المركب ٦. يتم الاستدلال على انتهاء التفاعل بوجود خليط بنسبة ٥٠: ٥٠ من المركب ١ و المركب ٦ في المادة الطافية. وإن لم تتحقق هذه النسبة، يمكن إضافة المزيد من المحفز واستمرار التفاعل حتى النهاية.

بعد ترسيب أو البلورة، يتم اختيارياً تنقية المركب ١ مرة أخرى عن طريق إعادة البلورة أو تكوين ملاط، مثلاً، من أسيتو نيتريل مائي، اختيارياً بإضافة حمض، مثلاً، حمض تراي فلورو أسيتيك. على سبيل المثال، يمكن إعادة تعليق الراسب في الماء: أسيتو نيتريل بنسبة من حوالي ١ : ٢ إلى حوالي ١ : ١٠ (حجم/ حجم)، وتسخينه إلى حوالي ٣٥-٤٥ درجة مئوية، ثم تبريده إلى حوالي صفر درجة مئوية. يمكن غسل الراسب الناتج في الماء: أسيتو نيتريل بنسبة من حوالي ١ : ٢ إلى حوالي ١ : ١٠ (حجم/ حجم) ثم أسيتو نيتريل. في تجسيدات معينة، تتم تنقية المركب ١ اختيارياً بطرق أخرى معروفة في المجال، مثل HPLC.

قد تكون النسبة المولارية للمصاوغ الصنوي المطلوب (المركب ١) إلى المصاوغ الصنوي الآخر (المركب ٦) بعد الترسيب أو البلورة على الأقل حوالي ٦٠: ٤٠، مثلاً، على الأقل حوالي ٧٠: ٣٠، ٨٠: ٢٠، أو ٩٠: ١٠ أو أكثر. قد تكون النسبة المولارية للمصاوغ الصنوي المطلوب (المركب ١) إلى المصاوغ الصنوي الآخر (المركب ٦) بعد خطوة تنقية ثانية (مثلاً، إعادة البلورة أو تكوين ملاط) على الأقل حوالي ٨٠: ٢٠، مثلاً، على الأقل حوالي ٩٠: ١٠، ٩٥: ٥، أو ٩٨: ٢ أو أكثر. من الممكن زيادة نقاء المركب ١ بخفض الحجم الجسيمي. ويمكن خفض الحجم الجسيمي للمركب ١ على سبيل المثال باستخدام وسائل يدوية مثل هاون ومدقة أو بوسائل ميكانيكية مثل الطحن. ويتيح ذلك الإطلاق الفعال لكمية زائدة من المذيب (على سبيل المثال أسيتو نيتريل). وقد زادت كفاءة الطحن كوسيلة لإزالة المذيب عند ضبط ضغط المطحنة على مستويات أعلى للسماح بتقليل الحجم الجسيمي (D90) إلى حوالي ٥٠ ميكرو متر أو أقل، على سبيل المثال حوالي ٢٥ ميكرو متر أو أقل، وبصفة خاصة حوالي ١٠ ميكرو متر أو أقل (مثلاً، بين ٠,١-١٠ ميكرو متر، ١-١٠ ميكرو مولار، ١-٢٥ ميكرو متر أو ١-٥٠ ميكرو متر). وتسمح عملية الطحن بنفث الهواء بإطلاق المذيب ميكانيكياً دون إعادة تكوين ملاط. مع ذلك، يمكن إعادة تكوين ملاط من مذيب اختياري بعد ذلك، على سبيل المثال بإعادة تكوين ملاط المادة في أسيتات إيثيل.

يتعلق جانب آخر للاختراع بطريقة لإنتاج المركب ١ :

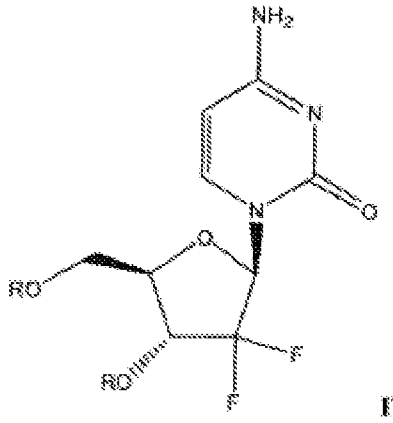


١

أو أحد أملاحه؛

حيث تشتمل على الخطوات التالية:

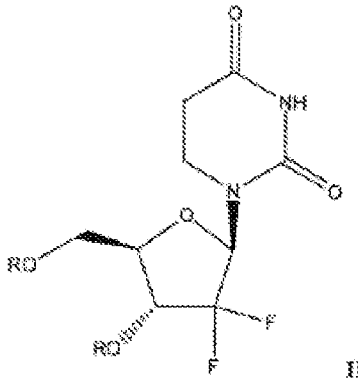
(أ) هدرجة المركب البادئ الذي له الصيغة IV:



IV

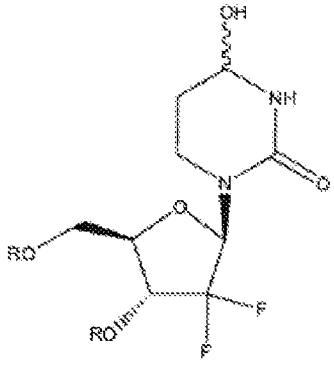
حيث R عبارة عن مجموعة حامية للهيدروكسيل،

لإنتاج مركب الصيغة IIa:



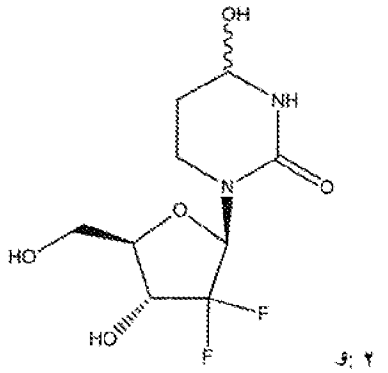
IIa; ٥

(ب) اختزال مركب الصيغة IIa لإنتاج مركب الصيغة IIIa:

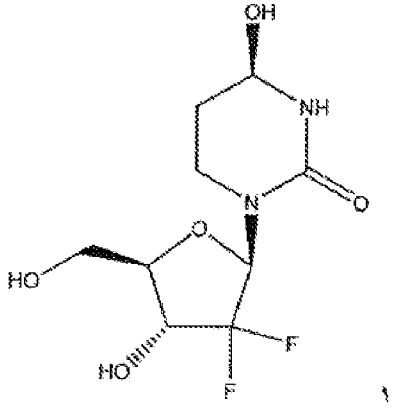


IIIa ؛

(ج) نزع حماية مركب الصيغة IIIa لإنتاج المركب ٢:



(د) ترسيب أو بلورة المركب ٢ في وجود محفز لإنتاج المركب ١:



أو أحد أملاحه.

المركب البادئ الذي له الصيغة IV يمكن الحصول عليه تجارياً، مثلاً، من Aurora Fine Chemicals (San Diego، CA)، أو تصنيعه بالطرق المعروفة، على سبيل المثال كما تم الكشف عنه في Wheeler et ah, J. Labeled Compounds Radiopharm. 29:583 (1991) و Chou et al., Synthesis 6:565 (1992)، المدرجة بكاملها في الوثيقة الحالية كمرجع. يمكن إجراء هدرجة مركب الصيغة IV في الخطوة (أ) لإنتاج مركب الصيغة IIa باستخدام طرق معروفة في المجال. على سبيل المثال، يمكن إجراء الخطوة تحت ظروف انتقال حفزي، مثلاً، في وجود ٥٪ بالاديوم على الفحم. قد تحدث الهدرجة بتسخين مركب الصيغة IV إلى درجة الارتجاع، مثلاً، مع حمض الفورميك و حمض الهيدروكلوريك في مذيب، مثلاً، أسيتات إيثيل مائي. يمكن إجراء الهدرجة عند درجة حرارة حوالي ٥٠ درجة مئوية إلى حوالي ٨٠ درجة مئوية، مثلاً، عند حوالي ٦٨ درجة لمدة حوالي ١٢-٤٨ ساعة، مثلاً، حوالي ٢٤ ساعة. يمكن إضافة

الكواشف المستخدمة للتأثير على الهدرجة (مثلاً، بالاديوم والفحم) بعد رفع درجة حرارة خليط التفاعل (مثلاً، حوالي ٥٠ درجة مئوية إلى حوالي ٨٠ درجة مئوية، أو، عند حوالي ٦٨ درجة مئوية). بعد الانتهاء، يمكن إزالة المحفز، مثلاً، بالترشيح، وغسلها، مثلاً، بأسيتات إيثيل. بعد فصل الطبقة العضوية يمكن غسلها، مثلاً، ببيكربونات صوديوم مائية و/ أو NaCl مائي.

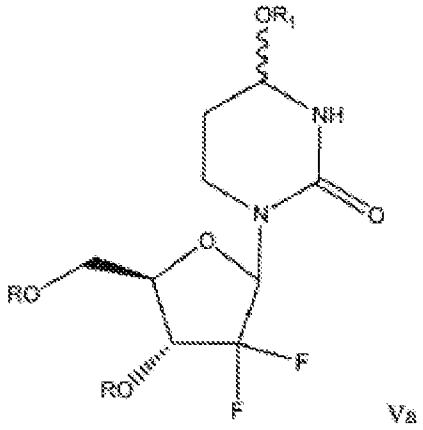
يمكن إجراء اختزال مركب الصيغة IIa إلى مركب الصيغة IIIa في الخطوة (ب) باستخدام طرق معروفة في المجال. على سبيل المثال، يمكن إجراء الاختزال بعامل اختزال مثل بوروهيدريد الصوديوم في مذيب عضوي، مثلاً، خليط من كلوريد ميثيلين وإيثانول. يمكن إجراء الاختزال عند درجة حرارة مناسبة، مثلاً، حوالي -٥ درجة مئوية إلى حوالي ١٠ درجة مئوية، مثلاً، حوالي صفر درجة مئوية إلى حوالي ٥ درجة مئوية، لمدة حوالي ٠,٥ إلى ٣ ساعات، مثلاً، حوالي ١,٥ ساعة. يمكن اختيارياً إجراء الاختزال في وجود ثالث كلوريد سيريوم. في أحد التجسيدات، تكون كمية كلوريد السيريوم حوالي ٥٠٪ بالمول (مثلاً، ٥٠٪ بالمول). في تجسيد آخر، تكون كمية كلوريد السيريوم حوالي ٢٠٪ بالمول أو حوالي ١٠٪ بالمول (على سبيل المثال ٢٠٪ بالمول أو ١٠٪ بالمول). بعد الاختزال، يمكن إخماد التفاعل، مثلاً، بأسيتون، ومعادلة المحلول بحمض، مثلاً، حمض الهيدروكلوريك. يمكن فصل الطبقة العضوية المحتوية على مركب الصيغة IIIa وغسلها، مثلاً، بالماء.

يمكن إجراء نزع حماية مركب الصيغة IIIA لإنتاج المركب ٢ في الخطوة (ج) باستخدام طرق معروفة في المجال. على سبيل المثال، يمكن إجراء نزع الحماية في وجود قاعدة ضعيفة، مثلاً، هيدروكسيد الأمونيوم، في مذيب، مثلاً، الميثانول. يمكن إجراء نزع الحماية لمدة حوالي ١٢-٤٨ ساعة، مثلاً، حوالي ٢٤ ساعة. بعد نزع الحماية، يمكن تركيز الخليط، والإذابة في مذيب مائي، مثلاً، الماء، وغسله بمذيب عضوي، مثلاً، إيثيل أسيتات.

يمكن إجراء ترسيب أو بلورة المركب ٢ لإنتاج المركب ١ في الخطوة (د) كما سبق وصفه.

في تجسيدات معينة، يمكن تعديل الطريقة لتتضمن خطوة حماية مجموعة الهيدروكسيل في مركب الصيغة IIIa لإنتاج مركب له الصيغة Va، مثلاً، كجزء من الخطوة (ب) أعلاه أو في صورة

الخطوة (ب١) بعد الخطوة (ب). في أحد الأمثلة، تشتمل الطريقة على خطوة حماية مركب الصيغة IIIa لإنتاج مركب له الصيغة Va:



Va

حيث R و R1 كل منها بشكل مستقل عبارة عن مجموعة حامية للهيدروكسيل؛

أو أحد أملاحه،

في بعض التجسيدات، قد تتضمن الطريقة كذلك خطوة نزع حماية مركب الصيغة Va بإزالة المجموعة R1 الحامية للهيدروكسيل لإنتاج مركب الصيغة IIIa، مثلاً، كجزء من الخطوة (ب) أعلاه أو في صورة الخطوة (ب٢) بعد الخطوات (ب) و (ب). في تجسيدات أخرى، قد تتضمن الطريقة كذلك خطوة نزع حماية مركب الصيغة Va بإزالة كل المجموعات الحامية للهيدروكسيل لإنتاج المركب ٢، مثلاً، كخطوة (ج) بديلة أو في صورة الخطوة (ب٢) بعد الخطوتين (ب) و (ب١).

يمكن إجراء حماية مركب الصيغة IIIa لإنتاج مركب الصيغة Va باستخدام طرق معروفة في المجال. على سبيل المثال، يمكن حماية مجموعة الهيدروكسيل في صورة إيثر. يمكن حماية مجموعة الهيدروكسيل في صورة إيثر ألكيل (مثلاً، إيثر ميثيل) بعامل ألكلة (مثلاً، عامل معالجة بالميثيل مثل داي ميثيل سلفات) في وجود، مثلاً، تترا بيوتيل أمونيوم يوديد في نظام من طورين، مثلاً، خليط من هكسانات و٥٠٪ هيدروكسيد صوديوم مائية. يمكن إجراء التفاعل عند درجة حرارة مناسبة، مثلاً، حوالي ٥ درجة مئوية إلى حوالي ٤٥ درجة مئوية، مثلاً، من حوالي ٣٠ درجة مئوية إلى حوالي ٤٥ درجة مئوية، لمدة حوالي ٠,٥ إلى ٦ ساعات، مثلاً، حوالي ٣ ساعات. على نحو بديل، يمكن حماية مجموعة الهيدروكسيل في صورة إستر. يمكن إجراء حماية مجموعة

الهيدروكسيل كإستر بعامل أسيلة مثل أنهيدريد أسيتيك في مذيب عضوي، مثلاً، بيريدين. يمكن إجراء الأسيلة عند درجة حرارة مناسبة، مثلاً، حوالي صفر درجة مئوية إلى حوالي ٤٠ درجة مئوية، مثلاً، حوالي ١٥ درجة مئوية إلى حوالي ٢٥ درجة مئوية، لمدة حوالي ٨ إلى ٢٤ ساعة، مثلاً، حوالي ١٢ ساعة.

يمكن إجراء نزع حماية مركب الصيغة Va حيث تتم حماية مجموعة الهيدروكسيل في صورة إيثر لإنتاج مركب الصيغة IIIa باستخدام طرق معروفة في المجال. على سبيل المثال، يمكن إجراء انشطارإيثر ميثيل باستخدام حامض Lewis مثل ثالث كلوريد البورون في مذيب عضوي مثل داي كلورو ميثان. يمكن إجراء التفاعل عند درجة حرارة مناسبة مثلاً، حوالي -٧٨ درجة مئوية إلى حوالي -٦٥ درجة مئوية، لمدة حوالي ٨ إلى ١٦ ساعة، مثلاً، حوالي ١٢ ساعة.

يمكن إجراء نزع حماية مركب الصيغة Va عندما تتم حماية مجموعة الهيدروكسيل كإستر لإنتاج المركب ٢ باستخدام طرق معروفة في المجال. على سبيل المثال، يمكن إجراء نزع الحماية في وجود قاعدة ضعيفة، مثلاً، هيدروكسيد الأمونيوم، في مذيب، مثلاً، ميثانول. يمكن إجراء نزع الحماية لمدة حوالي ١٢-٤٨ ساعة، مثلاً، حوالي ٢٤ ساعة. بعد نزع الحماية، يمكن تركيز الخليط، والإذابة في مذيب مائي، مثلاً، الماء، وغسله بمذيب عضوي، مثلاً، إيثيل أسيتات.

الاستخدامات

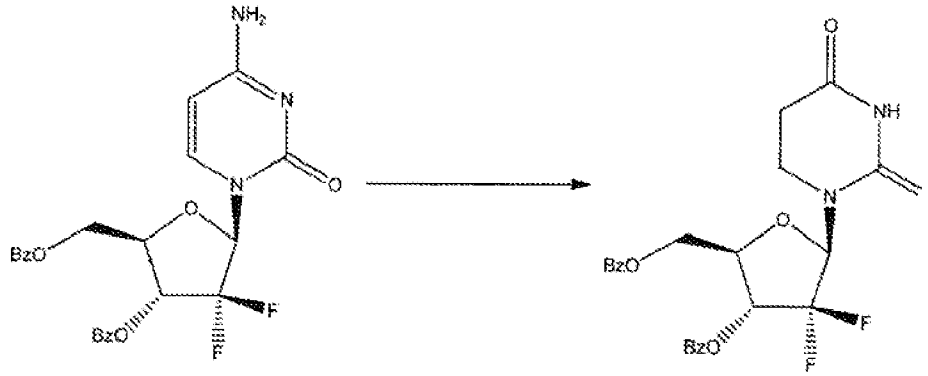
يمكن استخدام المركب ١ أو أحد أملاحه المقبولة صيدلياً والتي يتم إنتاجها عن طريق الاختراع الحالي في تثبيط نشاط CDA. وقد يكون المركب ١ أو أحد أملاحه المقبولة صيدلياً في صورة تركيبة صيدلية، مثلاً، مع سواغ مقبول صيدلياً. وي بعض التجسيدات يمكن استخدام المركب ١ أو أحد أملاحه المقبولة صيدلياً في علاج اسرطان لدى خاضع للعلاج بحاجة إليه بالاشتراك مع عقارة من ركيزة CDA، مثل عقار ركيزة CDA التي يمكن استخدامها في علاج السرطان وتتضمن أمثلة عقاقير ركيزة CDA، على سبيل المثال لا الحصر، ديستابين، ٥- أزاسيتيدين، جيمسيتابين، أرا-C، تيزاسيتابين، ٥- فلورو- ٢'- ديوكسي سيتيدين، وسيتوكلور. وفي بعض التجسيدات، يمكن اختيار السرطان من المجموعة المكونة من أنواع سرطان الدم والسرطانات الصلبة. وفي تجسيدات معينة، قد يكون سرطان الدم عبارة عن متلازمات متلازمات خلل التنسج النخاعي أو اللوكيميا،

على سبيل المثال، اللوكيميا النخاعية الحادة أو اللوكيميا النخاعية المزمنة. في بعض التجسيدات، قد يكون السرطان الصلب هو سرطان البنكرياس، أو سرطان المبيض، أو سرطان الغشاء البريتوني، أو سرطان الرئة صغير الخلية، أو سرطان الثدي النقيلي، أو سرطان المثانة، أو سرطان الخلايا الحرشفية، أو سرطان الخلايا الانتقالية، أو سرطانة غدية، أو سرطان الأعضاء الأنثوية، أو سرطان قناة فالوب، أو سرطان الكبد، سرطان الخلايا الكبدية، أو سرطان الرئة، أو سرطان عنق الرحم، أو سرطان الجهاز البولي التناسلي، أو سرطان الجهاز الهضمي. وفي بعض التجسيدات، يمكن إعطاء لمركب ١ أو أحد أملاحه المقبولة صيدلياً إلى حد كبير في نفس الوقت مع عقار ركيزة CDA، قبل عقار ركيزة CDA أو بعد عقار ركيزة CDA، واختيارياً في صورة وحدة جرعة واحدة أو صورة وحدات جرعات متعددة، منفصلة.

يتم وصف تجسيدات الاختراع الحالي في الأمثلة غير الحصرية أدناه.

المثال ١

تحضير المركب ٤ من المركب ٣



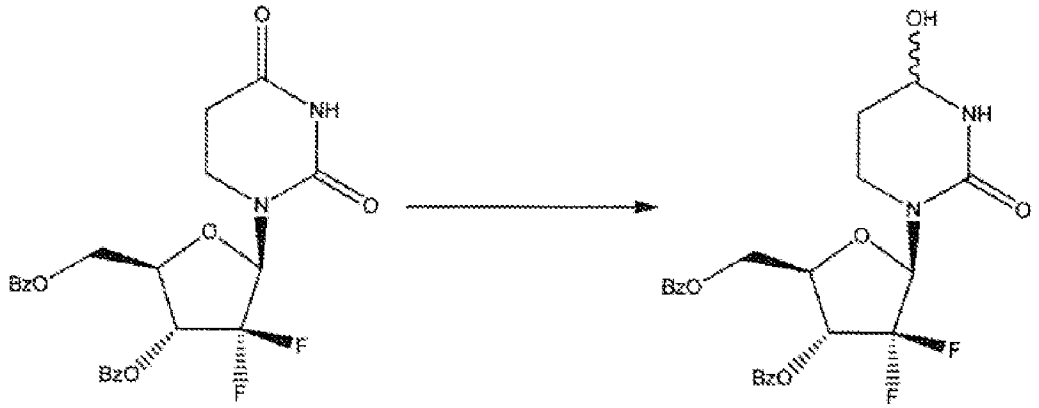
المركب ٣ المركب ٤

تم تقليب خليط من المركب ٣ (٣٠٠ جم، ٦٣٦ مللي مول)، أسيتات إيثيل (٤,٥ لتر)، الماء (٧٢٠ ملليلتر) و ١ ع HCl (٢٥,٥ ملليلتر، ٠,٠٤٠ مكافئ) لمدة ٥ دقائق ثم شحنه بحمض الفورميك (٢٤٠ ملليلتر، ١٠,٠ مكافئ). بعد التطهير بغاز النيتروجين لمدة ٥ دقائق، تم تسخين الخليط إلى ٦٨ درجة مئوية والمعالجة بـ Pd/ C (١٢٠ جم، ٥٪ بالوزن على الأساس الجاف، ٥٠٪ رطب، من نوع Degussa E107 MA/W، ٠,٠٤٤ مكافئ). استمر التقليب عند ٦٨-٧٠ درجة مئوية لمدة ٢٤ ساعة. تم تبريد الخليط إلى ٣٠-٣٥ درجة مئوية، والترشيح خلال حشية

سيليت ®Celite (٣٠٠ جم) وتم غسل الحشية بأسيتات إيثيل (١٥٠٠ ملليلتر). تم فصل الطبقة العضوية من ناتج الترشيح، وغسلها ثلاث مرات بـ ١٠٪ NaHCO3 مائية (١٥٠٠ ملليلتر) ثم بـ NaCl مائي ٢٧٪ (٧٥٠ ملليلتر). تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط منخفض لإعطاء المركب الخام ٤ (٢٩٠ جم، ٩٧٪ ناتج).

المثال ٢

تحضير المركب ٥ من المركب ٤



المركب ٤ المركب ٥

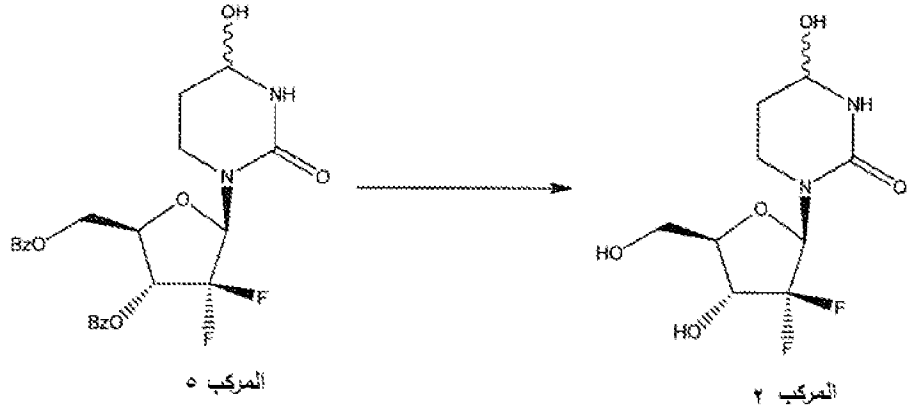
تمت

إذابة المركب ٤ (٩٩,٣ جم، ٢٠٩ ملي مول) في كلوريد ميثيلين (١,١ لتر) ثم المعالجة بالإيثانول (٠,٧٣ لتر) و سيريوم (III) كلوريد هبتا هيدرات (٣٩ جم، ١٠٥ ملي مول، ٠,٥٠ مكافئ). تم تحريك الخليط لمدة ٥ دقائق و التبريد إلى درجة ٣ درجة مئوية. تمت إضافة محلول بوروهيدريد الصوديوم (١٩,٨ جم، ٥٢٣ ملي مول، ٢,٥ مكافئ) في الماء (٩٤ ملليلتر) على مدار ٣٠ دقيقة مع الحفاظ على درجة الحرارة أقل من ٦ درجة مئوية. تم تقليب الخليط الناتج عند صفر درجة لمدة ١,٥ ساعة. تم إخماد التفاعل بأسيتون (٤٢ ملليلتر، ٥٦٥ ملي مول، ٢,٧ مكافئ) مع الحفاظ على درجة الحرارة أقل من ٨ درجة مئوية. بعد التقليب لمدة ٥ دقائق، تمت معالجة الخليط بـ٠,٢ مولار كلوريد هيدروجين (١,٢ لتر، ١,١٨ مكافئ) لتعديل الرقم الهيدروجيني إلى ٧ مع الحفاظ على درجة الحرارة أقل من ٨ درجة مئوية. تم فصل الطبقة العضوية عند ٢-١٠ درجة مئوية، وخلطها مع ١٠٪ NaHCO3 مائية (٠,٤٤ لتر) ثم التسخين إلى ٢٥ درجة

مئوية. تم فصل الطبقة العضوية، وغسلها بالماء (٠,٣٣ لتر)، وتركيزها تحت ضغط منخفض للحصول على مركب خام ٥ (١٠٠,٣ جم).

المثال ٣

تحضير المركب ٢ من المركب ٥

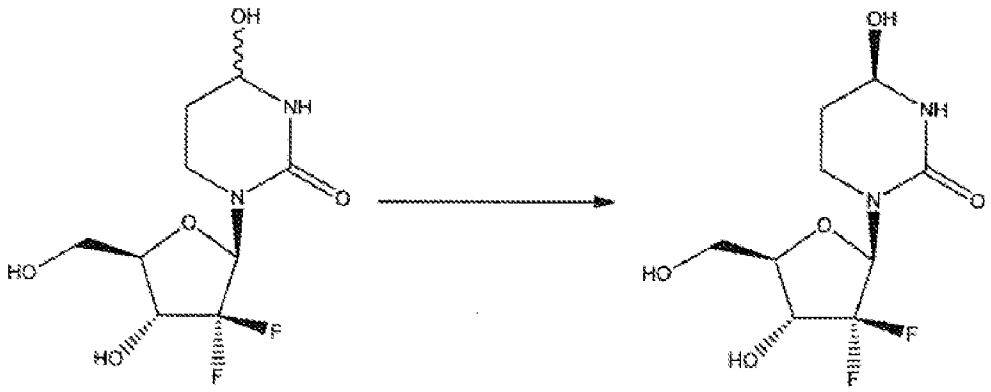


المركب ٥ المركب ٢

تمت معالجة المركب ٥ (٩٠,٤ جم، ١٩٠ ملي مول) بالأمونيا (٧,٠ مولار في ميثانول، ٠,٦٩ لتر، ٢٥ مكافئ). تم تقليب الخليط عند ٢٥ درجة لمدة ٢٧ ساعة ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تمت إذابة الكمية المتبقية في الماء (٥٧٠ ملليلتر) وغسلها مرتين بأسيتات إيثيل (٥٢٠ ملليلتر لكل منها). تم تركيز الطبقة المائية تحت ضغط منخفض عند درجة حرارة أقل من ٣٥ درجة مئوية للحصول على المركب ٢ (٤٨,٥ جم، ٩٥٪ ناتج).

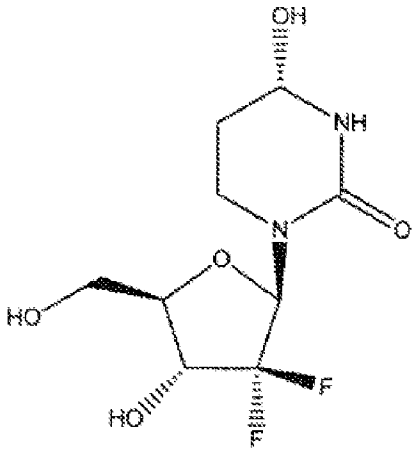
المثال ٤

تحضير المركب ١ من المركب ٢ باستخدام DBU



تم تعليق المركب ٢ (١٦٤ جم، ٦١١,٤ مللي مول، المحتوي على ٢٥ ملليلتر من الماء بتحليل KF) في خليط من أسيتو نيتريل (٣٩,٢ ملليلتر) والماء (٤٠,٧ ملليلتر). تم تقليب الخليط لمدة ١٠ دقائق للحصول على معلق من مسحوق ناعم والمعالجة بـ ١، ٨-دايازا باي سيكلو [٥,٤,٠] إنديس-٧-ين (٩,١ ملليلتر، ٦١,٠ مللي مول، ٠,١٠ مكافئ). استمر التقليب عند ٢٥ درجة لمدة ٦٤ ساعة. تم ترشيح الراسب الناتج، وغسله بخليط بنسبة ١ : ٧ (حجم/ حجم) من الماء وأسيتو نيتريل (١٦٢ ملليلتر) ثم مرتين بأسيتو نيتريل (١٦٤ ملليلتر لكل منها). تم تجفيف عجينة الترشيح فوق تيار تطهير من النيتروجين لإعطاء المركب ١ (١ ١٣,١ جم، ٦٩٪ ناتج؛ المركب ١/ المركب ٦ (المصاوغ الصنوي من المركب ١) = ٩٠/ ١٠).

تمت معالجة جزء من المركب ١ (١٠٠ جم، ٣٧٢,٨ مللي مول) بأسيتو نيتريل (٣٢٠ ملليلتر) والماء (٨٠ ملليلتر)، وتسخينه إلى ٤٠ درجة لمدة ١,٥ ساعة. ثم تم تبريد الخليط إلى درجة الصفر المئوي على مدار ٤ ساعات وتقليبه عند صفر درجة لمدة ١٧ ساعة. تم ترشيح الراسب وغسله بخليط بنسبة ١ : ٦ (حجم/ حجم) من الماء و أسيتو نيتريل (١٠٠ ملليلتر) ثم مرتين بأسيتو نيتريل (١٠٠ ملليلتر لكل منها). تم تجفيف عجينة الترشيح فوق تيار تطهير من النيتروجين لإعطاء المركب ١ (٨٦,١ جم، ٨٦,١٪ نسبة استخلاص؛ المركب ١/ المركب ٦ (المصاوغ الصنوي من المركب ١) = ٩٥/ ٥).



المركب ٦

المثال ٥

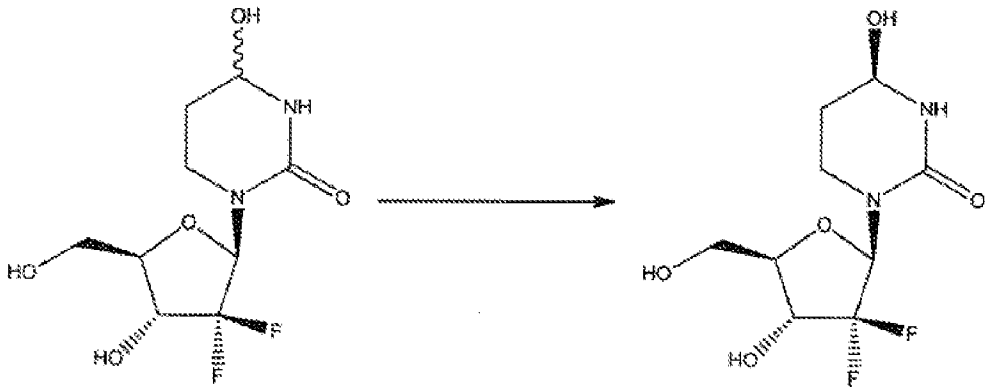
تحضير المركب ١ من المركب ٢ باستخدام DBU

تم تحضير دفعة إضافية من المركب ١ من المركب ٢ باستخدام DBU. تم تعليق المركب ٢ (٥,٦٩ كجم بناءاً على الحسابات النظرية للمادة التي تم تحضيرها إلى حد كبير كما تم وصفه في نسخة تصاعدية للأمثلة المبينة أعلاه، ٢١,٢ مول، تحتوي على ١,٠١ لتر من الماء بتحليل KF) في خليط من أسيتو نيتريل (١٩,٤ لتر) و الماء (١,٥١ لتر). تم تقليب الخليط لمدة ١٠ دقائق لإعطاء معلق من مسحوق ناعم والمعالجة بـ١، ٨-دايازا باي سيكلو [٥,٤,٠]إنديس-٧- ين (١٥٠ جم، ١,٠٦ مول، ٠,٠٥ مكافئ). استمر التقليب عند ٢٥ درجة لمدة ٢ ساعة. تم أخذ عينة من المادة الطافية من خليط التفاعل لـHPLC لمعرفة ما إذا كان محلول المادة الطافية بنسبة ٥٠/ ٥٠ المركب ١/ المركب ٦. إذا كان خليط المادة الطافية بنسبة ٥٠/ ٥٠ للمركب ١/ المركب ٦. لم تكن هناك حاجة للمزيد من ١، ٨-دايازا باي سيكلو [٥,٤,٠]إنديس-٧-ين (١٥٠ جم، ١,٠٦ مول، ٠,٠٥ مكافئ. ثم تم تقليب الخليط عند ٢٥ درجة لمدة ٣ أيام. تم ترشيح الراسب الناتج، وغسله بخليط بنسبة ١: ٧ (حجم/ حجم) من الماء و أسيتو نيتريل (٤,٣ كجم) ثم مرتين بأسيتو نيتريل (٤,٢٧ كجم لكل منها). تم تجفيف عجينة الترشيح فوق تيار تطهير من النيتروجين لإعطاء المركب ١ (٣,٥٣ كجم، ٥٩٪ ناتج؛ المركب ١/ المركب ٦ =٩٥/ ٥).

تمت معالجة جزء مدمج من المركب ١ من الدفعة السابقة والدفعة الثانية التي تم تحضيرها بنفس الطريقة (٥,٤٦ كجم، ٢٠,٤ مول) بأسيتو نيتريل (١٧,٥ لتر) و الماء (٤,٤ لتر)، و وتسخينه إلى ٤٠ درجة لمدة ٤ ساعة. ثم تم تبريد الخليط إلى درجة الصفر المئوي على مدار ٤ ساعات وتقليبه عند صفر درجة لمدة ١٢ ساعة. تم ترشيح الراسب وغسله بخليط بنسبة ١ : ٦ (حجم/ حجم) من الماء و أسيتو نيتريل (٤,٥ كجم) ثم مرتين بأسيتو نيتريل (٤,٣ كجم لكل منها). تم تجفيف عجينة الترشيح فوق تيار تطهير من النيتروجين للحصول على المركب ١ (٣,٩٧ كجم، ٧٣٪ نسبة استخلاص؛ المركب ١/ المركب ٦ = ٩٨,٦/ ١,٤).

المثال ٦

تحضير المركب ١ من المركب ٢ باستخدام حمض أسيتيك أو حمض تراي فلورو أسيتيك



المركب ٢ المركب ١

تمت معالجة المركب ٢ (٤٥,٨ جم، ١٧١ مللي مول) بالماء (٢٤ ملليلتر) وأسيتو نيتريل (١٦٣ ملليلتر) وتقليبه عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ١٠ دقائق للحصول على معلق من مسحوق ناعم . تمت معالجة الخليط بحمض أسيتيك (٠,٩٦ ملليلتر، ٠,٠٥ مكافئ) وتقليبه عند ٢٥ درجة لمدة ٥ أيام. تم ترشيح الراسب الناتج وغسله بخليط بنسبة ١ : ٧ (حجم/ حجم) من الماء و أسيتو نيتريل (١٠,٩ ملليلتر) ثم مرتين بأسيتو نيتريل (١٦,٤ ملليلتر لكل منها). تم تجفيف عجينة الترشيح فوق تيار تطهير من النيتروجين لإعطاء المركب ١ (٢٧,٣ جم، ٦٠٪ ناتج؛ المركب ١/ المركب ٦ (المصاوغ الصنوي من المركب ١) = ٩٣/ ٧).

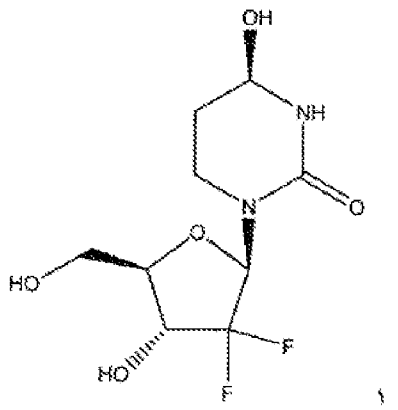
تم تعليق المركب ٢ (٤٨,٦ جم، ١٨١ مللي مول) في خليط من أسيتو نيتريل (٨٤,٠ ملليلتر) والماء (٢٥,٨ ملليلتر) وتسخينه إلى ٨٠ درجة مئوية لمدة ٥ دقائق. تم تخفيف المحلول الناتج بأسيتو نيتريل (٩٠,٠ ملليلتر) والتبريد إلى ٣٠ درجة مئوية. تمت معالجة الخليط بحمض تراي فلورو أسيتيك (٠,١٤ ملليلتر، ١,٨١ مللي مول، ١,٠٪ بالمول) وتقليبه عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ٤ أيام. تم ترشيح الراسب وغسله بأسيتو نيتريل (٢٥,٠ ملليلتر) للحصول على المركب ١ (٢٧,٨ جم، ٥٧٪، المركب ١/ المركب ٦ (المصاوغ الصنوي من المركب ١) ٩٥/ ٥).

يعد الوصف السابق توضيحاً للاختراع الحالي، ويجب عدم تفسيره على أنه يحد منه. يتم تحديد الاختراع من خلال عناصر الحماية التالية، ومكافئات عناصر الحماية المدرجة في الوثيقة الحالية.

جمع المنشورات، وطلبات براءات الاختراع، وبراءات الاختراع، وغيرها من المراجع المذكورة في الوثيقة الحالية تندرج بكاملها كمراجع بالنسبة للتعليمات التي تتعلق بالجملة و/ أو الفقرة التي ورد فيها المرجع.

عناصر الحماية

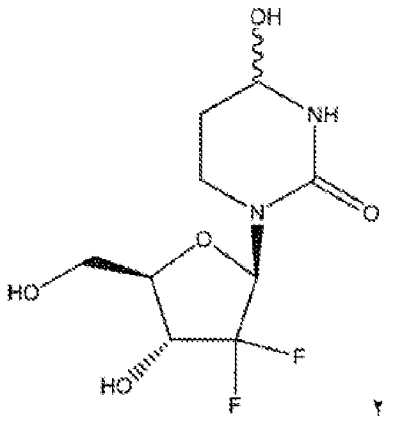
١ - طريقة لإنتاج المركب ١ :



١

أو ملح منه؛

حيث تشتمل على ترسيب أو بلورة crystallizing المركب ١ من محلول المركب ٢:



٢

٥

في وجود محفز،

حيث يشتمل المحلول على الأسيتو نيتريل acetonitrile ، الأسيتون acetone ، رباعي الهايدروفوران tetrahydrofuran ، ثنائي ميثيل السلفوكسيد dimethylsulfoxide (DMSO)، أو الميثانول methanol ، و

١٠ حيث يكون المحفز عبارة عن ١ ،٨-داي آزا باي سيكلو (٥,٤,٠) أونديك- ٧- إين -1,8 diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (DBU) ، حمض الأسيتيك acetic acid ، حمض تراي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ، داي أيزو بروبيل إيثيل أمين diisopropylethylamine ، أو هيدروكسيد الأمونيوم ammonium hydroxide.

٢ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المحفز عبارة عن قاعدة Bronsted–Lowry.

٣ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المحفز ١٪ بالمول إلى ٢٠٪ بالمول من ١ ،٨–داي آزا باي سيكلو (٥,٤,٠) أونديك– ٧– إين 1,8–diazabicyclo(5.4.0)undec–7– ene (DBU).

٤ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المحفز ٥٪ بالمول إلى ١٠٪ بالمول ١ ،٨–داي آزا باي سيكلو (٥,٤,٠) أونديك– ٧– إين 1,8–diazabicyclo(5.4.0)undec–7–ene (DBU).

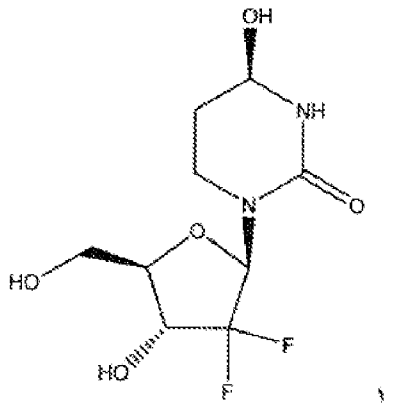
٥ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٤، حيث يكون المحفز ٥٪ بالمول من ١ ،٨–داي آزا باي سيكلو (٥,٤,٠) أونديك– ٧– إين 1,8–diazabicyclo(5.4.0)undec–7–ene (DBU).

٦ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المحفز عبارة عن حمض أسيتيك acetic acid ، حمض تراي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ، داي أيزو روبيل إيثيل أمين diisopropylethylamine ، أو هيدروكسيد الأمونيوم ammonium hydroxide.

٧ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يشتمل المحلول على أسيتو نيتريل acetonitrile.

٨ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يشتمل المحلول على أسيتون acetone ، تتراهيدروفيوران tetrahydrofuran ، ثنائي ميثيل السلفوكسيد dimethylsulfoxide (DMSO)، أو ميثانول methanol.

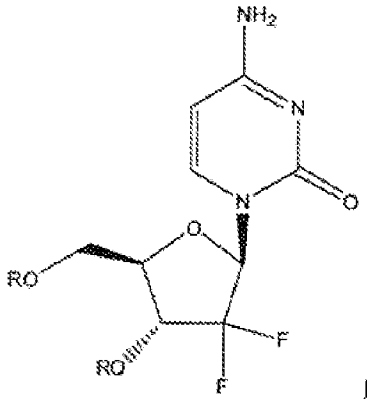
٩ – طريقة لإنتاج المركب ١:



أو ملح منه؛

حيث تشتمل على الخطوات التالية:

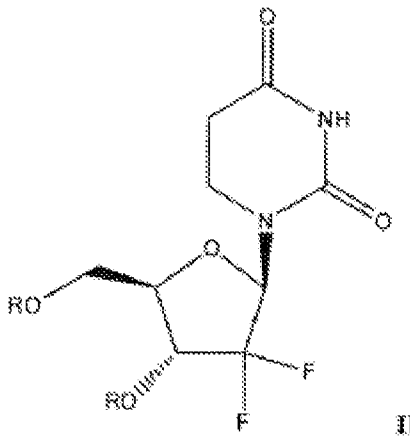
هدرجة hydrogenating مركب له الصيغة IV:



IV

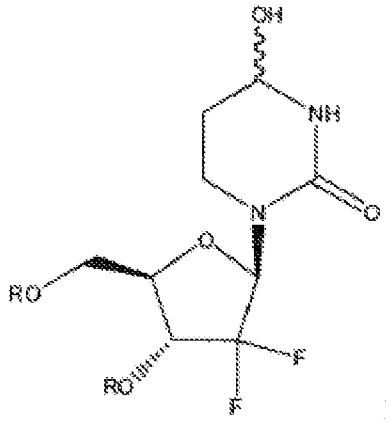
حيث R عبارة عن مجموعة حامية للهيدروكسيل hydroxyl،

لإنتاج مركب له الصيغة IIa:

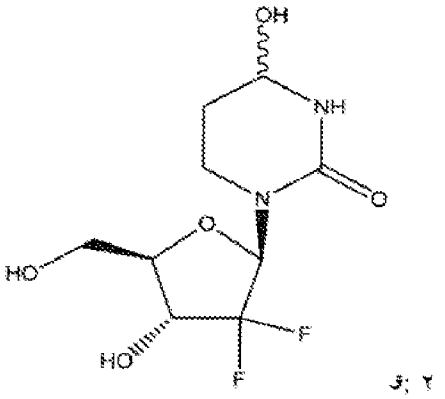


IIa;

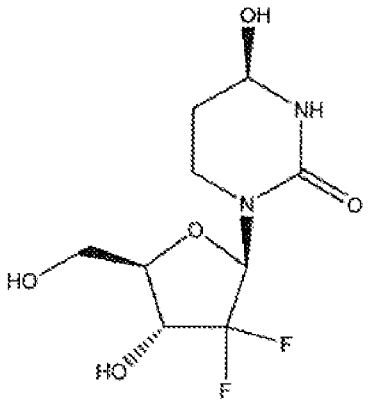
(ب) اختزال مركب الصيغة IIa لإنتاج مركب له الصيغة IIIa:



(ج) نزع حماية مركب الصيغة IIIa لإنتاج المركب ٢:



(د) ترسيب أو بلورة crystallizing المركب ٢ في وجود محفز لإنتاج المركب ١:



١

أو ملح منه،

حيث يكون الحفاز عبارة عن DBU، حمض الخليك acetic acid ، حمض تراي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ، داي أيزو بروبيل إيثيل أمين diisopropylethylamine ، أو هيدروكسيد الأمونيوم ammonium hydroxide.

١٠ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٩، حيث يكون المحفز ١٪ بالمول إلى ٢٠٪ بالمول من ١،٨-داي آزا باي سيكلو (٥,٤,٠) أونديك- ٧- إين 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (DBU).

١١ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ١٠، حيث يكون المحفز ٥٪ بالمول إلى ١٠٪ بالمول من ١،٨-داي آزا باي سيكلو (٥,٤,٠) أونديك- ٧- إين 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (DBU).

١٢ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ١١، حيث يكون المحفز ٥٪ بالمول من ١،٨-داي آزا باي سيكلو (٥,٤,٠) أونديك- ٧- إين 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (DBU).

١٣ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٩، حيث يكون المحفز هو حمض أسيتيك acetic acid ، حمض تراي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid ، داي أيزو روبيل إيثيل أمين diisopropylethylamine ، أو هيدروكسيد الأمونيوم ammonium hydroxide.

١٤ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٩، حيث تتم بلورة crystallizing أو تكوين ملاط من المنتج النهائي.

١٥ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٩ حيث الخطوة (د) يتم إجراؤها في وجود محلول يشتمل على أسيتو نيتريل acetonitrile.

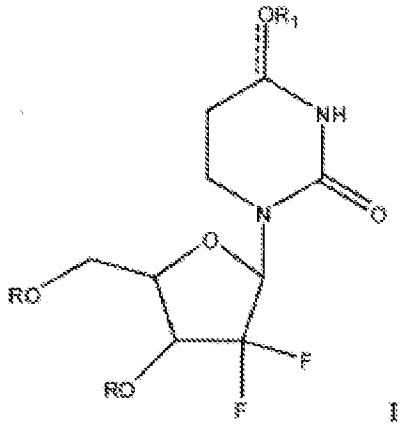
١٦ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٩، حيث الخطوة (د) يتم إجراؤها في وجود محلول يشتمل على أسيتون acetone أو تتراهيدروفيوران tetrahydrofuran.

١٧ – الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٩، حيث الخطوة (ب) يتم إجراؤها في وجود ثلاثي كلوريد السيريوم Cerium(III) chloride (CeCl3).

١٨- الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ٩، حيث تشتمل كذلك على خطوة خفض الحجم الجسيمي للمركب ١.

١٩-الطريقة وفقاً لعنصر الحماية ١٨، حيث يتم خفض الحجم الجسيمي إلى ٥٠ ميكرو متر أو أقل.

٢٠- مركب له الصيغة I:



I

حيث R عبارة عن مجموعة حامية للهيدروكسيل hydroxyl؛

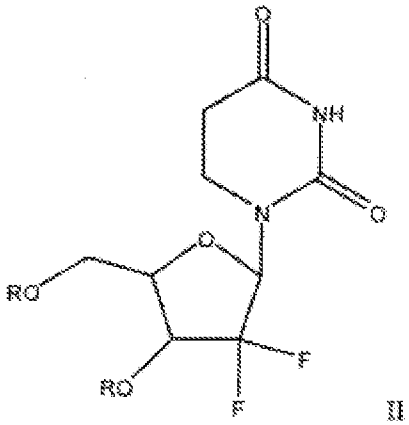
R1 عبارة عن H، مجموعة حامية للهيدروكسيل hydroxyl، أو غير موجودة؛

-------- عبارة عن رابطة أو غير موجودة؛ و

-------- غير موجودة عندما تكون R1 عبارة عن H أو مجموعة حامية للهيدروكسيل hydroxyl؛

أو ملح منه، أو متشاكلاته enantiomer ، أو مزدوجات التجاسم diastereomer منه.

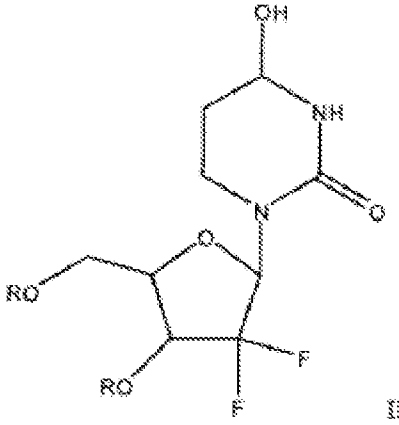
٢١- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٢٠، حيث تكون صيغته البنائية هي الصيغة II:



II

أو ملح منه، أو متشاكلاته enantiomer ، أو مزدوجات التجاسم diastereomer منه.

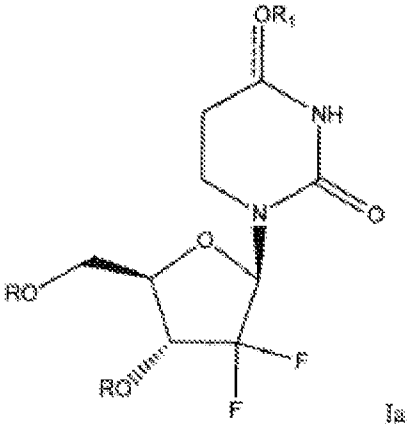
٢٢- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٢٠، حيث تكون صيغته البنائية هي الصيغة III:



III

أو ملح منه، أو متشاكلاته enantiomer ، أو مزدوجات التجاسم diastereomer منه.

٢٣- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٢٠، حيث تكون صيغته البنائية هي الصيغة Ia:

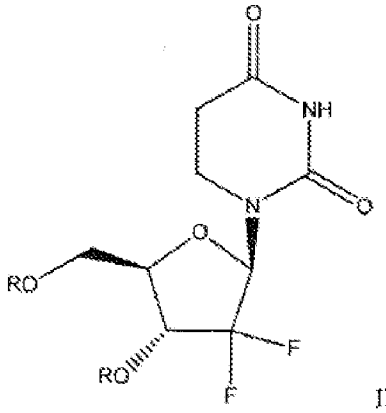


Ia

أو ملح منه، أو متشاكلاته enantiomer ، أو مزدوجات التجاسم diastereomer منه.

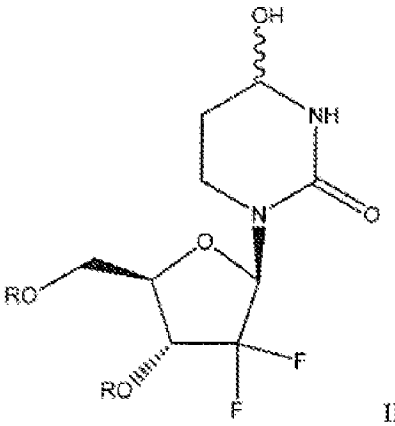
٢٤- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٢٠، حيث تكون R1 عبارة عن H أو غير موجودة.

٢٥- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٢٣، حيث تكون صيغته البنائية هي الصيغة IIa:



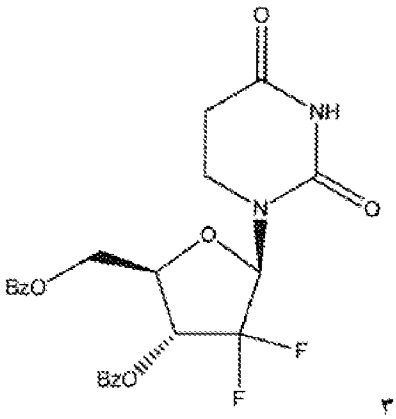
IIa.

٢٦- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٢٣، حيث تكون صيغته البنائية هي الصيغة IIIa:



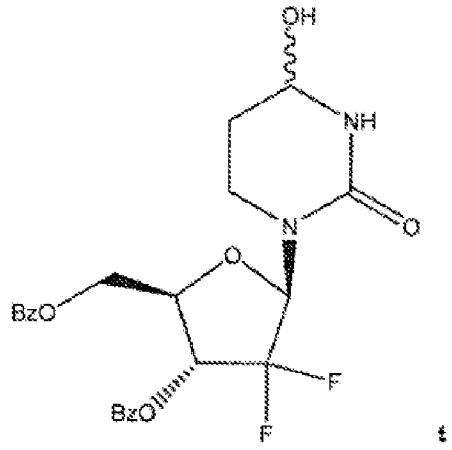
IIIa.

٢٧- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٢٥، حيث يكون المركب هو المركب ٣:



٣

٢٨ – المركب وفقاً لعنصر الحماية ٢٦، حيث يكون المركب هو المركب ٤:



٤

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية

صادرة عن
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي
ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية
بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa