



[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ١٦٥٨

[45] تاريخ المنح: ١٤٢٨/٠١/٠١ هـ

الموافق: ٢٠٠٧/٠١/٢٠ م

[12] براءة اختراع

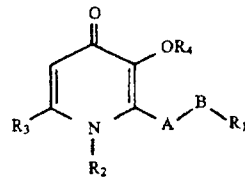
[51] التصنيف الدولي^٧ : Int. Cl.⁷:A61K 31/44 [56] المراجع: طلب اوروبي ٣٣٥٧٤٥ ١٩٨٩/١٠/٠٤ م طلب اوروبي ٤٩٤٧٥٤ ١٩٩٢/٠٧/١٥ م اسم الفاحص: محمد بن ناصر الذروي	[72] اسم المخترع: بول زيندين [73] مالك البراءة : نوفارتيس ايه جي عنوانه: شوارز والدالي ٢١٥ ، بازل ٤٠٥٨ ، سويسرا [74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار [21] رقم الطلب: ٩٦١٧٠٣٩٩ [22] تاريخ الإيداع : ١٤١٧/٠٦/١٨ هـ الموافق : ١٩٩٦/١٠/٣٠ م
--	--

[54] اسم الاختراع: مركبات جديدة من هيدروكسي

بيريدينونات hydroxypyridinones

[57] الملخص: يتعلق هذا الاختراع بمركبات من 3-

hydroxypyridin-4-ones وفقاً للصيغة I



(I)

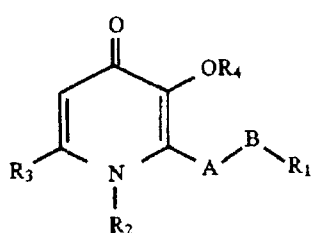
حيث أن R_1 - R_4 و A و B تكون وفقاً لما تم تعريفهما في وصف الاختراع الحالي وتتميز المركبات بخواص صيدلانية قيمة وتعد فعالة ، على وجه الخصوص ، باعتبارها ماسكات الحديد من الممكن استخدامها لعلاج زيادة مقدار الحديد في الأجسام ذات درجة الحرارة المرتفعة الثابتة نسبياً .

مركبات جديدة من هيدروكسي hydroxy بيريدينونات hydroxypyridinones

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق هذا الاختراع بالحالي بمركبات الصيغة I



(I)

حيث أن R₁ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو هالوجين halogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو الكيل منخفض lower alkyl غير مستبدل أو الكوكسي منخفض lower alkoxy مستبدل أو غير مستبدل أو غير مستبدل أو الكوكسي كربونيل منخفض lower alkoxy carbonyl مستبدل أو الكيل أميني منخفض lower alkyl amino مستبدل أو الكيل أميني منخفض lower alkyl amino - ثنائي - الكيل أميني منخفض di-lower alkyl amino كربونيل أميني aminocarbonyl أو -N كربونيل الكيل أميني منخفض N-lower alkylaminocarbonyl مستبدل أو غير مستبدل ، أو N, N - ثنائي - كربونيل أميني N, N-di-lower alkylaminocarbonyl منخفض ، أو الكيل سلفونيل منخفض lower alkylsulfonyl أو أميني سلفونيل aminosulfonyl أو سيانو cyano أو هيدروكسي hydroxy أو نيترو nitro أو رباعي زولييل tetrazolyl أو الكيلين ديوكسي منخفض lower alkylenedioxy الذي يكون من المجموعة (ب) نظام حلقي غير متجانس يحتوي على أكسجين oxygen .

R₂ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل أو هيدروكسي الكيلين lower alkylenehydroxy مستبدل أو غير مستبدل أو الكيلين منخفض lower

alkylene - الكوكسي منخفض lower alkoxy مستبدل أو غير مستبدل أو كربوكسي الكيلين
 منخفض lower alkylencarboxy أو كربونيل الكيلين منخفض lower alkylencarbonyl -
 الكوكسي منخفض lower alkoxy أو الكيلين أمين منخفض lower alkyleneamine مستبدل أو
 غير مستبدل أو -N الكانويل منخفض N-lower alkanoyl - الكيلين أمين منخفض lower
 alkyleneamine مستبدل أو غير مستبدل أو الكانويل وكسي منخفض lower alkanoyloxy -
 الكيلين منخفض lower alkylene أو فورميل formyl - الكين منخفض formyl-lower alkylene
 أو R₂ مع A والذرات المرتبطة بها تكون حلقة غير متجانسة تحتوي على أكسجين oxygen
 مستبدلة أو غير مستبدلة ، أو R₂ مع R₃ والذرات المرتبطة بها تكون حلقة غير متجانسة تحتوي
 على أكسجين oxygen مستبدلة أو غير مستبدلة .

R₃ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل أو
 كربوكسيل carboxyl أو الكانويل وكسي منخفض lower alkanoyloxy الكيلين منخفض lower
 alkylene مستبدل أو غير مستبدل أو كربونيل carbonyl أميني aminocarbonyl أو -N
 كربونيل الكيل أميني منخفض N-lower alkylaminocarbonyl مستبدل أو غير مستبدل أو N,
 -N ثنائي - كربونيل الكيل أميني منخفض N,N-di-lower alkylaminocarbonyl أو R₃ مع R₂
 والذرات المرتبطة بها تكون حلقة غير متجانسة تحتوي على أكسجين oxygen مستبدلة أو غير
 مستبدلة .

R₄ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكانويل منخفض lower alkanoyl أو الكوكسي
 كربونيل منخفض lower alkoxycarbonyl أو أساس يمكن نزعها تحت ظروف فسيولوجية .

A عبارة عن مثيلين methylene مستبدل أو غير مستبدل أو كربونيل carbonyl carbonyl أو
 A مع R₂ والذرات المرتبطة بها تكون حلقة غير متجانسة تحتوي على أكسجين oxygen
 مستبدلة أو غير مستبدلة ، B عبارة عن أحادي أريل مستبدل أو غير مستبدل أو متعدد - أريل

aryl مستبدل أو غير مستبدل أو أحادي - أريل mono-aryl غير متجانس مستبدل أو غير مستبدل أو متعدد - أريل aryl غير متجانس مستبدل أو غير مستبدل .

وصف عام للاختراع

ويتعلق الاختراع باستريوايسومرات stereoisomers أو توتومرات tautomers وأملاح منها ، وبصفة خاصة أملاح مقبولة صيدلياً منها ، ويتعلق بعمليات لتحضير هذا المركب وبتركيبات صيدلية تشتمل على هذه المركبات ، وباستخدام هذه المركبات في علاج جسم الإنسان أو جسم الحيوان أو في تحضير تركيبات صيدلية .

يفضل في ضوء التطبيق الحالي أن يكون للمصطلحات العامة المستخدمة سابقاً وفيما بعد التعريفات الآتية :

١٠ هالوجين halogen على سبيل المثال يكون كلورو chlorine أو بروم bromine أو فلور fluorine ولكن يمكن أيضاً أن يكون يود iodine .

تشير السابقة "منخفض lower" إلى أساس له/ ويحتوي على ٧ ذرات كربون ويكون بصفة خاصة له/ ويحتوي على ٤ ذرات كربون .

١٥ يكون لالكيل alkylene سلسلة مستقيمة أو متفرعة ، ويمكن أن تكون غير مستبدلة أو مستبدلة ، على سبيل المثال بهالوجين halogen أو هيدروكسي hydroxy أو ثلاثي فلور fluorine و المثل ، وذلك سواء كانت وحدها مثل الكيل منخفض lower alkyl ، أو إذا كانت مكونات لمجموعة أخرى مثل الكوكسي منخفض lower alkoxy أو الكيل منخفض lower alkyl أو كربونيل الكيل أميني منخفض lower alkylamino carbonyl أو هيدروكسي الكيلين lower hydroxyalkylene منخفض lower alkylene ، ويفضل أن تكون هيدروكسي hydroxy غير مستبدل أو مستبدل .

يمكن أن يكون المثلين methylene غير مستبدل أو مستبدل ، على سبيل المثال بالكيل منخفض lower alkyl أو هالوجين halogen أو هيدروكسي hydroxy ، ويفضل أن يكون غير مستبدل أو مستبدل بهيدروكسي hydroxy .

يكون الألكيل المنخفض Lower alkyl على سبيل المثال :

n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, n-hexyl
or n-heptyl

، ويفضل أن يكون methyl, ethyl and n-propyl.

يكون Lower alkoxy على سبيل المثال ، n-propoxy أو isopropoxy أو n-butoxy أو ، isobutoxy أو sec-butoxy، tert-butoxy -sec أو n-amyloxy -n أو soamyloxy . ويفضل أن يكون Lower methoxy and ethoxy . ١٠

يكون الألكوكسي المنخفض Lower alkoxy على سبيل المثال الكيل منخفض lower alkyl (O) C-O- ، على سبيل المثال :

n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-amyloxy, isoamyloxy, preferably methoxy and ethoxy. Lower alkoxycarbonyl is, for example, lower alkyl--O--C(O)--, for example n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl, se-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, preferably methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl. ١٥

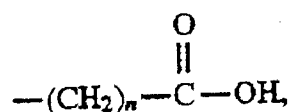
يكون الألكيل أميني المنخفض Lower alkylamino على سبيل المثال :

n-propylamino, n-butylamino, iso-propylamino, iso-butylamino . ويفضل أن يكون .methylamino and ethylamino

يكون ثنائي - الكيل أميني منخفض di-lower alkylamino على سبيل المثال :

dimethylamino, diethylamino, di-n-propylamino, n-butylamino, di-n-butylamino, n-propyl-n-butylamino, preferably dimethylamino, diethylamino and methylethylamino. °

تشير أميني كربونيل Aminocarbonyl إلى أساس الكربامويل carbamoyl .



تكون N- كربونيل الكيل الأميني المنخفض N-Lower alkylaminocarbonyl على سبيل المثال :

N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N-n-propylcarbamoyl, N-isopropylcarbamoyl, preferably N-methylcarbamoyl and N-ethylcarbamoyl. ١٠

N,N-Di-lower alkylaminocarbonyl المنخفض ثنائي- كربونيل الكيل الأميني N, N تكون على سبيل المثال :

N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-methyl-N-ethylcarbamoyl, N,N-di-n-propylcarbamoyl, N-methyl-N-isopropylcarbamoyl, preferably N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl and N-methyl-N-ethyl-carbamoyl. ١٥

يكون الالكيلين المنخفض Lower alkylene سواء بنفرده أو كأحد مكونات مجموعات أخرى مثل:

lower alkylenedioxy, lower alkylenehydroxy, lower alkyleneamine, lower alkylencarboxy, lower alkanoyloxy-lower alkylene

يكون المجموعة $(CH_2)_n$ - حيث تكون n - عبارة عن رقم طبيعي من ١ إلى ٧ ضمناً ،
ويفضل أن يكون من ١ إلى ٤ ضمناً وعلى سبيل المثال :

methylene, 1,2-ethylene, 1,3-propylene or 1,4-butylene.

تكون الألكيلين ديوكسي Lower alkylenedioxy هو المجموعة $-O(CH_2)_n-O$ - حيث تكون n
٥ عبارة عن رقم طبيعي من ١ إلى ٧ ضمناً وتكون على سبيل المثال :

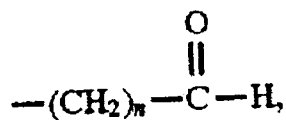
methylenedioxy, 1,2-ethylenedioxy, 1,3-n-propylenedioxy, preferably methylenedioxy
and 1,2-ethylenedioxy.

تكون الألكيلين هيدروكسي المنخفض Lower alkylenehydroxy هي المجموعة $(CH_2)_n-OH$ -
حيث تكون n عبارة عن رقم طبيعي من ١ إلى ٧ ضمناً ، ويفضل أن يكون من ١ إلى ٤ ضمناً
١٠ ويكون على سبيل المثال مثيلين هيدروكسي methylenehydroxy أو اثيلين هيدروكسي
ethylenehydroxy أو بروبيلين هيدروكسي propylenehydroxy ولكن بصفة خاصة يكون اثيلين
هيدروكسي ethylenehydroxy وبروبيلين هيدروكسي propylenehydroxy .

تكون الكيلين منخفض lower alkylene - الكوكسي منخفض lower alkoxy هي الكيلين
هيدروكسي منخفض lower alkylenehydroxy مؤسّر esterified بالكيل منخفض lower alkyl
١٥ ، على سبيل المثال :

methoxymethylene, methoxyethylene, ethoxymethylene, ethoxyethylene
الكانويل وكسي المنخفض lower alkanoyloxy - الكيلين منخفض lower alkylene عبارة عن
الكيلين هيدروكسي منخفض lower alkylenehydroxy مؤسّر esterified بالكانويل منخفض
lower alkanoyl ، على سبيل المثال اسيتوكسي اثيلين acetoxyethylene أو اسيتوكسي
٢٠ بروبيلين acetoxypylene ويفضل أن يكون اسيتوكسي اثيلين acetoxyethylene.

يعتبر الكيلين كربوكسي المنخفض Lower alkylencarboxy هو المجموعة



حيث n عبارة عن رقم طبيعي من ١ إلى ٧ ضمناً ، ويفضل أن يكون من ١ إلى ٤ ضمناً ، ويكون على سبيل المثال مثيلين كربوكسي methylenecarboxy أو اثيلين كربوكسي ethylenecarboxy أو بروبيلين كربوكسي propylenecarboxy أو بيوتيلين كربوكسي butylenecarboxy ، وبصفة خاصة يكون مثيلين كربوكسي methylenecarboxy أو اثيلين كربوكسي ethylenecarboxy أو بروبيلين كربوكسي propylenecarboxy ، بينما يكون الكيلين كربونيل منخفض lower alkylencarbonyl - الكوكسي منخفض lower alkoxy عبارة عن الكيلين كربوكسي alkylencarboxy مؤسّر esterified بالكيل منخفض lower alkyl ، على سبيل المثال : ١٠

ethylenecarboxylic acid methyl ester, ethylenecarboxylic acid ethyl ester,
propylenecarboxylic acid methyl ester, propylenecarboxylic acid ethyl ester,
butylenecarboxylic acid methyl ester or butylenecarboxylic acid ethyl ester, especially
ethylenecarboxylic acid ethyl ester, propylenecarboxylic acid ethyl ester or
butylenecarboxylic acid ethyl ester. ١٥

تعتبر الكيلين أمين المنخفض Lower alkyleneamine هي المجموعة $(CH_2)_n - NH_2$ - حيث تكون n عبارة عن رقم طبيعي من ١ إلى ٧ ضمناً ، ويفضل أن يكون من ١ إلى ٤ ضمناً ، وتكون على سبيل المثال:

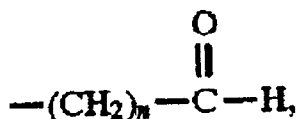
methylethylamine أو ethylethylamine أو propylethylamine أو butylethylamine ، ولكن يمكن أن تكون أسس أيضا حيث يتم استبدال واحد أو اثنين من hydrogens عند nitrogen بالكيل منخفض lower alkyl ويفضل :

N-methyl-lower alkylethylamine, N,N-dimethyl-lower alkylethylamine, N-ethyl-lower alkylethylamine, N,N-di-lower alkylethylamine or N-methyl-N-ethyl-lower alkylethylamine. ٥

يتم في الأساس N-lower alkylamine - lower alkylamine ، استبدال أحد هيدروجينات hydrogens الألكيل أمين المنخفض lower alkylamine المربوطة بالنيتروجين nitrogen .
بأساس الكانويل منخفض lower alkylamine ، على سبيل المثال أسيتاميدو أثيلين acetamidoethylene أو أسيتاميدو بروبيلين acetamidopropylene وبصفة خاصة أسيتاميدو أثيلين acetamidoethylene . ١٠

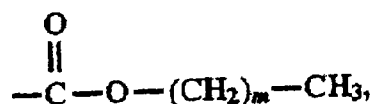
يكون الكانويل منخفض lower alkylamine ، على سبيل المثال استيل acetyl أو بروبانويل propanoyl أو بيوتانويل butanoyl ولكن يكون فورميل formyl أيضاً .

تكون Formyl-lower alkylene هي المجموعة



١٥ حيث n عبارة عن رقم طبيعي من ١ إلى ٧ ضمناً ، ويفضل أن يكون من ١ إلى ٤ ضمناً ، ويكون على سبيل المثال ethylethylamine أو propylethylamine أو butylethylamine وبصفة خاصة أثيلين الدهيد ethylethylamine .

تكون Lower alkoxy carbonyl هي المجموعة



حيث تكون m رقم طبيعي من ٠ إلى ٦ ضمناً ، ويفضل أن يكون من ٠ إلى ٣ ضمناً ، وبصفة خاصة يكون methyloxycarbonyl .

وتكون الحلقات الحلقية الغير متجانسة التي تحتوي على أكسجين oxygen عبارة عن حلقات مشبعة أو غير مشبعة لها من ٥ وحتى / وتحتوي على سبعة عناصر حلقية يكون واحد منها على الأقل أكسجين oxygen ، ويمكن أن يوجد فيها واحد أو أكثر من الذرات الغير متجانسة زائدة على سبيل المثال، nitrogen ، ويمكن أيضاً على سبيل المثال أن يتم أكسدة oxazole أو dioxane أو oxazine واختيارياً واحدة أو أكثر من ذرات الكربون الحلقية ، ويتم الأكسدة إلى carbonyl وتكون على سبيل المثال في dioxanone أو oxazolone أو oxazinone ويمكن أن تكون مستبدلة أو غير مستبدلة ، وبصفة خاصة مستبدلة أو غير مستبدلة lower alkyl أو lower hydroxy. أو alkoxy .

يكون Aryl على سبيل المثال phenyl أو naphthyl والذي يكون مستبدل أو غير مستبدل ، ويفضل أن يكون Aryl فينيل phenyl غير مستبدل أو مستبدل بواحد أو أكثر ، وبصفة خاصة واحد أو اثنين بدائل على سبيل المثال lower alkyl أو lower alkoxy أو hydroxyl أو nitro أو amino أو halogen أو trifluoromethyl أو carboxy أو amino أو cyano ، ويكون Aryl بصفة خاصة فينيل phenyl غير مستبدل أو نفثيل غير مستبدل أو فينيل phenyl يتم استبداله بالكيل منخفض lower alkyl أو الكوكسي منخفض lower alkoxy أو هيدروكسي hydroxy أو هالوجين halogen أو بثلاثي فلور مثيل trifluoromethyl .

يكون الاريل aryl الغير متجانس Heteroaryl عبارة عن أساس أروماتي له من ٣ وحتى / ذرات حلقية ، وبصفة خاصة تكون من ٥ حتى / وتحتوي على ٧ ذرات حلقية ، حيث تكون

واحدة على الأقل من الذرات الحلقية ذرة غير متجانسة ، على سبيل المثال بيروليل pyrrolyl أو فيورانيل furanyl أو ثيوفينيل thiophenyl .

أو بيريديل pyridyl أو بيرانيل pyranyl أو بيريميدينيل pyrimidinyl ، والأفضل أن يكون اذا اريل غير متجانس azaheteroaryl وتكون على الأقل واحدة من الذرات الحلقية ذرة نيتروجين nitrogen ويمكن أن تحتوي اذا اريل غير متجانس azaheteroaryl على ذرات حلقية غير متجانسة أكثر ، على سبيل المثال نيتروجين nitrogen أو أكسجين oxygen أو كبريت sulfur وتكون على سبيل المثال بيروليل pyrrolyl أو بيريديل pyridyl أو بيريميدينيل pyrimidinyl أو بيرازينيل pyrazinyl .

يمكن أن يكون الاريل aryl الغير متجانس Heteroaryl مستبدل أو غير مستبدل ، والأفضلية تكون للاريل الغير متجانس الغير مستبدل أو المستبدل بواحد أو أكثر وبصفة خاصة واحد أو اثنين من البدائل ، على سبيل المثال الكيل منخفض lower alkyl أو هالوجين halogen أو ثلاثي فلور مثيل trifluoromethyl ، ويكون الاريل aryl الغير متجانس Heteroaryl بصفة خاصة بيريديل pyridyl غير مستبدل .

يمكن أن تترايط الأسس مثل بيروليل pyrrolyl وبيريميدينيل pyrimidinyl و بيرازينيل pyrazinyl عن طريق ذرة نيتروجين nitrogen حلقية أو ذرة كربون حلقية ، ويفضل أن تترايط الأسس مثل بيريديل pyridyl أو بيريميدينيل pyrimidinyl عن طريق ذرة كربون .

تكون أملاح مركبات الصيغة I بصفة خاصة أملاح مقبولة صيدلياً ، وبصفة خاصة أملاح لها قواعد مثل فلز قلوي مناظر أو أملاح فلز أرضي قلوي ، على سبيل المثال أملاح صوديوم sodium أو بوتاسيوم potassium أو ماغنسيوم magnesium أو أملاح فلز انتقال مقبولة صيدلياً مثل : أملاح زنك zinc و نحاس copper أو أملاح salts مع نشادر ammonia ammonia أو امينات عضوية organic amines مثل :

cyclic amines, mono-, di- or tri-lower alkylamines, hydroxy-lower alkylamines, for example mono-, di- or tri-hydroxy-lower alkylamines, hydroxy-lower alkyl-lower alkylamines or polyhydroxy-lower alkylamines

وتكون الامينات الحلقية Cyclic amines على سبيل المثال مورفولين morpholine أو ثيومورفولين thiomorpholine أو بيريدين piperidine أو بيروليدين pyrrolidine .

تكون أحادي - الكيل امينات منخفض mono-lower alkylamines المناسب على سبيل المثال اثيل - وثلاثي - بيروئيل - امين ethyl- and tert-butyl-amine ، وثنائي - الكيل امينات منخفض di-lower alkylamines المناسب على سبيل المثال ثنائي اثيل - وثنائي ايسوبروبيل - امين diethyl- and diisopropyl-amine ، وثلاثي - الكيل امينات منخفض tri-lower alkylamines مناسب على سبيل المثال ثلاثي مثيل - وثلاثي اثيل - امين trimethyl- and triethyl-amine .

تكون هيدروكسي- الكيل امينات منخفض hydroxy-lower alkylamines المناسب على سبيل المثال أحادي - أو ثنائي - أو ثلاثي - إيثانول امين ethanolamine mono-, di- and tri- ، وتكون هيدروكسي- الكيل منخفض - الكيل منخفض - امينات hydroxy- lower alkyl-lower alkyl-amines ، المناسب على سبيل المثال

N,N-dimethylamino- و N,N-diethylamino-ethanol ، ويوجد مناسب متعدد الهيدروكسي- الكيل امين منخفض polyhydroxy-lower alkylamine ، على سبيل المثال جلوكوز امين glucosamine .

وفي حالات أخرى يمكن أيضاً أن يتم تكوين أملاح حمض إضافية ، على سبيل المثال بواسطة أحماض غير عضوية قوية مثل أحماض معدنية على سبيل المثال حمض الكبريتيك sulfuric acid أو حمض الفوسفوريك phosphoric acid أو حمض الهيدروليك hydrohalic acid أو بواسطة أحماض كربوكسيلية عضوية organic carboxylic acids قوية مثل أحماض الكان

الكربوكسيليك المنخفض lower alkanecarboxylic acids ، على سبيل المثال حمض الاسيتيك acetic acid أو أحماض ثنائي الكربوكسيليك dicarboxylic acids المشبعة أو غير المشبعة ، على سبيل المثال حمض المانويك malonic أو حمض الماليك maleic أو حمض الفيوماريك fumaric أو أحماض هيدروكسي الكربوكسيليك hydroxycarboxylic acids ، على سبيل المثال حمض الطرطريك tartaric أو حمض الستريك citric acid ، أو بواسطة أحماض سلفونية sulfonic acids مثل أحماض الكان السلفونيك المنخفض alkanesulfonic acids أو أحماض بنزين السلفونيك benzenesulfonic acids الغير مستبدلة أو المستبدلة ، على سبيل المثال ميثان methane - أو P- تولوين - حمض سلفونيك p-toluene-sulfonic acid .

يمكن أيضاً أن توجد مركبات الصيغة التي بها مجموعة حمضية ، على سبيل المثال كربوكسي ومجموعة قاعدية على سبيل المثال أميني amino ، في صورة أملاح داخلية أي شكل أيوني هجين أو جزء واحد من الجزء يمكن أن يكون في صورة ملح داخلي وجزء آخر في صورة ملح عادي.

وتكون الأملاح الغير مناسبة للتطبيقات الصيدلانية مشتملة أيضاً وذلك لأنه يمكن استخدامها على سبيل المثال في عزل و/أو تنقية المركبات الحرة ١ والأملاح المقبولة صيدلياً منها .

١٥ يكون لمركبات الصيغة I خواص عقاقيرية مفيدة وبصفة خاصة الربط الواضح للأيونات الفلزية metal ions ثلاثية التكافؤ ، وبصفة خاصة أيونات الحديد (iron A. E. Martell and R. J. Motekaitis "تحديد واستعمال ثوابت الاستقرار" الناشر VCH. نيويورك ، ١٩٩٢) .

يمكن القيام بتجربة على سبيل المثال في نموذج الحيوان باستخدام أنبوبة الحوصلة المرارية ، فإن الفئران الغير محملة بحمل زائد من الحديد (R. J. Bergeron ، وآخرون ، J. Med ، كيمياء طبية ٣٤ ، ٢٠٧٨ - ٢٠٧٢ (١٩٩١) ، G. F. Smith, W. H. McCurdy و H. Diehl ، ٢٠ Analyst ٧٧ ، ٤٢٢ - ٤١٨ (١٩٥٢)) ، أو القروود محملة بحمل زائد من الحديد (iron R. J.)

Bergeron ، وآخرون ، دم ، ٨١ ، ٢١٧٣ - ٢١٦٦ (٩٩٣) ، بجرعات من ٥٠ ميكرومول/كجم تقريباً ، يكون لها القدرة من بين أشياء أخرى على منع تراكم الصبغات المحتوية على حديد ironوحيث يوجد تراكمات حديد في الكائن الحي تتسبب في إخراج الحديد iron .

تؤدي الأمراض المختلفة التي تصيب الحيوانات ذات الدم الحار خاصة الإنسان إلى مزيد من أيونات الحديد (III) في الدم ، وتؤدي إلى تراكم الصبغات المحتوية على حديد في النسيج ، على سبيل المثال ، في حالة الاصطبغ الدموي والحداد وتليف الكبد والتسمم بمركبات الحديد iron .

توجد أمراض أخرى وحالات مرضية أخرى تصيب جسم الإنسان (وأجسام الحيوانات ذات الدم الحار الأخرى) وهي مرتبطة بتحميل الكائن الحي بحمل زائد من أيونات الحديد (III) ، وهذه الأمراض على سبيل المثال هي فقر الدم البحرى وفقر الدم المنجلي وفقر الدم الناشئ عن عدم استخدام الحديد وفقر الدم اللانموي ، والأشكال الأخرى من فقر الدم التي تكون مشتملة على حداد دموي (أي زيادة عامة أو موضعية في مخزون الحديد iron reserves في النسيج الغير تالف في الجسم undamaged body tissue) ، ويشتمل النوع على حالات مرضية pathological تنشأ في المرضى بعد إعطائهم نقل دم عدة مرات أو بعد العلاجات المتكررة بالغسيل الكلوي dialysis حيث تكون وظيفة الكلى kidney function متوقفة أو مختلة .

١٥ توجد أهمية لانقاص تركيز الحديد (III) في علاج الأمراض التي تنشأ بسبب الكائنات الحية المجهرية microorganisms والطفليات parasites التي تعتمد في حياتها على الحديد (III) ، وعلاج هذه الأمراض له أهمية قصوى ليست فقط في الطب البشري ، الملاريا malaria مثلاً ، ولكن أيضاً في الطب البيطري . يمكن أيضاً استخدام التركيبات التي يتم تكوينها مع الفلزات ثلاثية التكافؤ trivalent metals الأخرى وذلك لتساعد على إخراجها من الكائن الحي ، على سبيل المثال لتساعد في نزع الألومنيوم aluminium في حالة الغسيل لاعتلال الدماغ dialysis ٢٠ encephalopathy ، ولين العظام osteomalacia وفي مرض الزهايمر Alzheimer's .

تم بالفعل التعرف على :

Desferrioxamine B (H. Bickel, H. Keberle and E. Vischer, Helv. Chim. Acta 46, 1385-1389 [1963])

- ويتم استخدامه علاجياً لمثل هذه الأغراض لمدة طويلة ، وعلى ذلك يوجد عيب في هذا التركيب وهو أنه في حالة إعطائه عن طريق الفم يكون نشاط الديسفيريوكسامين وأملاحه ضعيف وغير كاف ، ويلزم توفير تركيب للإعطاء بالحقن في جميع التطبيقات المحتملة التي تم ذكرها ، على سبيل المثال ، توجد طريقة فعالة بصفة خاصة وهي إعطاء المكونات الفعالة بواسطة الترسيب البطيء (٨ إلى ١٢ ساعة) تحت الجلد ، وهذه الطريقة تتطلب استخدام جهاز ميكانيكي محمول ، وذلك مثل حقنة ترسيب تعمل بالكهرباء ، وبغض النظر عن أن هذه الطريقة غير ملائمة فإنها هذه المحاليل لها عيب وهو أنها تتطلب مستويات عالية من العلاج مما يحد من استخدامها بدرجة كبير ، وبصفة خاصة يجعل من المستحيل إجراء العلاج الشامل لفقر الدم البحري في دول حوض البحر الأبيض المتوسط والشرق الأوسط والهند وجنوب شرق آسيا ، وكذلك علاج الملاريا في جميع أنحاء العالم ، وفقر الدم المنجلي في الدول الأفريقية ، وتمثل هذه الأمراض المنتشرة مشكلة خطيرة مستمرة لخبراء الصحة في تلك الدول وتجعل مهمة البحث عن علاج أبسط وأرخص ويفضل أن يكون فعال عن طريق الفم ، هي أهم مهمة في هذا المجال . تم عن طريق GB 2118176 معروفة أن الجرعات الفمية لـ 1,2-dimethyl-3-hydroxy-pyrid-4-one ومشتقات الألكيل alkyl من ذلك لها القدرة على إنقاص الحديد الزائد في النسيج ، وعلى هذا توجد دلالات واضحة أن على سبيل المثال المركب السابق والذي يعرف أيضاً بالاسم deferriprone له درجة سمية ذات مغزى وبذلك يمكن أن يؤدي إلى أضرار جانبية خطيرة ، وعلاوة على ذلك فإنه عند تعاطي هذه المركبات فإنها لها القدرة على اختراق حاجز الدم/ المخ والتسبب في أضرار جانبية غير مرغوبة في المخ ، وبالمقارنة بالمركبات المعروفة نجد أن

المركبات الجديدة للاختراع الحالي أثبت أنها ليست فقط أكثر كفاءة إذا أعطيت عن طريق الفم ولكن أيضاً يمكن تحملها جداً .

يوفر الاختراع الحالي بذلك مركبات الصيغة I والتي يمكن تمييزها بكفائتها الواضحة في حالة تعاطيها عن طريق الفم وكذلك بالقدرة على تحملها حتى في حالة الجرعات الكبيرة .

٥ يتعلق الاختراع بصفة خاصة بمركبات الصيغة I حيث تكون :

R₁ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو هالوجين halogen أو الكيل منخفض lower alkyl أو مستبدل أو غير مستبدل أو الكوكسي كربونيل منخفض lower alkoxy carbonyl أو أميني amino أو الكيل أميني منخفض lower alkylamino أو ثنائي - الكيل أميني منخفض di-lower alkylamino أو أميني كربونيل aminocarbonyl carbonyl أو N- كربونيل الكيل أميني منخفض N-lower alkylaminocarbonyl مستبدل أو غير مستبدل أو N, N- ثنائي - كربونيل الكيل أميني منخفض N,N-di-lower alkylaminocarbonyl أو كربوكسيل carboxyl أو سيانو cyano أو هيدروكسي hydroxy أو نيترو nitro أو الكيلين ديوكسي منخفض lower alkylenedioxy والذي يكون مع المجموعة ب نظام حلقة غير متجانس يحتوي على أكسجين oxygen .

١٥ R₂ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل أو الكيلين هيدروكسي منخفض lower alkylenehydroxy أو الكيل منخفض lower alkyl - الكوكسي منخفض lower alkoxy مستبدل أو غير مستبدل أو الكيلين كربوكسي منخفض alkylencarboxy أو الكيلين كربونيل منخفض lower alkylencarbonyl - الكوكسي منخفض lower alkoxy أو الكيلين أمين منخفض lower alkyleneamine أو غير مستبدل أو N- الكانويل منخفض N-lower alkanoyl - الكيلين أمين منخفض lower alkyleneamine ٢٠ مستبدل أو غير مستبدل أو تكون R₂ مع A والذرات المرتبطة بها حلقة حلقية غير متجانسة

تحتوي على أكسجين oxygen مستبدلة أو غير مستبدلة أو تكون R₂ مع R₃ والذرات المرتبطة بها حلقة حلقية غير متجانسة تحتوي على أكسجين oxygen مستبدلة أو غير مستبدلة .

R₃ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل أو كربوكسيل carboxyl أو الكانويل وكسي منخفض lower alkanoyloxy - الكيلين منخفض lower alkylene مستبدل أو غير مستبدل أو كربونيل الكيلين أميني منخفض lower alkyleneaminocarbonyl مستبدل أو غير مستبدل ، أو R₃ مع R₂ والذرات المرتبطة بها تكون حلقة حلقية غير متجانسة تحتوي على أكسجين oxygen مستبدلة أو غير مستبدلة .

R₄ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكانويل منخفض lower alkanoyl أو الكوكسي كربونيل منخفض lower alkoxycarbonyl أو أساس يمكن أن يتم نزعها تحت ظروف فسيولوجية. ١٠

A عبارة عن مثيلين methylene مستبدل أو غير مستبدل أو كربونيل carbonyl مع R₂ والذرات المرتبطة بها تكون حلقة حلقية غير متجانسة تحتوي على أكسجين oxygen مستبدلة أو غير مستبدلة .

B عبارة عن أحادي - أو متعدد mono- or poly - اريل aryl مستبدل أو غير مستبدل أو أحادي - أو متعدد mono- or poly - اريل aryl غير متجانس مستبدل أو غير مستبدل ويتعلق الاختراع بالاستريو إيسومرات stereoisomers والتوتومرات tautomers والأملاح المقبولة صيدلياً منها . ١٥

يتعلق الاختراع بصفة خاصة بمركبات الصيغة I حيث أن R₁ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو هالوجين halogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل أو الكوكسي منخفض lower alkoxy مستبدل أو غير مستبدل أو سيانو cyano أو هيدروكسي hydroxy أو نيترو nitro . ٢٠

R₂ عبارة عن الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل أو الكيلين هيدروكسي منخفض lower alkylenehydroxy مستبدل أو غير مستبدل أو الكيلين أمين منخفض lower alkyleneamine ، أو R₂ مع A تكون حلقة حلقية متجانسة مشبعة غير مستبدلة تحتوي على أكسجين oxygen .

٥ R₃ عبارة عن هيدروجين hydrogen .

R₄ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكانويل منخفض lower alkanoyl أو الكوكسي كربونيل منخفض lower alkoxycarbonyl أو أساس يمكن أن يتم نزعته تحت ظروف فسيولوجية .

A عبارة عن مثيلين methylene مستبدل أو غير مستبدل أو كربونيل carbonyl أو A مع R₂ والذرات المرتبطة بها تكون حلقة حلقية غير متجانسة غير مستبدلة تحتوي على أكسجين oxygen . ١٠

B عبارة عن أحادي - اريل mono- aryl مستبدل أو غير مستبدل أو أحادي - اريل mono- aryl غير متجانس مستبدل أو غير مستبدل ، ويتعلق الاختراع بالاستريو ايسومرات stereoisomers والتوتومرات tautomers والأملاح المقبولة صيدلياً.

يتعلق الاختراع فوق كل ذلك بمركبات الصيغة I حيث أن

١٥ R₁ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو هالوجين halogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل .

R₂ عبارة عن الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل أو الكيلين هيدروكسي منخفض lower alkylenehydroxy مستبدل أو غير مستبدل أو R₂ مع A والذرات المرتبطة بها تكون حلقة حلقية غير متجانسة غير مستبدلة تحتوي على أكسجين oxygen .

R₃ و R₄ عبارة عن هيدروجين hydrogen .

A عبارة عن مثيلين methylene مستبدل أو غير مستبدل ، أو A مع R₂ والذرات المرتبطة بها تكون حلقة حلقية غير مستبدلة تحتوي على أكسجين oxygen .

B- عبارة عن أحادي - اريل mono- aryl مستبدل أو غير مستبدل أو أحادي اريل mono- aryl غير متجانس مستبدل أو غير مستبدل ، ويتعلق الاختراع بالـ stereoisomers و tautomers وأملح مقبولة صيدلياً منها .

يتعلق الاختراع بصفة خاصة بمركبات معينة تم وصفها في الأمثلة وبأملح منها .

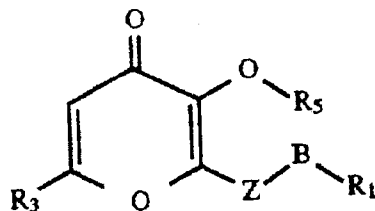
يتعلق الاختراع بصفة خاصة جداً بـ

3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one; 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-methyl-benzyl)-1H-pyridin-4-one; 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-4-fluorophenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one; 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-fluorobenzyl)-1H-pyridin-4-one; 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-4-chlorophenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one; 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-chlorobenzyl)-1H-pyridin-4-

١٥ أو stereoisomers أو tautomers أو ملح مقبول صيدلياً منها .

يمكن تحضير المركبات بطريقة معروفة بذاتها ، على سبيل المثال بتفاعل مركب الصيغة II .

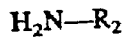
(II)



حيث أن R_1 و R_3 و B كما تم تعريفهم في الصيغة I .

Z عبارة عن مثيلين methylene غير مستبدل أو مستبدل (وتكون البدائل في حالة الضرورة في شكل محمي) ، أو كربونيل carbonyl .

R_5 لها نفس معنى R_4 كما تم تعريفها في الصيغة I أو تكون عند الضرورة مجموعة حامية مناسبة مع مركب الصيغة III .



(III)

حيث R_2 كما تم تعريفها في الصيغة I لتكوين مركب الصيغة IV

حيث R_1 و R_2 و R_3 و R_5 و B و Z كما تم تعريفهم في الصيغة (I) و (II) ، ويتم تحويل هذا المركب .

أ) عند الضرورة بالنزع التلقائي مجموعة الحماية R_5 ومجموعة الحماية يمكن أن تكون موجودة في الصيغة Z في مركب الصيغة (I) ، وحسب الرغبة تكون يف مركب مختلف للصيغة (I) ، و/أو حسب الرغبة ، تحويل الملح الناتج إلى المركب الحر أو إلى ماح مختلف . و/أو حسب الرغبة تحويل المركب الحر الناتج للصيغة (I) والذي له خواص تكوين الملح ، إلى ملح ، أو

ب) عند الضرورة بعد نزع مجموعة حماية R_5 أو مجموعة حماية يمكن أن تكون موجودة في المجموعة Z ، أولاً في شكل حامي مختلف لمركب الصيغة (I) ، وحسب الرغبة في شكل حامي لمركب مختلف للصيغة (I) ، ثم بنزع مجموعات الحماية المتبقية ، في مركب الصيغة (I) ، وحسب الرغبة ، في مركب مختلف للصيغة (I) ، و/أو حسب الرغبة تحويل ملح ناتج إلى المركب الحر أو إلى ملح مختلف . و/أو حسب الرغبة تحويل مركب حر ناتج للصيغة (I) له خواص تكوين ملح ، إلى ملح .

الوصف التفصيلي

يتم في الوصف التفصيلي الآتي للعملية تعريف كل من الرمز R_1 - R_5 و A و Z كما تم تعريفها للصيغة (I) و (II) إن لم يذكر غير ذلك .

تتطبق العملية على التفاعل المعروف بذاته لـ 3-hydroxypyran-4-ones مع نشادر ammonia

أو امينات ابتدائية primary amines .

يتم وصف مجموعة الحماية وإدخالها ونزعها ، على سبيل المثال في J. F. W. McOmie

"مجموعة الحماية في الكيمياء العضوية" وكان Plenum الصحفية ، لندن ، نيويورك ، ١٩٧٣ ،

وفي "Methoden der organischen Chemie" Houben-Weyl ، الطبعة الرابعة ، الجزء ١/١٥

Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart ١٩٧٤ وفي Theodora W. Greene "مجموعة الحماية في

التركيب العضوي" John Wiley & Sons ، نيويورك ١٩٨١ ، ومن خواص مجموعات الحماية

أنه يمكن نزعها بسهولة أي بدون حدوث تفاعلات ثانوية غير مرغوب فيها ، على سبيل المثال

بالانحلال الذوباني أو الانحلال أو التحلل بالضوء وأيضاً تحت ظروف فسيولوجية .

يمكن أن توجد مجموعات الهيدروكسي hydroxy ، على سبيل المثال في شكل استر ester قابل

للالنتشار بسهولة أو مجموعة أخرى يفضل أن تكون مجموعة مجموعة استر الكانويل lkanoyl

ester أو الكانويل alkanoyl أو الكيل حلقي غير متجانس cycloheteroalkyl أو الكيل حلقي غير

متجانس cycloheteroalkyl أو الـ aralkyl أو مجموعة اثير الكوكسي الكيل alkoxyalkyl

ether ، ولكن يمكن أيضاً أن تكون في شكل سيليل ester silyl أو مجموعة اثير سيليل

silyl ether ، وبصفة خاصة تكون في شكل استر ester أو رباعي هيدروبيرانيل

tetrahydropyranyl أو بنزيل benzyl أو ميثوكسي مثيل اثير methoxymethyl ether .

يحدث التفاعل بين بيراتون الصيغة (II) وامين الصيغة (III) بدون مذيب أو في مذيبات قطبية

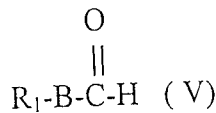
خاملة مناسبة ، وبصفة خاصة أحادي - أو متعدد - كحولات mono- or poly-hydric alcohols

alcohols مائية ، على سبيل المثال ، الكانولات alkanols منخفضة lower alkanols أو الكان بوليولات منخفضة lower alkanepolyols مثل الميثانول methanol methanol أو البروبانول propanol أو الايسوبرونول isopropanol أو الجليكول glycol أو البروبانديول propanediol أو بصفة خاصة إيثانول ethanol أو إيثيلين جليكول ethylene glycol أو ثنائي إيثيلين جليكول diethylene glycol ، وفي بعض الحالات تكون إضافة قاعدة مثل الأمين الثلاثي tertiary amine مفيدة .

يحدث التفاعل تحت درجة حرارة الغرفة أو تحت درجات حرارة مرتفعة ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى درجة حرارة ارتجائية لمزيج التفاعل كما يمكن أيضاً زيادة أو خفض درجة الحرارة أثناء فترة التفاعل .

١٠ تكون مواد بدء التفاعل للصيغة (II) جديدة ، ويتعلق الاختراع الحالي أيضاً بها ، ويمكن أن يتم تحضيرها وفقاً لعمليات معروفة بذاتها وذلك بتفاعل حمض بيروميكونيك pyromeconic acid [CAS-Registry No.: 496-63-9] أو مشتقات مناسبة مع الأريل aryl المناظر أو الدهيدات الأريل الغير متجانس heteroaryl aldehydes المناظرة ، وفي حالة الضرورة يلي ذلك إدخال مجموعات حماية مناسبة ، وإذا كانت الظروف مناسبة يتم ذلك بمزيد من الاشتقاق وفقاً لطرق معروفة بذاتها . ١٥

يتم على سبيل المثال الحصول على مركبات الصيغة (II) بتفاعل حمض البيروميكونيك pyromeconic acid في محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium الإيثانولي ethanolic sodium hydroxide بطريقة معروفة بذاتها ، مع الدهيد الصيغة (V) .



حيث R و B كما تم تعريفهما في الصيغة (I) . ثم حسب الرغبة يمكن إدخال مجموعات حماية مناسبة ، أي على سبيل المثال استرة etherifying وظيفية ٣- هيدروكسي 3-hydroxy بارالكيل

هاليد aralkyl halide بطريقة معروفة بذاتها ، وحماية وظيفة هيدروكسي hydroxy حلقي خارجي باثير الكيل حلقي غير متجانس cycloheteroalkyl .

يتم إجراء عملية نزع مجموعات الحماية التي لا تكون من مكونات المنتج النهائي المطلوب للصيغة (I) بطريقة معروفة بذاتها ، على سبيل المثال ، بواسطة الانحلال الذوباني ، وبصفة خاصة التحلل المائي أو التحلل الكحولي أو التحلل الحمضي ، أو بواسطة الاختزال ، وبصفة خاصة التحلل الهيدروجيني أو الاختزال الكيميائي ، وذلك خطوة بخطوة أو في نفس الوقت ، ويمكن أيضاً تحويل مركبات الصيغة (I) إلى مركبات مختلفة للصيغة (I) .

على سبيل المثال ، مركب الصيغة (I) حيث A عبارة عن هيدروكسي مثليدين hydroxymethylidene الذي يمكن أن تتم أكسدته إلى مركب الكربونيل carbonyl المناظر ، وينتج عن ذلك مركب الصيغة (I) حيث A عبارة عن كربونيل carbonyl ، ويتم على سبيل المثال تنفيذ التفاعل في مذيب خامل قطبي غير قطبي ، مثل هالو - الكان منخفض halo-lower alkane ، بإضافة ثنائي الكان سلفوكسيد bisalkanesulfoxide وتركيبية بيريدين pyridine SO₃ .

مركب الصيغة (I) حيث A عبارة عن هيدروكسي مثليدين hydroxymethylidene ، يمكن على سبيل المثال اختزاله أيضاً إلى الالكان alkane المناظر ، وينتج عن ذلك مركب الصيغة (I) حيث A عبارة عن مثيلين methylene ، ومن أجل هذا الهدف ، على سبيل المثال يتم أولاً تأسيس المركب ، ثم في وجود عامل حفاز مثل البالاديوم palladium يتم تفاعله مع هيدروجين hydrogen مركب الصيغة (I) حيث A عبارة عن هيدروكسي الكيلين hydroxyalkylene ، و A هيدروكسي مثليدين hydroxymethylidene ، يمكن أن يتفاعل بطريقة معروفة بذاتها ، على سبيل المثال ، في وجود حمض ، لتكوين اثير داخلي ، ونتيجة لذلك يقوم R₂ و A معاً ومع الذرات المرتبطة بهما بتكوين حلقة ازا غير متجانسة azaheterocycle تحتوي على أكسجين oxygen .

مركب الصيغة (I) حيث تكون R_2 عبارة عن هيدروكسي الكيلين hydroxyalkylene ، و R_3 كربوكسي carboxy ، يمكن أن يتفاعل بطريقة معروفة بذاتها ، على سبيل المثال ، في وجود حمض لتكوين استر ester داخلي ، ونتيجة لذلك يقوم R_2 و R_3 معاً ومع الذرات المرتبطة بهما بتكوين حلقة ازا غير متجانسة azaheterocycle تحتوي على أكسجين oxygen .

٥. مركب الصيغة (I) حيث تكون R_2 عبارة عن الكيلين كربوكسي alkylencarboxy منخفض و A هيدروكسي مثليدين hydroxymethylidene ، يمكن أن يتفاعل بطريقة معروفة بذاتها ، على سبيل المثال في وجود حمض لتكوين استر ester داخلي ، ونتيجة لذلك يقوم R_2 و A معاً ومع الذرات المرتبطة بهما بتكوين حلقة ازا غير متجانسة azaheterocycle تحتوي على أكسجين oxygen .

١٠. إذا كانت مركبات الصيغة (I) أو أي من الوسائط تحتوي على مجموعات متفاعلة متداخلة مثل مجموعة الكربوكسي أو مجموعة الهيدروكسي hydroxy أو مجموعة الأمين amino ، فإنه يمكن بصفة مؤقتة أن يتم حماية تلك المجموعات بواسطة مجموعات حماية يمكن نزعها بسهولة ، ويمكن على ذلك استخدام وسيط مناسب للصيغة (IV) للتفاعل .

١٥. يتم استخدام العمليات المعتادة لتحضير الصيغة (I) التي يمكن الحصول عليها أو أملاحها ، وعند الضرورة الوسائط ، على سبيل المثال ، الانحلال الذوباني للكواشف الزائدة أو إعادة البلورة أو الفصل الكروماتوجرافي ، على سبيل المثال ، فصل كروماتوجرافي لمادة هلامية أو حاجز أو أيون ، أو الفصل بين أطوار المذيب العضوية والغير عضوية أو الاستخراج الفردي أو المتعدد ، وبصفة خاصة بعد تحميض أو زيادة درجة القاعدية لمحتوى الملح أو التجفيف فوق أملاح ماصة للرطوبة تحت درجة حرارة مرتفعة حيث تكون مناسبة في حالة مرور تيار من الغاز خلال أو فوق مزيج التفاعل ، أو التليين ، أو الترشيح ، الغسيل ، أو الاحلال ، أو التركيز بالتبخير (يتم ذلك عند الضرورة في الفراغ تحت فراغ عالي.) ، أو التقطير ، أو الترسيب ، أو

٢٠.

الطرد المركزي ، أو البلورة ، على سبيل المثال للمركبات التي يتم الحصول عليها في صورة زيت أو من السائل الأصلي والادماج من بلورة المنتج النهائي أيضاً تكون ممكنة ، أو إتحاد من خطوتين أو أكثر من خطوات التحضير المذكورة والتي يمكن أيضاً استخدامها تكراراً ، الخ ..

يمكن استخدام مواد بدء التفاعل والوسائط في صورة نقية ، على سبيل المثال بعد التحضير
٥ كما تم ذكره أو في صورة نقية جزئياً أو مباشرة في صورة منتج خام .

يمكن أيضاً الحصول على المركبات محتوية على أملاحها في صورة هيدرات hydrates أو سولفات solvent أو يمكن أن تحتوي بلورتها على المذيب المستخدم للتبلور ، على سبيل المثال. تكون المذيبات والمخففات على سبيل المثال ماء أو كحولات alcohols على سبيل المثال الكانولات منخفضة lower alkanols مثل الميثانول methanol أو الإيثانول ethanol أو البروبانول propanol أو البيوتانول butanoyl ، أو ديولات diols على سبيل المثال اثيلين جليكول ethylene glycol أو تريول triols أو بوليول polyols مثل الجليسرول glycerol ، ثنائي اثيلين جليكول diethylene glycol ، أو كحولات اريل aryl alcohols على سبيل المثال فينول phenol أو كحول بنزيل benzyl alcohol ، أو اميدات حمضية acid amides على سبيل المثال اميدات حمض الكربوكسيليك carboxylic acid amides مثل N, N- ثنائي مثيل فوماميد N,N-dimethylformamide أو N, N- ثنائي مثيل اسيتاميد N,N-dimethylacetamide أو اميدات الأحماض الغير عضوية amides of inorganic acids مثل الاميدات الثلاثية لسداسي مثيل حمض الفوسفوريك hexamethylphosphoric acid triamide أو الاثيرات الحلقية cyclic ethers مثل رباعي هيدروفيوران tetrahydrofuran أو ديوكسان dioxane أو الاثيرات الغير حلقية acyclic ethers مثل ثنائي اثيل الاثير diethyl ether أو اثيلين جليكول ثنائي مثيل الاثير ethylene glycol dimethyl ether ، أو هيدروكربونات ممزوجة بالهالوجين halogenated hydrocarbons مثل هالو - الكانات منخفض halo-lower alkanes ، على سبيل المثال كلوريد الميثيلين methylene أو كلورو فورم chloroform أو كيتونات ketones ، على سبيل المثال اسيتون acetone أو

١٠
١٥
٢٠

نيتريلات nitriles مثل الاسيتو نيتريل acetonitrile أو الاسترات esters ، على سبيل المثال
اسيتات الاثيل ethyl acetate ، أو ثنائي الكان سلفوكسيدات bisalkanesulfoxides مثل سلفوكسيد
ثنائي المثيل dimethyl sulfoxide أو الحلقات الغير متجانسة المحتوية على نتروجين nitrogen ،
مثل N- methylpyrrolidone أو بيريدين pyridine ، أو هيدروكربونات hydrocarbons ، على سبيل المثال الكانات منخفضة lower alkanes مثل الهكسانات hexane
أو الهبتانات heptane ، أو مركبات روماتية مثل البنزين benzene أو التولوين toluene أو
الزيلين (أو الزيلينات) xylene(s) ، أو مزيج من هذه المذيبات ، ويمكن أن يتم اختيار مذيبات
مناسبة لكل من التفاعلات المذكورة عالية وخطوات التحضير .

يفضل في العملية الخاصة بالاختراع الحالي أن تكون مواد بدء التفاعل والوسائط المستخدمة
في كل حالة في الشكل الحر أو شكل الملح هي تلك التي تؤدي إلى المركبات (I) التي تم وصفها
في البداية بأنها مفيدة بصفة خاصة ، أو أملاحها .

يتعلق الاختراع أيضاً بمواد بدء تفاعل جديدة ووسائط جديدة في كل حالة في الشكل الحر أو
في شكل الملح ، لتحضير المركبات (I) أو أملاحها ، للاستخدام من ذلك وللعمليات للتحضير
منها .

يتعلق الاختراع أيضاً بأشكال العملية التي يتم فيها استخدام مركب يمكن الحصول عليه
كوسيط في أي مرحلة للعملية كمادة بدء التفاعل ، ويتم تنفيذ خطوات العملية المتبقية ، أو التي
يتم فيها تكوين مادة بدء التفاعل تحت ظروف التفاعل أو استخدامها في صورة مشتق مثل ملح
من ذلك .

يمكن تحضير أملاح الملاكبات (I) بطريقة معروفة بذاتها على سبيل المثال أملاح الإضافة
الحمضية للمركبات (I) يمكن الحصول عليها بالمعالجة بحمض مناسب أو عامل تبادل أيون
مناسب ، ويمكن الحصول على أملاح ذات القواعد بالمعالجة بقاعدة مناسبة أو عامل تبادل أيون

مناسب ، ويمكن تحويل أملاح مركبات الصيغة (I) إلى المركبات الحرة (II) بالطريقة المعتادة ، على سبيل المثال يمكن تحويل أملاح الإضافة الحمضية بالمعالجة بعامل قاعدي مناسب أو عامل تبادل أيون مناسب ion exchange ، والأملاح ذات القواعد على سبيل المثال بالمعالجة بحمض مناسب أو عامل تبادل أيون مناسب .

٥ يمكن أن يتم تحويل أملاح المركبات (I) إلى الأملاح المختلفة للمركبات (I) بطريقة معروفة بذاتها ، على سبيل المثال يمكن تحويل أملاح الإضافة الحمضية إلى أملاح إضافة حمضية مختلفة ، وذلك بمعالجة ملح حمض عضوي مثل الهيدروكلوريد hydrochloride بملح فلزي مناسب مثل الصوديوم sodium أو ملح الباريوم barium أو ملح الفضة silver salt ، لحمض على سبيل المثال أسيتات الفضة silver acetate ، في مذيب مناسب يتم فيه تكوين ملح عضوي ، على سبيل المثال كلوريد فضة silver chloride الذي لا يذوب وبالتالي يفصل من مزيج التفاعل . ١٠

يمكن الحصول على المركبات (I) التي لها خواص تكوين ملح في الشكل الحر أو شكل أملاح ، وذلك بالاعتماد على الإجراء و/أو ظروف التفاعل .

في ضوء العلاقة الحميمة بين مركب (I) في صورة حرة وصورة أحد أملاحه ، ويقصد بأي إشارة في السياق السابق والسياق التالي للمركب الحر أو أملاحه بأنه يشتمل على أملاح مناظرة والمركب الحر I ، على التوالي ، وفقا لما هو مناسب وملائم . ١٥

ومن الممكن الحصول على المركبات I ، بما فيها أملاح المركبات المكونة للملح ، في شكل هيدرات hydrates و/أو قد تتضمن مذيبات أخرى ، على سبيل المثال التي من الممكن استخدامها لتبلور المركبات في صورة صلبة .

واعتمادا على مواد بدء التفاعل والطرق التي تم اختيارها ، من الممكن تقديم المركبات I والأملاح الخاصة بها في شكل واحد من الايسومرات isomers . الممكنة ، على سبيل المثال ايسومرات مجسامية stereoisomers أو تاتومورات tautomers ، أو باعتبارها خليط منها ومن

الممكن الحصول على تلك المركبات باعتبارها ايسومرات isomers نقية ، على سبيل المثال ايناتيمورات enantiomers نقية أو دياسترومرات diastereoisomers نقية ، تاتومرات tautomers نقية . ووفقاً لذلك ، من الممكن أن تكون تلك المركبات موجودة باعتبارها خلأط ايسومرية isomeric ، على سبيل المثال ، خلأط راسيمات racemates أو دياستريو ايسومرية diastereoisomeric . ومن الممكن فصل خلأط ايسومرات isomers المركبات I في شكل حر أو شكل ملح يمكن الحصول عليه وفقاً للعملية أو بواسطة طريقة أخرى إلى مكونات بالأسلوب المعتاد ، على سبيل المثال على أساس الاختلافات الكيميائية الحيوية بين البدائل بالأسلوب معروف بواسطة وسيلة التبلور ، التقطير و/أو الفصل الكروماتوجرافي الجزئي . وبطريقة مماثلة يتم عزل الايسومر الأكثر فاعلية .

١٠ وعلاوة على ذلك يتعلق الاختراع باستخدام مركبات I والأملاح المقبولة صيدلياً الخاصة بها في علاج الأمراض التي تسبب أو التي تسببت عن زيادة الحديد في جسم الإنسان أو الحيوان ، ومن المفضل أن تكون تلك المركبات في شكل مستحضرات مقبولة صيدلياً ، وعلى وجه الخصوص بطريقة لعلاج جسم الإنسان ويتعلق الاختراع بمثل تلك الطريقة للعلاج .

١٥ وبطريقة مماثلة ، يتعلق الاختراع بتركيبات صيدلية تتضمن مركب I أو ملح مقبول صيدلياً باعتبارها مادة فعالة ، وعمليات لتحضيرها والغرض من تلك التركيبات الصيدلية . هو التعاطي بطريق معوي ، على وجه الخصوص التعاطي بطريق الفم وإضافة إلى ذلك التعاطي بطريق المستقيم لتلك المركبات وأملاحها بطريق لا معوي للحيوانات ذات درجة الحرارة الثابتة ، على وجه الخصوص الإنسان ، ويتم تقديم المادة الفعالة صيدلياً أو معاً باستخدام سواغات صيدلية معتادة .

٢٠ وتتضمن التركيبات الصيدلية (بنسبة مئوية بالوزن) ، على سبيل المثال ، من حوالي ٠,٠٠١٪ إلى ١٠٠٪ ، ويفضل من حوالي ٠,١٪ إلى حوالي ١٠٠٪ ، من المادة الفعالة .

وتكون التركيبات الصيدلانية للتعاطي المعوي واللامعوي ، على سبيل المثال ، في شكل وحدات جرعة ، على سبيل المثال ، حبوب ملبسة أو أقراص أو أقراص سريعة الذوبان أو أقراص فوارة أو كبسولات أو مساحيق قابلة للتعليق أو أنواع معلق أو تحاميل أو أمبولات .

ويتم تحضير تلك التركيبات بطريقة معروفة بذاتها ، على سبيل المثال بواسطة عمليات تقليدية لتشكيل معجون أو الخلط أو التحبيب أو التجفيف أثناء التجمد . ومن الممكن الحصول على تركيبات صيدلانية للتعاطي بطريق الفم ، على سبيل المثال ، بواسطة اتحاد المادة الفعالة مع حوامل صلبة ، حسب الرغبة تحبيب خليط ناتج ، ومعالجة الخليط أو الحبيبات ، حسب الرغبة أو الضرورة بعد إضافة سواغات مناسبة ، لتشكيل مراكز الأقراص أو الحبوب الملبسة .

وتعد الحوامل المناسبة ، على وجه الخصوص عبارة عن مواد حشو ، مثل أنواع السكر ، على سبيل المثال مستحضرات لاكتوز lactose أو ساكروز saccharose أو مانيتول mannitol أو سوربيتول sorbitol أو سليلوز cellulose و/أو فوسفات الكالسيوم calcium phosphates ، على سبيل المثال ثلاثي فوسفات الكالسيوم tricalcium phosphate أو فوسفات هيدروجين الكالسيوم calcium hydrogen phosphate ، وعلاوة على ذلك عوامل ترابط ، مثل عجائن النشا باستخدام ، على سبيل المثال ، نشأ الذرة أو القمح أو الأرز أو البطاطس ، الجيلاتين gelatin ، صيغ الكثراء ، ميثيل سليلوز methylcellulose و/أو متعدد فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone ، و/أو حسب الرغبة ، عوامل فط الترابط ، مثل أنواع النشا المذكورة بعاليه ، وعلاوة على ذلك نشأ كربوكسي ميثيل أو متعدد فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone متقاطع بالترابط أو أجار agar أو حمض الجينيك alginate أو ملح منها ، مثل الجينات الصوديوم sodium alginate . وتعد السواغات Excipients ، على وجه الخصوص ، عبارة عن مكيفات تدفق وعوامل تزييت ، على سبيل المثال حمض السليسيك silicic acid أو مسحوق التالك talc أو حمض الاستياريك stearic acid أملاح منها مثل استرات الماغنسيوم magnesium أو الكالسيوم calcium stearate ، و/أو جليكول متعدد الاثيلين polyethylene glycol ومن الممكن

تزويد الحبوب الملبسة بطبقات معوية اختيارية مناسبة ، من بين تلك الطبقات محاليل سكر مركزة التي قد تتضمن الصمغ العربي ، مسحوق التالك talc ، متعدد فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone ، جليكول متعدد الاثيلين polyethylene glycol و/أو ثاني أكسيد التيتانيوم titanium dioxide أو محاليل تغليف في مذيبيات عضوية مناسبة أو خلائط مذيب ، أو على سبيل المثال مستحضر لطبقات التغليف المعوية ، محاليل من مستحضرات سليولوز cellulose مناسبة ، مثل فثالات اسيتيل سليولوز acetylcellulose phthalate أو فثالات هيدروكسي بروبيل مثيل سليولوز hydroxypropylmethylcellulose phthalate . ومن الممكن إضافة الأصباغ مواد التلوين إلى طبقات التغليف الخارجية للأقراص والحبوب الملبسة ، على سبيل المثال لأغراض المطابقة أو لكي تشير للجرعات المختلفة من المادة الفعالة .

- ١٠ وتعد الأقراص سريعة الذوبان عبارة عن أقراص تتفتت بسرعة في كميات صغيرة نسبياً من السائل ، على سبيل المثال ماء ، وقد تتضمن مكسبات طعم أو مواد لتغليف الطعم المتلازم للمادة الفعالة . وعلى نحو مفضل من الممكن استخدام الأقراص للتعاطي بطريق الفم بجرعات كبيرة مفردة وفيها يتم تعاطي كمية المادة الفعالة بدرجة كبيرة من عدم الارتياح وعلى وجه الخصوص من قبل الأطفال ، عندما يكون تم التعاطي بشكل الأقراص التي بلعها بالكامل أو حتى البقاء دون مضغ . وتكون التركيبات الصيدلانية الأخرى القابلة للتعاطي بطريق الفم عبارة عن
- ١٥ كبسولات جيلاتين gelatin صلبة وكبسولات محكمة السدادة ناعمة الملص محتوية على جيلاتين gelatin ومادة لدنة ، مثل جليسرين أو سوربيتول sorbitol وقد تتضمن كبسولات الجيلاتين gelatin الصلدة مادة فعالة بشكل حبيبات ، على سبيل المثال ، في مزيج مع مواد حشو ، مواد ترابط ، مثل أنواع النشا ، و/أو glidants ، مثل مسحوق التالك talc أو استرات المغنسيوم magnesium stearate
- ٢٠ وحسب الرغبة مواد استقرار كيميائي . وفي الكبسولات الناعمة ، من المفضل إذابة المادة الفعالة أو تعليقها في سوائل مناسبة ، مثل زيوت شحمية أو زيت برفاين

paraffin oil أو جليكولات متعدد اثيلين polyethylene glycols ، وبطريقة مماثلة من الممكن إضافة مواد الاستقرار الكيميائي .

إضافة إلى ذلك ، هناك تركيبات مناسبة لمساحيق قابلة للتعليق بشكل مقياس جرعة بطريق الفم ، على سبيل المثال تلك التركيبات المعروفة في شكل "مسحوق في زجاجة" واختصاراً لمصطلح الانجليزي "PIB" أو أنواع معلق جاهزة للشرب .

بالنسبة لشكل مقياس الجرعة لتلك التركيبات ، يتم خلط المادة الفعالة ، على سبيل المثال ، مع مواد ذات فاعلية سطحية مقبولة صيدلياً ، مثل كبريتات لوريل الصوديوم sodium lauryl sulfate أو متعدد سوربات polysorbate ، عوامل معلق ، على سبيل المثال هيدروكسي بروبيل السيلولوز hydroxypropylcellulose أو هيدروكسي بروبيل ميثيل السيلولوز hydroxypropylmethylcellulose أو عامل آخر معروف من المجال السابق والموصوف في السابق ، على سبيل المثال ، في التركيبات ، في "كتاب الموضوعات الخاص بالسواغات Excipients الصيدلية" ، العوامل المنظمة للتركيز الهيدروجيني ، مثل حمض السيتريك citric acid أو حمض الطرطريك tartaric والأملاح منها ، أو محلول منظم وفقاً لـ دستور الأدوية الأمريكي وأينما كان مناسب ، مواد حشو ، على سبيل المثال لاكتوز lactose ، وسواغات أخرى وإدخالها في أوعية مناسبة ، وعلى نحواً مفضل قارورة أحادي الجرعة أو أمبولات ومباشرة قبل التعاطي ، يتم إضافة كمية معينة من الماء وتحضير المعلق عن طريق التحريك . وكطريقة بديلة من الممكن إضافة الماء قبل إدخالها في الأوعية .

والتركيبات الصيدلية القابلة للتعاطي بطريق المستقيم المناسبة هي ، على سبيل المثال ، تحاميل التي تتكون من إتحاد المادة الفعالة مع مادة قاعدة تحاميل ومواد قاعدة التحاميل المناسبة هي ، على سبيل المثال ، ثلاثي جليسيريدات triglycerides أو برفين هيدروكربونات paraffin hydrocarbons أو جليكولات متعدد الاثيلين polyethylene glycols أو الكانولات alkanols

أعلى طبيعة أو اصطناعية . ومن الممكن علاوة على ذلك ، استخدام كبسولات جيلاتين gelatin تعطي عن طريق المستقيم التي تتضمن اتحاد المادة الفعالة مع مادة قاعدة . ومواد القاعدة المناسبة هي ، على سبيل المثال ، ثلاثي جليسيريدات triglycerides سائلة أو جليكولات متعدد الاثيلين polyethylene glycols أو هيدروكربونات البرافين paraffin hydrocarbons .

وبالنسبة للتعاطي اللامعوي ، من المناسب ، بصفة خاصة ، محاليل مائية من المادة الفعالة في شكل قابل للذوبان في الماء ، على سبيل المثال في شكل ملح قابل للذوبان في الماء ، وعلاوة على ذلك أنواع معلق من المادة الفعالة ، على سبيل المثال محاليل حقن زيتية مناظرة ، ويستخدم في هذا الخصوص مذيبيات أو حوامل محبة للشحوم مناسبة ، مثل الزيوت الدهنية ، على سبيل المثال زيت السمسم أو استرات esters حمض دهني اصطناعي ، على سبيل المثال أوليات الاثيل ethyl oleate أو ثلاثي جليسيريدات triglycerides ، أو أنواع معلق للحقن التي تتضمن مواد زيادة للزوجية ، على سبيل المثال كربوكسي مثيل سليولوز الصوديوم sodium carboxymethylcellulose ، سوربيتال sorbitol و/أو ديكستران dextran ، وعلاوة على ذلك من الممكن الاستعانة بعوامل الاستقرار الكيميائي .

وقد يعتمد مقياس الجرعة للمادة الفعالة على عوامل متنوعة ، مثل الفعالية وفترة الفعل للمادة الفعالة وحدة المرض الذي تم معالجته و/أو وحدة الأغراض وأسلوب التعاطي والفصائل، الجنس ، العمر ، الوزن و/أو الحالة الفردية للحيوان ذو درجة الحرارة الثابتة . وفي حالة التعاطي بطريق الفم تكون الجرعات اليومية التي يتم تعاطيها من ١٠ إلى ١٢٠ مليجرام/كيلو جرام ، وعلى وجه الخصوص من ٢٠ إلى حوالي ٨٠ مليجرام /كيلو جرام . للحيوان ذو درجة الحرارة الثابتة بوزن يقدر بحوالي ٤٠ كيلو جرام ويفضل من حوالي ٤٠٠ مليجرام إلى حوالي ٨٠٠٠ مليجرام ، على وجه الخصوص من ٨٠٠ مليجرام إلى ٣٢٠٠ مليجرام ، ومن المفضل أن تقسم الجرعة اليومية من ٢ إلى ١٢ جرعة فردية .

والغرض من الأمثلة التالية توضيح الاختراع الذي تم وصفه في السياق السابق ، ولكن دون الحد من الاختراع . (وإذا لم يذكر خلافاً لذلك ، تكون التعريفات في السياق السابق والسياق التالي للاختصارات : ثنائي مثيل فورماميد $N, N = \text{dimethylformamide}$ - ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide ، اثير ether = اثير ثنائي الاثيل diethyl ether ، HCl = حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid (محلول مائي) NaOH = محلول هيدروكسيد صوديوم sodium hydroxide (مائي) m. p = نقطة انصهار .

مثال ١ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

يتم إذابة ١٢,٣٧ جرام من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one are

١٠

في ٢٠٠ مل من الميثانول methanol والهدرجة في درجة حرارة الغرفة فوق ١,٢ جرام من بالاديوم palladium على كربون (٥٪) حتى ١ مول من هيدروجين hydrogen لكل مول من مادة بدء التفاعل ويتم إزالة المادة الحفازة بواسطة الترشيح ثم تركيز نواتج الترشيح إلى حالة الجفاف بواسطة التبخير بالاستعانة بمبخر دوار . وينتج عن إعادة التبلور من الميثانول

3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one : methanol

١٥

one في شكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٩٨ إلى ٢٠٠ درجة مئوية .

ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالتالي :

(أ) :

3-Benzoyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyran-4-one: 29.5 g of 3-hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyran-4-one

(تم وصفه في براءة الاختراع البلجيكية رقم ٦٥١٤٢٧ [دليل الخلاصات الكيميائية رقم ٢ - ١٥ - ٥ [٤٩٤٠]) و ٤٠ جرام من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate بشكل مسحوق مع ثنائي مثيل فورميد dimethylformamide مع التحريك إلى ٢١٠ مل من ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide ويلى ذلك إضافة ٢٤,٣ جرام بروميد بنزيل benzyl bromide وتحليق المعلق في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة لإجراء المزج ، يتم صب خليط التفاعل إلى ١٠٠٠ مل من الماء والاستخلاص مرتين باستخدام ٣٠٠ مل من اسيئات الاثيل ethyl acetate كل مرة وتغسل الأطوار العضوية أربعة مرات باستخدام ٥٠ مل من الماء كل مرة والتجميع والتجفيف فوق كبريتات الماغنسيوم magnesium sulfate . ويتم إزالة عامل التجفيف بواسطة الترشيح ويركز ناتج الترشيح بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار .

ويحرك الجزء المتبقي من مع أثر ثنائي الاثيل diethyl ether والترشيح وينتج عن التجفيف مركب :

3-benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyran-4-one في شكل بلورات بلون أصفر باهت. ١٥

بنقطة انصهار من ١٢١ إلى ١٢٢ درجة مئوية .

(ب) 3-Benzoyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one

يضاف ٢٥٠ مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane و ١٠ مل من مركب 3,4-dihydro-

2H-pyran [دليل الخلاصات الكيميائية رقم ٢ - ٨٧ - ١١٠] إلى ٢٣,١ جرام من مركب 3-

benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyran-4-one وبعد إضافة ٠,١ جرام من p-toluene-sulfonic acid يجري التحريك في درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات ويغسل المحلول مرة واحدة باستخدام محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المخفف ومرتين باستخدام الماء يلي ذلك التجفيف فوق كبريتات المغنسيوم over magnesium sulfate و الترشيح وينتج عن التركيز بالتبخير مركب :

3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one في شكل خليط دياستريو ايسوموري diastereoisomeric بلوري بلون ضارب إلى الصفرة بنقطة انصهار من ١١٥ إلى ١١٦,٥ درجة مئوية .

(ج) :

3-Benzyl-oxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

يجري غلي ١١,٨ جرام من مركب :

3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one ، معا ١٠ مل من إيثانول امين ethanolamine تحت الإنحسار لمدة ٢٦ ساعة في ١٠٠ مل من الإيثانول ethanol وإجراء المزج ، يتم إزالة الإيثانول ethanol باستخدام مبخر دوار ويوضع الجزء المتبقي في ٢٠٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate أو الغسل ثلاث مرات باستخدام ٥٠ مل من الماء في كل مرة ويجفف الطور العضوي فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate و الترشيح والتركيز إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار ويبقى مركب :

3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

، في شكل راتنج resin بلون بني ، باعتباره جزء متبقي . خليط دياستريو ايسومري Diastereoisomeric ، قيمة R_f : ٠,٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

(د) 3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one
يجري غلي ٣,٣٩ جرام من مركب :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

١٠ تحت الانحسار لمدة ٣ ساعات في ٤٠ من إيثانول ethanol و ١٠ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N_2 ، ولإجراء المزج ، يتم إزالة الإيثانول ethanol باستخدام مبخّر دوار ويتم تخفيف الجزء المتبقي باستخدام ٥٠ مل من الماء والاستخلاص باستخدام ١٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate ويلي ذلك مع التحريك ، يتم إضافة ٢٥ مل من محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المائي المشبع ويؤشع المنتج الناتج والغسل بالماء واسيتات الاثيل ethyl acetate وبعد التجفيف . يبقى مركب 3-benzyloxy-1-(2-
١٥ hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١٩١,٥ إلى ١٩٢,٥ درجة مئوية .

مثال ٢ :

2-Benzyl-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

٢٠ تجري هدرجة ٢,١٤ جرام من مركب 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-

phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one (مثال ١ د) في ٢٠٠ مل من ميثانول methanol فوق
methanol over ٠,٥ جرام من بلاديوم palladium على كربون (٥٪) تحت ضغط معتاد وفي
درجة حرارة ٥٠ درجة مئوية حتى يتم الحصول على ٢ مول من بدء لكل مول من مادة بدء
التفاعل ويتم إزالة المادة الحفازة بواسطة الترشيح ويجري تركيز نواتج الترشيح بواسطة التبخير
باستخدام مبخر دوار ويتم إعادة التبلور من إيثانول ethanol وبالتالي الحصول على مركب 2-
benzyl-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one في شكل بلورات عديمة اللون
بنقطة انصهار ٢٢٨ - ٢٣٠ ° م .

وعلاوة على ذلك من الممكن تحضير نفس المنتج كالتالي :

يجري تقليب ٠,٩١٥ جرام من مركب 2-benzyl-3-hydroxy-1-(2-acetoxy-ethyl)-1H-pyridin-
4-one (مثال ٤٢) في درجة حرارة الغرفة في خليط من ٢ من هيدروكسيد الصوديوم NaOH
بتركيز ٢ معياري و ١٠ مل من إيثانول ethanol لمدة ٢٤ ساعة ويلى ذلك إضافة ٢ مل من
حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري 2N ويحرك الخليط التفاعل في درجة حرارة
الغرفة لمدة ساعة واحدة والترشيح والغسل باستخدام إيثانول ethanol بارد وينتج عن التجفيف
مركب :

yields 2-benzyl-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one.

مثال ٣ :

2-[(4-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one
يجري هدرجة ١,٧٢ جرام من :

2-[(4-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-
one

بطريقة مناظرة لمثال ١ ، لإنتاج :

2-[(4-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١٨٠ إلى ١٨٥ درجة مئوية ، بتحويل بلوري ويلي ذات نقطة انصهار ٢٠٠ إلى ٢٠٣ درجة مئوية .

ومن الممكن تحضير مادة التفاعل ، على سبيل المثال ، كالآتي :

أ) 2-[4-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-pyran-4-one . يجري إذابة ٥,٦ جرام من pyromeconic acid (3-hydroxy-pyran-4-one) [رقم الخلاصات الكيميائية : ٩ - ٦٣ - ٤٩٦] ، مع التقليب في درجة حرارة الغرفة ، في ١٠ مل من الماء و ٢٤,٥ مل من هيدروكسيد الصوديوم NaOH بتركيز ٢ معياري 2N ويضاف كلا من ٦,٣٣ جرام من ٤-فلورو بنزالدهيد fluorobenzaldehyde و ٢٥ مل من إيثانول ethanol ويحرك خليط التفاعل في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة . ولإجراء المزج ، يتم إزالة الإيثانول ethanol باستخدام مبخّر دوار ويجري تعادل المحلول المائي المتبقي باستخدام ٢٤,٥ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢ ويجري ترشيح المنتج الذي تبلور ثم الغسل بالماء والتجفيف لإنتاج :

١٥ 2-[(4-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-pyran-4-one في شكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١٥٤ إلى ١٥٦ درجة مئوية .

ب) 2-[(4-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-pyran-4-one . ينتج عن تفاعل ٩ جرام من 2-[(4-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-pyran-4-one مع بروميد بنزيل benzyl bromide في ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide و كربونات البوتاسيوم potassium carbonate بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ أ :

2-[(4-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-pyran-4-one ويكون الناتج عبارة عن بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار تتراوح من ١١٧ إلى ١١٧,٥ درجة مئوية .

ج) 3-Benzyloxy-2-[(4-fluorophenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]pyran-4-one
ينتج عن تفاعل ١٠,٨ جرام من مركب :

٥ 2-[(4-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-pyran-4-one مع

3,4-dihydro-2H-pyran بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ (ب) مركب :

3-benzyloxy-2-[(4-fluorophenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4- one في شكل خليط دياستر يوايسومرية diastereoisomeric بنقطة انصهار من ١٠٤ إلى ١٠٧ م .

(د) :

١٠ 3-Benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-fluorophenyl)-(tetrahydropyran-2-ylo xy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

يجري غلي ٤,١ جرام من 3-benzyloxy-2-[(4-fluorophenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)- methyl]-pyran-4- one في ٤٠ مل من إيثانول ethanol و ٨ مل من إيثانول امين ethanolamine تحت الانحسار لمدة ٢٤ ساعة . ويجري المزيج بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ج مما ينتج عنه مركب : ١٥

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-fluorophenyl)-(tetrahydropyran-2-ylo xy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

في شكل راتنج resin هش ، بقيمة R_f : ٠,١٥ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethanol / إيثانول ١/٩) .

(هـ)

2-[4-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

يُجرى على ١٣,٧ جرام من مركب 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-1H-pyridin-4-one تحت الانحسار لمدة ٣ ساعات في ١٥٠ مل من إيثانول ethanol و ٥٠ مل من حمض هيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢ ويلي ذلك إزالة الإيثانول ethanol باستخدام مبخّر دوار ويجري تخفيف الجزء المتبقي باستخدام ٥٠ مل من ماء والتغطية بحجم ٥٠ مل من أسيتات الاثيل ethyl acetate ويلي ذلك إضافة ٥٠ مل هيدروكسيد الصوديوم NaOH بتركيز ٢ معياري مع التقليب ويرشح المنتج الناتج ويغسل بالماء واسيتات الاثيل ethyl acetate وبعد التجفيف يتبقى مركب:

2-[(4-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

في شكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٨٧ إلى ١٨٧,٥ م° .

مثال ٤ :

3-Hydroxy-1-methyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one:

تحت مستوى ضغط معتاد وفي درجة حرارة الغرفة ، يتم هدرجة ٠,٦٤٣ جرام من 3-of benzyloxy-1-methyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one في ٢٥ مل من ميثانول methanol فوق methanol ٠,١ جرام من بلاديوم palladium على كربون (٥%) حتى ١ مول من هيدروجين hydrogen لكل مول من مادة بدء التفاعل التي تتكمش . وينتج إزالة المادة الحفازة وإعادة التبلور من الميثانول methanol مركب :

٣-hydroxy-1-methyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one بنقطة انصهار ٢١٠ إلى ٢١٢ م .

ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

(أ) :

3-Benzoyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1-methyl-1H-pyridin-4-one ٥

يتم إضافة ٥٠ مل من محلول ٣٠٪ من مثيل امين methylamine في إيثانول ethanol إلى ٤,٦ جرام من :

3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one (مثال ١ ب)

ويجري تغطية خليط التفاعل ويترك لكي يركد في درجة حرارة الغرفة لمدة ٩٦ ساعة .

١٠ ولإجراء المزج يتم تركيز خليط التفاعل إلى حالة الجفاف بواسطة التبخير مستخدمين مبخر دوار وعند ذلك يتم الحصول على دياستر يوايسومري Diastereoisomeric خام من مركب :

3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1-methyl-1H-pyridin-4-one

وتكون قيمة R_f : ٠,٢ (هلام سيليك silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

١٥ (ب) 3-Benzoyloxy-1-methyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one . يتم الحصول

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ د على مركب :

3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1-methyl-1H-pyridin-4-one

بشكل بلورات بلون أصفر باهت بنقطة انصهار من ١٨١,٥ إلى ١٨٣,٥ م من ٤,١ جرام من

مركب 3-benzyloxy-1-methyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one .

مثال ٥ :

2-Benzoyl-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

في ظل درجة حرارة الغرفة وتحت ضغط معتاد ، يتم هدرجة ٠,٩٥ جرام من :

methanol 2-benzoyl-3-benzyloxy-1-(2-benzyloxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one في ميثانول

٥ حتى يصل معدل الخليط إلى ٢ مول من الهيدروجين hydrogen لكل مول من المادة الفعالة ويتم

إزالة المادة الحفازة وتركيز خليط التفاعل بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار يجري الفصل

الكروماتوجرافي للجزء المتبقي على ٢٠ جرام من هلام السيليكا silica gel ويتم استخدام خليط

من اسيتات الاثيل ethyl acetate والإيثانول ethanol بنسبة ٩٥:٥ باعتبارها شاطف وتكون

أحجام الأجزاء ١٧ مل عند ذلك يتم شطف المنتج بعد أجزاء من ٦ إلى ٢٠ وينتج عند إعادة

١٠ التبلور من إيثانول ethanol مركب :

2-benzoyl-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one في شكل بلورات عديمة

اللون بنقطة انصهار من ١٩٥ إلى ٢٠٠ درجة مئوية .

ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

(أ) :

3-Benzyloxy-1-(2-benzyloxy-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-meth yl]-1H-

pyridin-4-one

١٥ يجري تحريك ٣,٣٩ جرام من :

3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one (مثال ١ ب) معاً

مع ٥ مل من 2-benzyloxyethylamine في ٢٥ مل من جليكول ثنائي الاثيلين diethylene

glycol في ١٢٠ م لمدة ٢٦ ساعة . ولإجراء المزج . يخفف خليط التفاعل باستخدام ٣٠٠ مل من الماء والاستخلاص مرتين باستخدام ١٠٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate كل مرة وتغسل الأطوار العضوية ثلاث مرات باستخدام ٥٠ مل من الماء كل مرة وتجمع الأكوار العضوية وتجفف فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate والترشيح وتركيز نواتج الترشيح إلى حالة الجفاف عن طريق التبخير باستخدام مبخر دوار ويجري الفصل الكروماتوجرافي للجزء المتبقي على ٢٦٠ جرام من هلام السيليكا silica gel .

ويجري استخدام خليط من اسيتات الاثيل ethyl acetate والإيثانول ethanol بنسبة ٢/٩٨ باعتباره شاطف ويصل حجم الناتج ١٤٠ مل وتحتوي الأجزاء من ١١ إلى ٢٤ على المنتج والحصول عند ذلك على المنتج والحصول على :

3-Benzyloxy-1-(2-benzyloxy-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-meth yl]-1H-pyridin-4-one ١٠

بشكل راتنج resin بلون أصفر رائق خليط ديايتريوإيسومري Diastereoisomeric بقيمة R_f : ١,٣١ (هلام سيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ٥/٩٥) .

(ب)

3-Benzyloxy-1-(2-benzyloxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one: ١٥

يجري غلي ٢,٦٥ جرام من :

3-benzyloxy-1-(2-benzyloxy-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-meth yl]-1H-pyridin-4-one

تحت الانحسار لمدة ٣ ساعات في ٢٥ مل من إيثانول ethanol و ١٠ مل من حمض هيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢ .

يتم إزالة الإيثانول ethanol باستخدام مبخّر دوار ومعادلة المحلول المائي المتبقي باستخدام محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المائي بكمية زائدة ويتم استخلاص المنتج الناتج مرتين باستخدام ٥٠ مل من أسيتات الاثيل ethyl acetate كل مرة ويتم غسل الأطوار العضوية مرتين باستخدام ٢٠ مل من الماء كل مرة وتجمع الأطوار العضوية وتجفف فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate والترشيح وتركز نواتج الترشيح إلى حالة الجفاف بواسطة التبخير باستخدام مبخّر دوار وتجرى إعادة التبلور للجزء المتبقي من أسيتات الاثيل ethyl acetate ، لإنتاج :

١٠ 3-benzyloxy-1-(2-benzyloxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one
بشكل بلورات بلون ضارب للصفرة . بنقطة انصهار ١٥٤ إلى ١٥٥ م .

ج) 2-Benzoyl-3-benzyloxy-1-(2-benzyloxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one . يتم إدخال ١,٧٩ جرام من 3-benzyloxy-1-(2-benzyloxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one في ٢٠ مل من ثنائي كلورو إيثان dichloroethane و ٥ مل من سيلفوكسيد ثنائي الميثيل dimethyl sulfoxide ويضاف ٣,٥ مل من اثيل الامين ethyl amine ويبرد خليط التفاعل باستخدام حمام ثلج إلى درجة حرارة داخلية من ٣ إلى ٥ م ، وبلي ذلك/ إضافة ٢,٥٨ جرام من مركب بيريدين pyridine و SO₃ [دليل الخلاصات الكيميائية رقم - ٨٧ - ٢٦٤١٢] ويسمح للخليط بالإذابة حتى تصل درجة حرارته إلى درجة حرارة الغرفة وبعد التحريك لمدة ١٨ ساعة في درجة حرارة الغرفة ، يجرى استخلاص خليط التفاعل بواسطة الارتجاع مرتين مع الماء ويجرى تجفيف الطور العضوي فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate والترشيح والتركيز إلى حالة الجفاف بواسطة التبخير باستخدام مبخّر دوار ويجرى الفصل الكروماتوجرافي

على هلام السيليكا silica gel ويلي ذلك الاستعانة بخليط من اسيتات الاثيل ethyl acetate والإيثانول ethanol بنسبة ٥/٩٥ على هيئة شاطف والحصول بعد ذلك على مركب :

3-benzyloxy-1-(2-benzyloxy-ethyl)-1H-pyridin-4-o
R_f : ٠,١٨ (هلام سيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ٥/٩٥) .

مثال ٦ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-1H-pyridin-4- one

في درجة حرارة الغرفة وتحت مستوى ضغط معتاد ، يتم هدرجة ٠,٦ جرام من مركب :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-1H-pyridin -4-one

١٠ في ٢٠ مل من ميثانول methanol حتى يقل المعدل ليصبح ١ مول من الهيدروجين hydrogen لكل مول من مادة بدء التفاعل .

وينم إزالة المادة الحفازة بواسطة الترشيح وتركز نواتج الترشيح إلى حالة الجفاف بواسطة التبخير ويتم إعادة التبلور من الميثانول methanol مما ينتج عنه :

3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-1H-pyridin-4 -one

١٥ شكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٨٩ إلى ١٩٠ م .

ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالآتي :

(أ) 2-(Hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-3-hydroxy-pyran-4-one . مع التقليب في درجة حرارة الغرفة ، يتم إذابة ٥,٦ جرام من حمض بيروكونيك pyromeconic acid في ١١ مل من الماء و٢٣,٧ مل من هيدروكسيد الصوديوم NaOH بتركيز ٢ معياري 2N ويلي ذلك إضافة ٥,٥٢

جرام من pyridine-3-carbaldehyde [دليل الخلاصات الكيميائية رقم ١ - ٢٢ - ٥٠٠] وتحريك خليط التفاعل في درجة بتركيز الغرفة لمدة ١٨ ساعة ويلي ذلك التعادل باستخدام ٢٣,٧ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري 2N ويبرد المحلول المعلق البلوري الناتج في حمام بارد لمدة ٢ ساعة ويلي ذلك الترشيح والغسل باستخدام كمية صغيرة من الماء البارد وينتج من التجفيف مركب 2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-3-hydroxy-pyran-4-one ويكون الناتج بشكل بلورات أصفر باهت بنقطة انصهار ١٧٦ إلى ١٨٠ م مع التحلل .

ب) 3-Benzyl-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-pyran-4-one . يجري صب ٦٠ مل من ٦ من ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide فوق ١٠,٦ جرام من :

١٠ البوتاسيوم potassium carbonate ويحرك الخليط في حمام ثلج ويضاف بعد ذلك ٨,٢٧ جرام من بروميد البنزيل benzyl bromide وبعد التحريك لمدة ٦ ساعات في حمام ثلج ، يسمح لخليط التفاعل بالذوبان إلى درجة حرارة الغرفة والتحريك في درجة الحرارة المذكورة لمدة ١٦ ساعة أخرى ويلي ذلك صب خليط التفاعل في ٥٠٠ مل في الماء والاستخلاص مرتين باستخدام ١٠٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate كل مرة . وتغسل الأطوار العضوية أربعة مرات باستخدام ٥٠ مل من الماء كل مرة . وتجمع الأطوار العضوية وتجفيف فوق كبريتات المغنسيوم ١٥ magnesium sulfate والترشيح وتركز نواتج الترشيح إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار ويجري الفصل الكروماتوجرافي على ٣٠٠ جرام من هلام السيليكا silica gel ويلي ذلك استخدام خليط اسيتات الاثيل ethyl acetate والإيثانول ethanol بنسبة ٥/٩٥ باعتباره شاطئ ويتم الحصول على :

3-Benzylloxy-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-pyran-4-one في شكل مادة رغوية هشة وتكون قيمة R_f : ٠,٤ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

ج) 3-Benzylloxy-2-[pyridin-3-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one .
 ٥ يجري إذابة ٧,٣٩ جرام من 3-benzylloxy-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-pyran-4-one في ٧٥ مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane و ٤,٣ من 3,4-dihydro-2H-pyran ويضاف ٥ مل من محلول حمض الهيدروكلوريك HCl في أنثر ثنائي الاثيل diethyl ether (٥ معياري 5N) ويترك خليط التفاعل لكي يركز في درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٨ ساعة . ويجري الارتجاع مرة مع ٥٠ مل من محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المشبع ومرتين مع ٢٠ مل من الماء في كل مرة ويجفف الطور العضوي فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate والتركيز في حالة التجفيف بواسطة التجفيف ويتم الحصول على :

3-Benzylloxy-2-[pyridin-3-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one في شكل راتينج resin أصفر باعتباره جزء متبقي . خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric ، بقيمة R_f : ٠,٤٢ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

(د)

3-Benzylloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[pyridin-3-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

٢٠ يجري غلي ٤,٣ جرام من :

3-benzyloxy-2-[pyridin-3-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one معاً مع ٥ مل من إيثانول امين ethanolamine تحت الانحسار لمدة ١٨ ساعة في ٥٠ مل من إيثانول ethanol ويتم بعد ذلك إزالة الإيثانول ethanol في باستخدام مبخر دوار وتتم المعالجة بطريقة مناظرة لطريقة مثال ا ج لإنتاج مركب :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[pyridin-3-yl-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-methyl]-
1H-pyridin-4-one

في شكل راتينج resin لازج بلون أصفر ، خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric ، بقيمة $R_f : ٠,٤١$ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، أسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol . (١/٤

١٠ (هـ)

3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-1H-pyridin-4-one
يجرى غلي ٢,٧ جرام من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[pyridin-3-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-
1H-pyridin-4-one

١٥ تحت الانحسار لمدة ٣ ساعات في خليط من ١٢ مل من إيثانول ethanol و ٢ مل من حمض هيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢ ويلي ذلك إزالة الإيثانول ethanol باستخدام مبخر دوار ومعادلة المحلول المائي الذي تبقى باستخدام محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المائي بكمية كافية ويتم استخلاص المنتج مرتين باستخدام ٢٠ مل من الماء كل مرة وتجمع الأطوار العضوية والتجفيف فوق كبريتات المغنسيوم magnesium

sulfate والترشيح وتركيز نواتج الترشيح إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار . وينتج عن إعادة التبلور من

dichloromethane 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-
1H-pyridin-4-one

٥ بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٨٢ إلى ١٨٣ م .

مثال ٧ :

3-Hydroxy-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-1-methyl-1H-pyridin-4-one . في ظل مستوى ضغط معتاد ودرجة حرارة الغرفة ، يجري هدرجة ١,٣٤ جرام من :

3-benzyloxy-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-1-methyl-1H-pyridin-4-one في ٣٠ مل من الميثانول methanol فوق ٠,١٣ جرام من بلاديوم palladium على كربون (٥٪) حتى يصل المعدل من ١ مول من الهيدروجين hydrogen لكل مول من المادة بأدائه التفاعل وينتج عن إزالة المادة الحفازة وإعادة التبلور من الميثانول methanol / ماء مركب :

3-hydroxy-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-ethyl)-1-methyl-1H-pyridin-4-one بشكل أحادي هيدرات monohydrate بنقطة انصهار من ٢١٥ إلى ٢٢٠ م .

١٥ ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالآتي :

(أ) :

3-Benzoyloxy-1-methyl-2-[pyridin-3-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

يتم إضافة ١٣ مل من الإيثانول ethanol و ١٣ مل من محلول ٣٠٪ من مثيل امين methylamine في إيثانول ethanol إلى ٢ جرام من :

٦ مثال 3-benzyloxy-2-[pyridin-3-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one
(ج) ويسخن خليط التفاعل لمدة ساعة في ٤٠ °م ويلي ذلك التسخين لمدة ٢٤ ساعة تحت الانحسار ولإجراء المزج ، يتم تركيز خليط التفاعل إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار ويجرى الفصل الكروماتوجرافي للجزء المتبقي على ٧٥ جرام من هلام السيليكا silica gel واستخدام خليط من اسيتات الاثيل ethyl acetate وإيثانول ethanol بنسبة ١/٦ باعتبارها شاطئ وعليه يتم الحصول على :

3-Benzoyloxy-1-methyl-2-[pyridin-3-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H- pyridin-4-one ١٠

في شكل مادة رغوية صفراء ، خليط دياستومرايسومري Diastereoisomeric ، بقيمة R_f : ٠,٩ ، (هلام سيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٦) .

ب) 3-Benzoyloxy-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-1-methyl-1H-pyridin-4-one يتبرك ٢,٤٥ جرام من :

3-benzyloxy-1-methyl-2-[pyridin-3-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H- pyridin-4-one ١٥

لكي يركد لمدة ٢٠ ساعة في درجة حرارة الغرفة في خليط من ١٠ مل من إيثانول ethanol و ١٠ مل من حمض هيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢ ويلي ذلك إزالة الإيثانول ethanol باستخدام مبخر دوار ومعادلة المحلول المائي المتبقي باستخدام محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المائي بكمية وفيرة واستخلاص المنتج ٢٠

مرتين باستخدام ٥٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate كل مرة وتغسل الأطوار العضوية
مرتين باستخدام ٢٠ مل من الماء كل مرة وتجمع الأطوار العضوية وتجفف فوق كبريتات
المغنسيوم magnesium sulfate والترشيح وتذكر نواتج الترشيح إلى حالة التجفيف بواسطة
التبخير باستخدام مبخر دوار وينتج عن إعادة التبلور من اسيتات الاثيل ethyl acetate مركب
3-benzyloxy-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-1-methyl-1H-pyridin-4-one ٥
بشكل بلورات
بلون بيج بنقطة انصهار من ١٦٩ إلى ١٧٤ م .

مثال ٨ :

4-[3-Hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid
ينتج عن الهدرجة التحفيزية لوزن مقداره ٠,٧٣٣ جرام من :

4-[3-benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid ١٠
بطريقة
مناظرة مثال ١ وإعادة التبلور من الميثانول methanol للحصول على مركب :

4-[3-hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid
بشكل
بلورات بلون ضارب إلى الحمرة بنقطة انصهار ١٩٢ إلى ١٩٥ م .

ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالتالي :

١٥ (أ)

4-{3-Benzoyloxy-4oxo-2-[phenyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4H pyridin-1-yl}-
butyric acid

يجري تحريك ٢,٥ جرام من :

3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one (مثال ١ (ب))
 و ٢,٥٧ جرام من 4-aminobutyric acid [CAS No.: 56-12-2 لمدة ١٢ ساعة في ١٢٠ م في
 خليط من ١٠ مل من ثلاثي بوتيل امين tributylamine و ٥ مل من جليكول الإيثيلين ethylene glycol
 ويلي ذلك صب خليط التفاعل في ١٠٠ مل من الماء والضبط إلى مستوى تركيز
 هيدروجين hydrogen مقداره ٥ باستخدام حمض هيدروكلريك hydrochloric acid مخفف ويجري
 استخلاص المنتج مرتين باستخدام ٥٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate كل مرة ويتم غسل
 الأطوار العضوية مرتين باستخدام ٢٠ مل من الماء كل مرة وتجمع الأطوار العضوية والتجفيف
 فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate والترشيح ويلي ذلك تركيز نواتج الترشيح إلى
 حالة التجفف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار وينتج عن إعادة التبلور من اسيتات الاثيل
 ethyl acetate مركب : ١٠

4-{3-benzyloxy-4-oxo-2-[phenyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4H-pyridin -1-yl}-
 butyric acid

خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric ، بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢٠٥ إلى
 ٢١٠ م .

١٥ (ب)

4-[3-Benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid

يجري غلي ٠,٩٥ جرام من :

4-{3-benzyloxy-4-oxo-2-[phenyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4H-pyridin -1-yl}-
 butyric acid

تحت الانحسار لمدة ٣ ساعات في خليط من ١٠ مل من إيثانول ethanol و ١٠ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢ هيدروكسيد الصوديوم NaOH بتركيز ٢ معياري ويزال الإيثانول ethanol باستخدام مبخّر دوار . ويجري تخفيف المحلول الذي تبقى باستخدام ٥٠ مل من الماء والاستخلاص مرتين باستخدام ٥٠ مل من أسيتات الإثيل ethyl acetate كل مرة ويلى ذلك التخلص من الأطوار أسيتات الإثيل ethyl acetate ويصبح الطور القلوي الماء حمض باستخدام حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ٢ معياري 2N واستخلاص المنتج مرتين باستخدام ٥٠ مل من أسيتات الإثيل ethyl acetate في كل مرة ونفس الأطوار العضوية مرتين باستخدام ٢٠ مل من الماء كل مرة . وتجمع الأطوار العضوية وتجفف فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate والترشيح ثم يلي ذلك تركيز نواتج الترشيح إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخّر دوار وينتج عن إعادة التبلور من الميثانول methanol مركب 4- [3-benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid في شكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢٠٥ إلى ٢١٠ م° .

مثال ٩ :

4-(2-Benzyl-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-butyric acid . ينتج عن هدرجة وزن

١٥ مقداره ١,٢ جرام من :

4-[2-(acetoxymethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid بطريقة

مناظرة لطريقة مثال ٢ وإعادة التبلور من الإيثانول ethanol مركب :

4-(2-benzyl-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-butyric acid في شكل بلورات بلون بيج

بنقطة انصهار من ١٧٠ إلى ١٧٢ م° .

٢٠ ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالاتي :

(أ) 4-[2-(Acetoxy-phenyl-methyl)-3-benzyloxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid . في درجة حرارة الغرفة يجرى تعليق ١,٢٨ جرام من :

4-[3-benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid (مثال ٨ ب) في ٦٠ مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane ويلي ذلك إضافة ١,١ مل من بيريدين pyridine و ٠,٤٨ مل من انهيدريد الاسيتيك acetic anhydride ويضاف ٠,٥ جرام من مركب 4-dimethyl-aminopyridine [CAS No.: 1122-58-3] ويلي ذلك تحريك خليط التفاعل في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة ولإجراء المعالجة ، يغسل خليط التفاعل مرة باستخدام ١٠ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl ٢ معياري 2N وثلاث مرات باستخدام ١٠ مل من ماء ويخفف الطور العضوي فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate والترشيح ثم يجرى تركيز نواتج الترشيح بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار لإنتاج مركب :

4-[2-(acetoxymethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid ، عبارة عن مادة رغوية لابلورية بلون بيج وقيمة R_f : ٠,٤١ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤) .

مثال ١٠ :

3-Hydroxy-1-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one ١٥

يجرى الحصول بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ مركب :

3-benzyloxy-1-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

٢٠ من ٢,٠٤ جرام من :

3-benzyloxy-1-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

ويكون الناتج عبارة عن بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١٥٧ إلى ١٥٩ م° .

ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالتالي :

٥ (أ)

3-Benzyloxy-1-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yl oxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

يتم بطريقة مماثلة لطريقة ١ ج على مركب :

3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one

١٠ (مثال ١ ب)) ويكون الناتج عبارة عن خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric بقيمة R_f

: ٠,٤١ (هلام سيليك silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٤) .

ب) :

3-Benzyloxy-1-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

١٥ يتم الحصول بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ د على مركب :

3-benzyloxy-1-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yl oxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

من ٢,٨ جرام من :

3-benzyloxy-1-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

ويكون الناتج عبارة عن بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٥٠ إلى ١٥٢ م° .

مثال ١١ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one

في ظل مستوى معتاد من الضغط ودرجة حرارة الغرفة ، يتم هدرجة ١,١ جرام من :

3-benzyloxy-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

١٠ في ٥٠ مل من ميثانول فوق methanol over ٠,٢ جرام من بلاديوم palladium على كربون (٥٪) حتى يصل المستوى ٢ مول من الهيدروجين hydrogen لكل مول من مادة بدء التفاعل وينتج عن إزالة المادة الحفازة وإعادة التبلور من الإيثانول ethanol مركب :

3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one

١٥ بنقطة انصهار ١٧٩ إلى ١٩٠ م° .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالآتي :

أ) 2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-pyran-4-one . يتم

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٣ أ الحصول على :

3-hydroxy-pyran-4-one-2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl] من

٣,٣٦ جرام من 3-methoxy-4-benzyloxy-benzaldehyde بنقطة انصهار : تحول البلورات بدء من ١٤٢ م والتحلل بدء من ١٩٠ م .

ب) 3-Benzyloxy-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-pyran-4-one :

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ أ يتم الحصول على مركب :

3-Benzyloxy-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-pyran-4-one من

٣,٧٤ جرام من :

2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-pyran-4-one بنقطة

انصهار من ١١٦ إلى ١١٧ م .

١٠ ج) :

3-Benzyloxy-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one

بطريقة مناظر لطريقة مثال ٦ ج للحصول على :

3-Benzyloxy-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one

١٥

3-benzyloxy-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-pyran-4-one من

ويكون الناتج عبارة عن خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric بقيمة R_f : ٠,٨ (هلام

سيليك silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / ثنائي كلورو ميثان dichloromethane

(١/١) .

(د) :

3-Benzylloxy-2-[(4-benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-me thyl]-

1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

يتم بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ج ، للحصول على :

3-benzylloxy-2-[(4-benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-me thyl]-

pyran-4-one

من :

3-benzylloxy-2-[(4-benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-me thyl]-

1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

١٠ ويكون الناتج عبارة عن خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric وقيمة R_f : ٠,١٨ (هلام

سيليك silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

(هـ):

3-Benzylloxy-2-[(4-benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-1-(2-hydroxy -

ethyl)-1H-pyridin-4-one

١٥ ، بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦ ب بعد إعادة التبلور من اسيتات الاثيل ethyl acetate على

مركب :

3-Benzylloxy-2-[(4-benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-1-(2-hydroxy -

ethyl)-1H-pyridin-4-one

من ١,٥٨ جرام من مركب :

3-benzyloxy-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-1-(2-hydroxy -
ethyl)-1H-pyridin-4-one

ويكون الناتج عبارة عن بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١٧٢ إلى ١٧٣ °م .

٥ مثال ١٢ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-hydroxymethyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-
pyridin-4-one

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ينتج عن درجة ٠,٨٣٤ جرام من :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-hydroxymethyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-
pyridin-4-one

١٠

مركب من :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-hydroxymethyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-
pyridin-4-one

في شكل مادة رغوية لا بلورية بقيمة R_f : ٠,١٥ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل

١٥ ethanol / إيثانول ١/٦) .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

أ) 3-Hydroxy-6-hydroxymethyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyran-4-one . بطريقة مماثلة

لطريقة مثال ٣ أ يتم الحصول على مركب :

3-Hydroxy-6-hydroxymethyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyran-4-one من ٢,٨٢ جرام من ٢٣: ١٩ كوجيك kojic acid [دليل الخلاصات الكيميائية رقم ٤ - ٣٠ - ٥٠١] و ٢,٣٣ جرام من مركب بنزالدهيد . ويكون الناتج بنقة انصهار ١٤٨ إلى ١٤٩ م .

ب) 3-Benzyloxy-6-hydroxymethyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyran-4-one ، بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦ ب على مركب :

3-hydroxy-6-hydroxymethyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyran-4-one من :

3-benzyloxy-6-hydroxymethyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyran-4-one ويكون الناتج عبارة عن راتنج resin بلون أصفر بقيمة R_f : ٠,٥٧ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

١٠ ج) :

3-Benzyloxy-6-methoxymethoxymethyl-2-(methoxymethoxy-phenyl-methyl)-pyran-4-one

يذاب ٧,٠ جرام من :

3-benzyloxy-6-hydroxymethyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyran-4-one في ١٥ مل من

١٥ ثنائي ميثوكسي ميثان dimethoxymethane و ١٥٠ مل من ثنائي كلورو ميثان

dichloromethane ويضاف ٠,٢ جرام من P - حمض طولوين سيلفونيك p-toluenesulfonic acid

ويغلى المحلول تحت الانحسار لمدة ٤٨ ساعة فوق حلقة استخلاص مملوءة بوسيلة منخل

جزئي (٥ أنجستروم ANG) وبعد التبريد ، يجرى الغسل لمرة واحدة باستخدام ٢٠ مل من

محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المشبعة ومرتين باستخدام

٢٠ مل من الماء كل مرة ويجفف خليط التفاعل فوق كبريتات المغنسيوم over magnesium ٢٠

sulfate والترشيح ويلي ذلك التركيز حتى حالة التجفيف بواسطة التبخير ويتكون الجزء المتبقي من حوالي ٨٠٪ من :

3-benzyloxy-6-methoxy-methoxymethoxymethyl-2-(methoxymethoxy-phenyl-methyl
pyran-4-one)- (بقيمة R_f : ٠,٥٥) هلام سيليكاً silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate /
٥ إيثانول ethanol ٩٨/٢ .

(د) :

3-Benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-methoxymethoxymethyl-2-(methoxymethoxy-p
henyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

بطريقة مماثلة لطريقة (مثال ١ ج) يتم الحصول على :

3-Benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-methoxymethoxymethyl-2-(methoxymethoxy-p
henyl-methyl)-1H-pyridin-4-one ١٠

من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-methoxymethoxymethyl-2-(methoxymethoxy-p
henyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

١٥ ويكون الناتج عبارة عن راتنج resin بلون بني بقيمة R_f : ٠,٣٦ (هلام سيليكاً silica gel ٦٠ ،
اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٦) .

(هـ) :

3-Benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-hydroxymethyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)- 1H-
pyridin-4-one

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦ هـ ، بعد إعادة التبلور من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane يتم الحصول على مركب :

3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-hydroxymethyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)- 1H-pyridin-4-one

٥ من ٢,١ جرام من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-methoxymethoxymethyl-2-(methoxy-methoxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

ويكون الناتج بنقطة انصهار تعادل نقطة تحول البلورات بدء من ١٦٦ م° يلي ذلك ١٨٩ إلى ١٩١ م° .

١٠ مثال ١٣ :

1-(2,3-Dihydroxy-propyl)-3-hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

ينتج عن هدرجة ١,٦٣ جرام من :

3-benzyloxy-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ، مركب :

1-(2,3-dihydroxy-propyl)-3-hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

١٥

بشكل مادة رغوية لا بلورية عديمة اللون . خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric ، بقيمة $R_f : 0,15$ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤) .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كآلاتي :

(أ):

3-Benzoyloxy-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]-

1H-pyridin-4-one

٥ . يجرى تحريك ٣,٩٣ من :

3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one (مثال ١ (ب))

و ٣ جرام من [CAS No.: 616-30-8] 3-amino-1,2-propanediol في ١١٠ م لمدة ١٧ ساعة

وإضافة ٥٠ مل من الماء و ٢٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate للوصول إلى حالة الانصهار

في درجة حرارة الغرفة للحصول على أشكال أبرية دقيقة بلون أصفر باهت . وترشح البلورات

١٠ . والغسل باستخدام الماء واسيتات الاثيل ethyl acetate . وينتج عن التجفيف مركب :

yields 3-benzyloxy-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]-

1H-pyridin-4-one

في شكل خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric بنقطة انصهار ١٩٨ إلى ٢١٥ م و يجرى

فصل نواتج الترشيح عاليه في قمع فاصل . ويغسل الطور العضوي مرتين باستخدام الماء

١٥ . والتركيز إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار ويتم إعادة تبلور الجزء المتبقي

من ٢٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate وبعد التجفيف ، يتم الحصول على نحو إضافي

على :

3-benzyloxy-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]-

1H-pyridin-4-one

بشكل بلورات مكعبة بلون أصفر . خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric بنقطة انصهار من ١٩٠ إلى ٢٠٦ م .

(ب) :

3-Benzyl-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin- 4-one

٥ . بطريقة مناظرة لمثال ٦ هـ ، بعد الفصل الكروماتوجرافي ، يتم الحصول على :

3-Benzyl-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin- 4-one

من ٢,١ جرام من :

3-benzyl-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]-
1H-pyridin-4-one

١٠ . ويكون الناتج عبارة عن مادة رغوية عديمة اللون ، بشكل خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric بقيمة R_f : ٠,٢٢ (هلام سيليك silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤) .

مثال ١٤ :

2-Benzyl-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-3-hydroxy-1H-pyridin-4-one . بطريقة مماثلة لطريقة

١٥ . مثال ٢ يتم بعد إجراء التبلور من الميثانول methanol ، الحصول على العنوان عاليه من ٠,٦ ، جرام من :

3-benzyl-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin- 4-one

ويكون المركب الناتج بنقطة انصهار من ١٨٥ إلى ١٨٦ م .

مثل ١٥ :

N-(2-Hydroxy-ethyl)-4-{hydroxy-[3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-methyl}-benzamide

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ يتم الحصول على :

N-(2-Hydroxy-ethyl)-4-{hydroxy-[3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-methyl}-benzamide

من ١,١٨ جرام من :

4-{hydroxy-[3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-methyl}-benzamide

١٠ ويكون الناتج عبارة عن مادة رغوية لا بلورية بلون وردي وقيمة R_f : ٠,١٥ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤) .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

أ) 4-[Hydroxy-(3-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-methyl]-benzoic acid . يذاب ٤,٤٨

جرام من حمض بيروميكونيك pyromeconic acid و ٧,٥١ جرام من :

١٥ 4-carboxybenzaldehyde [CAS No.: 619-66-9] في ٨ مل من الماء و ٤٣ مل من الماء من

هيدروكسيد الصوديوم NaOH بتركيز ٢ معياري و ١٥ مل من الميثانول methanol . ويتميز

المحلول بلون بني بتركيز هيدروجيني ١٠ ويترك المحلول لكي يركد في درجة حرارة الغرفة

لمدة ١٨ ساعة ويتم إزالة الميثانول methanol باستخدام مبخر دوار ويعادل المحلول المائي الذي

يتبقى باستخدام ٤٣ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N_2 ويجري ترشيح

٢٠ المنتج الذي يترسب والتجفيف لإنتاج :

4-[hydroxy-(3-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-methyl]-benzoic acid بنقطة تبدأ من ١٨٤ م التحلل .

(ب) 4-[(3-Benzoyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-hydroxy-methyl]benzoic acid benzyl ester : يحرك ١٠,٥ جرام من :

4-[(3-Benzoyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-hydroxy-methyl]benzoic acid benzyl ester ٢٢ ٥

جرام من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate في صورة مسحوق في ١٢٠ مل من ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide في درجة حرارة الغرفة وإضافة ١٤ جرام من بروميد البنزيل benzyl bromide وتحريك المعلق في درجة المعلق في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة وإجراء المزج يصب المعلق في ٥٠٠ مل من الماء والاستخلاص مرتين باستخدام

٢٠٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate في كل مرة وتغسل الأطوار العضوية أربع مرات باستخدام ٥٠ مل من الماء كل مرة والتجميع والتجفيف فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate

ويجرى إزالة عامل التجفيف بواسطة الترشيح ويلي ذلك تركيز نواتج الترشيح بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار وينتج عن الفصل الكروماتوجرافي مركب 4-[(3-benzyloxy-4-

oxo-4H-pyran-2-yl)-hydroxy-methyl]benzoic acid benzyl ester بشكل زيت أصفر اللون

١٥ وقيمة R_f : ٠,١٩ (هلام سيليك silica gel ٦٠ هكسين hexane / ثنائي كلورو ميثان

dichloromethane / اسيتات الاثيل ethyl acetate ١/١/١) .

(ج) :

4-[(3-Benzoyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-benzoic acid benzyl ester

acid benzyl ester

٢٠ بطريقة مناظرة لطريقة مثال ٦ ج يتم الحصول على مركب :

4-[(3-Benzoyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-benzoic acid benzyl ester

ويكون الناتج عبارة عن راتنج resin أصفر بقيمة R_f ٠,٥٧ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، هكسين hexane / ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / أسيتات الاثيل ethyl acetate . (١/١/١

(د) :

4-{[3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-methyl}-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamide

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ا ج ينتج عن تفاعل :

١٠ بشكل خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric عبارة عن راتنج resin أصفر بقيمة R_f ٠,١٩ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، هكسين hexane / كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤) .

(هـ) :

4-{[3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-hydroxy-methyl}-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamide

١٥

يجري غلي ٢,٢٥ جرام من :

4-{[3-benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl}-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamide

تحت الانحسار لمدة ٩٠ دقيقة في ١٥ مل من ميثانول methanol و ٥,٥ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز معياري وإزالة الميثانول methanol باستخدام مبخّر دوار ومعادلة الجزء المتبقي باستخدام كمية وفيرة من محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المائي واستخلاص المنتج الناتج مرتين باستخدام ٥٠ مل من أسيتات الاثيل ethyl acetate كل مرة وغسل الأطوار العضوية مرتين باستخدام ٢٠ مل من الماء كل مرة وتجمع الأطوار العضوية ويجفف فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate والترشيح ويركز ناتج الترشيح إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخّر دوار وينتج عن إعادة التبلور من الماء مركب :

4-{{3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-hydrox y-

methyl}-N-(2-hydroxy-ethyl)-benzamide

١٠

في شكل أحادي هيدرات monohydrate بنقطة انصهار تبدأ من ١٠٨ °م مع التحلل إلى درجة ٢٢٧ °م .

مثال ١٦ :

[3-Hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-acetic acid : بطريقة

١٥ مماثلة لطريقة مثال ١ تجرى الهدرجة التحفيزية لوزن ١,٠٢ من مركب :

of [3-benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-acetic acid sodium

salt ثم إعادة التبلور من الميثانول methanol التي ينتج عنها مركب :

[3-hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-acetic acid : في شكل

ثنائي هيدرات hydrates ملح الصوديوم sodium على هيئة بلورات بلون بيّج خفيف بنقطة

٢٠ انصهار تبدأ من ١٢٠ °م وتتميز بفقد الماء الخاص بإعادة التبلور ويبدء التحلل من ٣٠٠ °م .

ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كآلاتي :

(أ) :

{3-Benzoyloxy-4-oxo-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4H-pyridin- 1-yl}-

acetic acid ethyl ester

٥ . يجرى تحريك ٢,٥ جرام من :

3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one (مثال ١ ب)

و ٣,٥ جرام من هيدروكلوريد استر ester إيثيل الجليسين [دليل الخلاصات الكيميائية رقم

٣٣٠٦-٦٢٣] في خليط من ٢٥ مل من ثلاثي بوتيل امين tributylamine و ٥ مل من جليكول

الإيثيلين ethylene glycol في ١١٠ م لمدة ٤٠ ساعة ويلى ذلك إضافة ٢٠٠ مل من الماء وضبط

التركيز الهيدروجيني ليصل إلى ٤ باستخدام حمض هيدروكلوريك مخفف وإجراء الاستخلاص ١٠

مرتين باستخدام ١٠٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate كل مرة . وتقصل الأطوار العضوية

ثلاث مرات باستخدام ٥٠ مل من الماء كل مرة والتجفيف فوق كبريتات المغنسيوم magnesium

sulfate والترشيح والتركيز بالتبخير وينتج عن الفصل الكروماتوجرافي مركب :

{3-benzyloxy-4-oxo-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4H-pyridin- 1-yl}-

acetic acid ethyl ester

١٥

وبشكل راتنج resin بلون أصفر بقيمة R_f ٠,٢٥ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو

ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٩).

(ب) :

[3-Benzoyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-acetic acid ethyl

. ester

ينتج عن معالجة بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦ هـ ١,٣ جرام من :

{3-benzyloxy-4-oxo-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4H-pyridin- 1-yl}-

acetic acid ethyl ester

باستخدام حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N^٢ وإيثانول ethanol والفصل الكروماتوجرافي مركب :

[3-benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-acetic acid ethyl

ester

١٠ في شكل راتنج resin ضارب للصفار بقيمة R_f ١,٤ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٩).

ج [3-Benzoyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-acetic acid : في ٥

مل من هيدروكسيد الصوديوم NaOH بتركيز ٢ معياري و ١ مل من إيثانول ethanol . ويترك

خليط التفاعل لكي يركد لفترة ٢٠ ساعة في درجة حرارة الغرفة ويلي ذلك التبريد لمدة ساعة

واحدة في حمام بارد ويرشح خليط التفاعل والغسل باستخدام كمية صغيرة من الماء البارد وينتج

١٥ عن التجفيف في درجة حرارة الغرفة مركب :

[3-benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-acetic acid في شكل

رباعي هيدرات hydrates ملح الصوديوم sodium ويكون الناتج عبارة عن قشور عديمة اللون

بنقطة انصهار : بعد تحول البلورات في ٨٥ إلى ٩٥ م° و ١٩٠ إلى ١٩٥ م° .

مثال ١٧ :

4-{2-[(4-Fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-butyric acid

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ينتج عن هدرجة ١,٩ جرام من :

4-{3-benzyloxy-2-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-butyric acid وإعادة التبلور من ميثانول methanol :

4-{2-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-butyric acid

بشكل بلورات بلون وردي باهت بنقطة انصهار ١٧٧,٥ إلى ١٧٨,٠٠ م° .

١٠ ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال . كالآتي :

(أ) :

4-{3-Benzyloxy-2-[(4-fluoro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-butyric acid

ينتج عن تفاعل ٤,١ جرام من :

١٥ 3-benzyloxy-2-[(4-fluorophenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one على

نحواً مماثل لطريقة المثال ٨ أ مركب:

4-{3-benzyloxy-2-[(4-fluoro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-butyric acid

في شكل خليط دياستومرايسومري Diastereoisomeric عبارة عن بلورات بلون بييج بنقطة انصهار من ١٨٧ إلى ١٩٠ م .

(ب) :

4-{3-Benzoyloxy-2-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-oxo-4H-pyridin-1-yl} -

butyric acid

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٨ ب يتم الحصول على مركب :

4-{3-benzyloxy-2-[(4-fluoro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4-ox o-4H-

pyridin-1-yl}-butyric acid

من ١,٠ جرام من مركب 4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-butyric acid ويكون المركب الناتج عبارة

١٠ عن بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ٢١٥ إلى ٢٢٠ م .

مثال ١٨ :

{2-[(4-Fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-acet ic acid

بطريقة مناظرة لتلك الخاصة بمثال ١ ينتج عن هدرجة ١,٤٧ جرام من :

{3-benzyloxy-2-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-a cetic

acid

١٥

وإعادة التبلور مع اسيتات الاثيل ethyl acetate مركب :

(2-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-ace tic acid

بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٢٣ إلى ١٢٧ م .

ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالآتي :

(أ):

{3-Benzyl-oxy-2-[(4-fluoro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4-oxo- 4H-

pyridin-1-yl}-acetic acid

٥. يجرى تحريك ٥,٥٤ جرام من :

one 4-pyran-methyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-(4-fluorophenyl)-2-benzyl-oxy- (مثال

٣جـ) و ٤,٥ جرام من جليسين في خليط من ٥٥ مل من جليكول ثنائي الأثيلين diethylene

glycol و ٣٠ مل من ثلاثي - n - بوتيل امين في ١١٠ م لمدة ٤٨ ساعة ويخفف خليط التفاعل

باستخدام ١٠٠ مل من ماء و ٧٥ مل من حمض هيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢

١٠ والاستخلاص ثلاث مرات باستخدام ١٠٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate كل مرة وتغسل

الأطوار العضوية ثلاث مرات باستخدام ٥٠ مل من الماء كل مرة وتجمع الأطوار العضوية

والتجفيف فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate والترشيح والتركيز نواتج الترشيح إلى

حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار والجزء المتبقي الذي يظل خام يمثل مركب :

{3-benzyl-oxy-2-[(4-fluoro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4-oxo- 4H-

pyridin-1-yl}-acetic acid

١٥

في شكل خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric بقيمة R_f ١,٤ (هلام السيليكا silica gel

٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤).

(ب) :

{3-Benzoyloxy-2-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-acetic acid

ينتج عن المعالجة بطريقة مماثلة لطريقة مثال (٨) لوزن مقداره ٦,٠ جرام من خام

{3-benzoyloxy-2-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-acetic acid

بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١٤٧ إلى ١٥٠ م .

مثال ١٩ :

N-{2-[3-Hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl}-acetamide

١٠ بطريقة مناظرة لطريقة المثال (١) ينتج عن هدرجة ٠,٣٨٩ جرام من :

N-{2-[3-Hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl}-acetamide

والتبلور من اثير مركب :

N-{2-[3-benzoyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl}-acetamide

ويكون الناتج عبارة عن بلورات بلون بيج بنقطة انصهار ١٨٧,٥ إلى ١٩٠ م .

ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

(أ) :

1-(2-Amino-ethyl)-3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]- 1H-
pyridin-4-one

يجري غلي ٦,٥ جرام من :

٥ 3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one (مثال ١) تحت

الانحسار لمدة ٨ ساعات ، معاً مع ١٣ مل من إيثيلين ثنائي أمين ethylenediamine ، في ٦٥
مل من إيثانول ethanol وبطريقة مناظرة لطريقة مثل ١ جـ ينتج عن المزج مركب :

1-(2-amino-ethyl)-3-benzyl-oxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl] -1H-
pyridin-4-one

١٠ بشكل خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric بقيمة R_f ٠,٢ (هلام السيليكا silica gel
٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤).

(ب) :

N-2-{3-Benzyl-oxy-4-oxo-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4H-pyridin-1-
yl}-ethyl)-acetamide

١٥ يجري إذابة ٢,٦ جرام من خام:

1-(2-amino-ethyl)-3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]- 1H-
pyridin-4-one

في ٥٠ مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane . وفي درجة حرارة الغرفة ، يضاف ٣,٥
مل من قاعدة Hunig [دليل الخلاصات الكيميائية رقم ٥ - ٦٨ - ٧٠,٨٧] ويلى ذلك ٠,٨٥ مل من

انهيدريد الاسيتيك acetic anhydride ويترك المحلول لكي يركز في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة ويلي ذلك الغسل باستخدام ١ مل من حمض هيدروكلوريك HCl بتركيز ١ معياري 1N ومرتين باستخدام ١٠ مل من الماء ويجفف الطور العضوي على كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate والترشيح ويركز ناتج الترشيح إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار ويلي ذلك الفصل الكروماتوجرافي للجزء المتبقي على هلام السيليكا silica gel . ويجري استخدام خليط من اسيتات الاثيل ethyl acetate وإيثانول ethanol بنسبة ١/٩ على هيئة شاطف وبالتالي الحصول على :

N-(2-{3-Benzoyloxy-4-oxo-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4-4H-p yridin-1-yl}-ethyl)-acetamide

١٠ في شكل راتنج resin بقيمة R_f ٠,٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤).

(ج) :

N-{2-[3-Benzoyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl}-acetamide

١٥ يجري إذابة ٠,٣٣ جرام من :

N-(2-{3-benzoyloxy-4-oxo-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4-4H-p yridin-1-yl}-ethyl)-acetamide

في ٣,٥ مل من ميثانول methanol ويضاف ٠,٦٩ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N_2 . ويسخن المحلول في درجة مئوية لمدة ١٨ ساعة ويجري إضافة كمية زائدة من محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المائية وإجراء

الاستخلاص ثلاث مرات باستخدام ٥٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate في كل مرة وغسل الخلاصات ثلاث مرات باستخدام ١٠ مل من ماء في كل مرة ، وتجمع الأطوار العضوية وتجفف فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate ويجرى الترشيح وتركز نواتج الترشيح إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار ويتم تبلور الجزء المتبقي من اسيتات الاثيل ethyl acetate لإنتاج :

N-{2-[3-benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl}-

acetamide

ويكون الناتج عبارة عن بلورات بلون بيج بنقطة انصهار ١٨٠ إلى ١٨٢ م° .

مثال ٢٠ :

1-(2-Dimethylamino-ethyl)-3-hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one ١٠

ينتج عن هدرجة ١,٩٧ جرام من مركب ١,٩٧ جرام من :

3-benzyloxy-1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

بشكل بلورات عديمة اللون ، بنقطة انصهار ١٨٦ - ١٨٨ م° .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالآتي :

١٥ (أ) :

3-Benzoyloxy-1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)- methyl]-

1H-pyridin-4-one

بطريقة مناظرة لمثال ٨ أ ، ينتج عن تفاعل :

3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one (مثال ١ ب) مع

2-dimethylamino-ethylamine [CAS No.: 108-00-9] مركب :

yields 3-benzyloxy-1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yl-oxy) -

methyl]-1H-pyridin-4-one

بشكل خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric على هيئة راتنج resin بلون بني بقيمة R_f

٠,٤٤ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol

١/٤).

(ب) :

3-Benzyloxy-1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin -4-one

١٠ بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦ هـ ، يتم الحصول ، بعد الفصل الكروماتوجرافي ، على مركب :

3-Benzyloxy-1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin -4-one

من ٥,٢ جرام من مركب :

3-benzyloxy-1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)- methyl]-

1H-pyridin-4-one

١٥ ويكون المركب الناتج عبارة عن مادة رغوية لا بلورية : بقيمة R_f ٠,١٦ هلام السيليكا silica gel

٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤).

مثال ٢١ :

2-(Hydroxy-phenyl-methyl)-pyridine-3,4-diol : بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ ، ينتج عن
هدرجة ٠,٤٦٥ جرام :

3-benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyridin-4-ol analogously : مركب :

٥ 2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyridine-3,4-diol بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار
تبدأ من ٢٠٠ م مع التحلل .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالآتي :

أ) 3-Benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyridin-4-ol في درجة
حرارة الغرفة ، يتم صب ١٠٠ مل من محلول الامونيا في ميثانول (6M) methanol فوق ٥
١٠ جرام من 3-Benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyridin-4-ol (مثال
اب) ويترك خليط التفاعل لكي يرقد في قارورة مغلقة في درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ أيام
ويجري تركيز خليط التفاعل إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير في الفراغ وإضافة ١٠٠ مل من
الاثير إلى الجزء المتبقي ويرشح المعلق البلوري الذي تم تشكيله وغسل المنتج بواسطة الاثير
والتجفيف مما ينتج عنه مركب :

١٥ 3-benzyloxy-2-[phenyl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyridin-4-ol في شكل خليط
دياستروايسومري Diastereoisomeric . بلورات ضاربة إلى الصفرة بنقطة انصهار من ١٩٢
إلى ١٩٢,٥ م .

ب) 3-Benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyridin-4-ol : ينتج عن معالجة ٠,٧٨٣ جرام
من مركب من 3-Benzyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyridin-4-ol بطريقة مناظرة لطريقة

مثال ١ (د) مركب 3-Benzylloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-pyridin-4-ol بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢١٥ إلى ٢١٨ م مع التحلل ويكون التحلل البلوري من ٢٠٥ م .

مثال ٢٢ :

2-[Hydroxy-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-methyl]-pyridine-3,4-diol

٥ يذاب ٠,٩ جرام من :

3-benzylloxy-2-[(4-benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-pyridin-4-ol في ١٠٠ مل من الميثانول methanol والهدرجة في درجة حرارة الغرفة في وجود ٠,١٨ جرام من بلاديوم palladium على كربون (٥٪) حتى مستوى ٢ مول من الهيدروجين hydrogen لكل من مادة التفاعل ويولي ذلك إذابة المادة الحفازة بواسطة الترشيح وينتج عن تركيز المادة الفعالة بواسطة التبخير وينتج عن إعادة التبلور من: ١٠

methanol 2-[hydroxy-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-methyl]-pyridine-3,4-diol. بشكل

بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ٢١٠ م مع التحلل .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالاتي :

(أ) :

3-Benzylloxy-2-[(4-benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-m ethyl]- ١٥

pydridin-4-ol

يجري تفاعل مركب :

3-Benzylloxy-2-[(4-benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-m ethyl]-

pydridin-4-ol

(مثال ١١ ج) ، بطريقة مناظرة لطريقة مثال ٢١ أ لإنتاج مركب من :

3-Benzylloxy-2-[(4-benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one

بشكل راتنج resin بلون أصفر : خليط دياستروايسومري Diastereoisomeric . بقيمة R_f ٠,٣٥ م هلام السيليكا ٦٠ ، أسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol (١/٩) .

ب) 3-Benzylloxy-2-[4-benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-pyridin-4-ol :
بطريقة مناظرة لمثال ١ (د) ، تجرى معالجة مركب من :

3-Benzylloxy-2-[4-benzylloxy-3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-pyridin-4-ol لإنتاج
مركب من 3-methoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-pyridin-4-ol ويكون الناتج عبارة عن
بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢٤٨ إلى ٢٥٢ م . ١٠

مثال ٢٣ :

3-Hydroxy-1-methyl-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-pyridin-4-one

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ ، ينتج عن هدرجة ١,٣٥ جرام من :

3-benzylloxy-1-methyl-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-pyridin-4-one والتبلور من أسيتات

الاثيل ethyl acetate مركب : ١٥

3-hydroxy-1-methyl-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-pyridin-4-one بشكل بلورات صفرة
اللون بنقطة انصهار ٢١٠ إلى ٢١٦ م .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالاتي :

- أ) 3-Benzoyloxy-1-methyl-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-pyridin-4-one : يجري إذابة ٢,٢ من 3-benzyloxy-2-(hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-1-methyl-1H-pyridin-4-one (مثال ٧ب) في ٣٥ مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane و ٧ مل من سيلفوكسيد ثنائي الميثيل dimethyl sulfoxide وفي درجة حرارة الغرفة يجري إضافة ٤,٩ مل من ثلاثي إيثيل أمين triethylamine وأخيرا إضافة ٤,٣٣ جرام من بيريدين pyridine / مركب ثلاثي أكسيد الكبريت sulfur trioxide [دليل الخلاصات الكيميائية رقم ٣-٨٧-٢٦٤١٢] إلى المحلول. ويترك المحلول لكي يركد في درجة حرارة الغرفة لمدة ٨ أيام وبلي ذلك التخفيف باستخدام ٥٠ مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane والاستخلاص بواسطة الارتجاع ثلاث مرات باستخدام ٢٠ مل من الماء كل مرة ويجفف الطور العضوي فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate والترشيح والتركيز إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار ويجرى الفصل الكروماتوجرافي على هلام السيليكا silica gel ويتم استخدام خليط من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane وإيثانول ethanol بنسبة ١/٦ على هيئة شطف ويتم عند ذلك الحصول على : 3-Benzoyloxy-1-methyl-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-pyridin-4-one بشكل راتنج resin أصفر . بقيمة R_f : ٠,٣٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٦).

مثال ٢٤ :

- 3-Hydroxy-2-[pyridin-3-yl-(acetoxymethyl)]-1-methyl-1H-pyridin-4-one : يذاب ٢,٧ جرام من 3-benzyloxy-1-methyl-2-[pyridin-3-yl-(acetoxymethyl)]-1H-pyridin-4-one في ٥٠ مل من الميثانول methanol والهدرجة في درجة حرارة الغرفة فوق ٠,٦ جرام من بلاديوم palladium على كربون (٥٪) حتى مستوى ١ مول من الهيدروجين hydrogen لكل مول من مادة بدء التفاعل وإزالة المادة الحفازة بواسطة الترشيح ويركز ناتج الترشيح إلى حالة التجفيف

بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار وينتج عن إعادة التبلور من اسيتات الاثيل ethyl acetate

مركب 3-hydroxy-2-[pyridin-3-yl-(acetoxy)-methyl]-1-methyl-1H-pyridin-4-one .

بلورات بلون أحمر وردي خفيف بنقطة انصهار ١٥٣ إلى ١٥٤ م° .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالاتي :

٥ أ) 3-Benzoyloxy-1-methyl-2-[pyridin-3-yl-(acetoxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one : بطريقة

مماثلة لطريقة مثال ٩ أ ، ينتج عن التأسيل لمركب :

3-Benzoyloxy-1-methyl-2-[pyridin-3-yl-(acetoxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one (مثال ٧ب)

مركب 3-benzyloxy-1-methyl-2-[pyridin-3-yl-(acetoxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one شكل

راتنج resin أصفر غير رائق بقيمة R_f : ٠,٣٧ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو

١٥ ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤) .

مثال ٢٥ :

3-Hydroxy-1-methyl-2-pyridin-3-ylmethyl-1H-pyridin-4-one

يتم إذابة ٢,٨٣ جرام من 3-Hydroxy-1-methyl-2-pyridin-3-ylmethyl-1H-pyridin-4-one

(مثال ٢٤ أ) في ٥٠ مل من الميثانول methanol والهدرجة فوق ٠,٦ جرام من بلاديوم/

١٥ كربون (٥٪) وعلى نحواً مبدئي في درجة حرارة الغرفة ، حتى مستوى ١ مول من الهيدروجين

hydrogen لكل مول من مادة بدء التفاعل وبلي ذلك زيادة درجة الحرارة إلى ٥٠ م° وتستمر

الهدرجة حتى يكون هناك مول آخر من الهيدروجين hydrogen لمول من مادة بدء التفاعل

وإزالة المادة الحفازة بالترشيح ثم تركيز ناتج الترشيح إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام

مبخر دوار وينتج عن إعادة التبلور من الإيثانول ethanol / أثير ثنائي الاثيل diethyl ether

مركب 3-hydroxy-1-methyl-2-pyridin-3-ylmethyl-1H-pyridin-4-one بلورات عديمة اللون
بنقطة انصهار من ٢٠٩ إلى ٢١٢ م° والتحول البلوري من ١٨٨ م° .
مثال ٢٦ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(2-hydroxy-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١١ ، يتم الحصول على مركب :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(2-hydroxy-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one

من ١,٨٤ جرام من :

3-benzyloxy-2-[(2-benzyloxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

ويكون الناتج عبارة عن بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١٩٦ إلى ١٩٧ م° .
من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالآتي :

أ) 2-Hydroxy-2-[hydroxy-(2-hydroxy-phenyl)-methyl]-pyran-4-one : بطريقة مماثلة

١٥ لطريقة مثال ٣ أ يتم الحصول على مركب :

2-Hydroxy-2-[hydroxy-(2-hydroxy-phenyl)-methyl]-pyran-4-one من ٢,٢٤ جرام من

حمض بيروميكونيك pyromelic acid و ٣,٠٥ جرام من الساليسالدهيد salicylaldehyde

ويكون المركب الناتج بقيمة R_f : ٠,٤٥ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، أسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ٥/٩٥) .

ب) 3-Benzylloxy-2-[(2-benzylloxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-pyran-4-one : بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٣ أ يتم الحصول على مركب :

3-Benzylloxy-2-[(2-benzylloxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-pyran-4-one من ٤,٢٢ جرام من 3-hydroxy-2-[hydroxy-(2-hydroxy-phenyl)-methyl]-pyran-4-one ويكون المركب الناتج بصورة بلورات صفراء اللون بنقطة انصهار من ١٤٤ إلى ١٤٥,٦ م° .

ج) :

3-Benzylloxy-2-[(2-benzylloxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one
بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ب) ، يتم الحصول على :

3-Benzylloxy-2-[(2-benzylloxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one
من 3-benzylloxy-2-[(2-benzylloxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-pyran-4-one

ويكون المركب الناتج عبارة عن زيت سميك القوام بلون أصفر . خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric ، بقيمة R_f : ٠,٤٨ و ٠,٥٦ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، هكسين hexane /ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / استيات الاثيل ethyl acetate ١/١/١) .

د) :

3-Benzylloxy-2-[(2-benzylloxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ج) ، بعد الفصل الكروماتوجرافي ، من الحصول على مركب العنوان عاليه من ٥,٣١ جرام من :

3-benzylloxy-2-[(2-benzylloxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one

ويكون الناتج عبارة عن مادة رغوية بلون بيج . خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric ، بقيم R_f : ٠,١٥ و ٠,٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

٥ (—) 1H-(2-hydroxy-ethyl)-1-(2-benzyloxy-phenyl)-hydroxy-methyl-2-3-Benzyloxy-pyridin-4-one : بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦هـ ، بعد الفصل الكروماتوجرافي ، يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٢,٤٢ جرام من :

٢- (2-benzyloxy-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl-1-3-benzyloxy-2-hydroxy-ethyl-1H-pyridin-4-one

ويكون المركب الناتج عبارة عن مادة رغوية بلون بيج بقيمة R_f : ٠,١٧ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .
مثال ٢٧ :

3-Hydroxy-2-(hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-1-methyl-1H-pyridin-4-one : بطريقة
مناظرة لطريقة مثال ٧ يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ١,٨٨ جرام من مركب 3-benzyloxy-2-(hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-1-methyl-1H-pyridin-4-one ويكون المركب الناتج عبارة عن بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢٠٢ إلى ٢٠٤ م .
١٥

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالآتي :

أ) 2-(Hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-3-hydroxy-pyran-4-one : يتم الحصول بطريقة مماثلة لطريقة ٦ أ على مركب العنوان عاليه من ٥,٠٥ جرام من حمض بريوميكونيك pyromeconic acid و ٤,٨٢ جرام من بيريدين pyridine [CAS No.: 1121-60-4] 2-carbaldehyde ويكون المركب الناتج عبارة عن بلورات بلون أصفر وبنقطة انصهار من ١٦١,٢ م إلى ١٦٤ م .
٢٠

ب) 3-Benzylxy-2-(hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-pyran-4-one : بطريقة مماثلة لطريقة ٦
ب للحصول على مركب العنوان عاليه من :

2-(hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-3-hydroxy-pyran-4-one ويكون المركب الناتج عبارة
عن زيت بلون برتقالي بقيمة R_f : ٠,٥٦ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

ج) 3-Benzuloxy-2-[pyridin-2-yl-tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one :
بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦ ج يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ١٢ جرام من
مركب 3-benzyloxy-2-(hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-pyran-4-one ويكون المركب الناتج
عبارة عن خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric على هيئة بلورات بلون بيج ، بنقطة
انصهار ١٠٧ إلى ١٢١ م .

د) :

3-Benzylxy-1-methyl-2-[pyridin-2-yl(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-
4-one

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٧ أ يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٤,٥ جرام مركب 3-
benzyloxy-2-[pyridin-2-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one ويكـ
١٥ المركب الناتج عبارة عن راتنج resin أحمر ، خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric
بقيمة R_f : ٠,٠٥ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

هـ) 3-Benzylxy-2-(hydrox-pyridin-2-yl-methyl-1-methyl-1H-pyridin-4-one : بطريقة

٢٠ مماثلة لطريقة مثال ٧ ب يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٢,٥ جرام من :

3-benzyloxy-1-methyl-2-[pyridin-2-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

ويكون المركب الناتج عبارة عن راتينج resin بلون أصفر وقيمة R_f : ٠,٥٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤) .

مثال ٢٨ :

3-Hydroxy-1-2-hydroxy-ethyl-2-hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-1H-pyridin-4-one

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦ يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٠,٨٧٧ جرام من مركب :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-1H-pyridin-4-one

ويكون المركب الناتج عبارة عن بلورات عديمة اللون وتحلل بنقطة انصهار تبدأ من ١٨٥ م. ١٠

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالآتي :

(أ) :

3 Benzyloxy-1-2 hydroxy-ethyl)-2-[pyridin 2yl-(tetrahydropyran-2-ylox)-methl]-1H-pyridin-4-one

١٥

بطريقة مماثلة لمثال ٦د يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٤,٤ جرام من :

3-benzyloxy-2-[pyridin-2-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one (مثال

٢٧جـ) ويكون المركب الناتج عبارة عن مادة رغوية بلون أصفر عبارة عن خليط دياستر

يوايسومري Diastereoisomeric بقيمة R_f : ٠,٤٣ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان / dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٦) .

(ب) :

3-Benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-1H-pyridin-4-one

٥ يمكن الحصول بطريقة مماثلة لمثال ٦ هـ على :

3-Benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-1H-pyridin-4-one
من ١,٤ جرام من مادة :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxyethoxy)-2-[pyridin-2-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-
1H-pyridin-4-one

١٠ ويكون الراتنج resin في شكل بلورات بيضية اللون ، بدرجة انصهار تتراوح بين ١٧٣ إلى ١٧٦ م .

مثال ٢٩ :

-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyridin-4-one

ينتج بطريقة مماثلة لمثال ١ مادة :

١٥ -(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyridin-4-one - عن

طريق عملية الهدرجة لـ ١,١٩ جرام من مادة :

2-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-benzyloxy-1-methyl-1H-pyridin-4-one

ويكون الناتج في صورة بلورات بلون بيج فاتح بدرجة انصهار تتراوح بين ٢٣٠ - ٢٣٢ م .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالآتي :

أ) 2-(Benzol[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-hydroxy-pyran-4-one : يمكن الحصول بطريقة مماثلة لمثال ٣ أ على

2-(Benzol[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-hydroxy-pyran-4-one من ٥,٠٤ جرام من حمض البيروم المركز ، و ٧,١١ جرام من البيبيرونال [CAS-No.: 120-57-0] ويكون الناتج في صورة بلورات بلون بيج بدرجة انصهار تتراوح بين ١٥٨ - ١٦٠ م° .

ب) 2-(Benzol[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-benzyloxy-pyran-4-one : يمكن الحصول بطريقة مشابهة لمثال ١ أ بعد إجراء عملية الفصل الكروماتوجرافي لـ ٦,٧٤ جرام من مادة 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-benzyloxy-pyran-4-one على : - ١٠. 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-benzyloxy-pyran-4-one . ويكون الناتج في صورة راتينج resin أصفر اللون ، وتكون قيمة R_f : ٠,١٩ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، هكسين hexane / اسيتات الاثيل ethyl acetate ١/١) .

ج) :

2-[Benzol[1,3]dioxol-5-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-3-benzyloxy-pyran-4-one

١٥

يمكن الحصول بطريقة مشابهة لمثال ١ ب بعد إجراء عملية الفصل الكروماتوجرافي لـ ٧,١ جرام من مادة 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-benzyloxy-pyran-4-one على : صورة زيت بلون أصفر فاتح ، وقيمة R_f : ٠,٤٧ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، هكسين hexane / اسيتات الاثيل ethyl acetate ١/١) . ٢٠

د) 2-[Benzo[1,3]dioxol-5-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-3-benzyloxy-1-m ethyl- 1H-pyridin-4-one . يمكن الحصول بطريقة مشابهة لمثال ٧ أ على :

2-[Benzo[1,3]dioxol-5-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-3-benzyloxy-1-m ethyl-

1H-pyridin-4-one

٥ من ٢,٤ جرام من مادة :

[benzo[1,3]dioxol-5-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-3-benzyloxy-pyr an-4-one

ويكون لنواتج بلورات صفراء اللون في صورة مخلوط ذو دياستر يوايسومري Diastereoisomeric بدرجة انصهار تتراوح بين ١٤٨,٦ - ١٥٣ °م .

هـ) :

١٠ 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-benzyloxy-1-methyl-1H-pyridin-4 -one

يمكن الحصول بطريقة مشابهة لمثال ٧ ب على :

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-benzyloxy-1-methyl-1H-pyridin-4 -one

من ١,٦ جرام من مادة :

2-[benzo[1,3]dioxol-5-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-3-benzyloxy-1-m ethyl-

1H-pyridin-4-one

١٥

ويكون النواتج بلورات بلون بيج فاتح بدرجة انصهار تتراوح بين ٢٠٧,٥ - ٢٠٩,٣ °م .

مثال ٣٠ :

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

بطريقة مشابهة لمثال ١ ينتج :

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

عن طريق عملية الهدرجة لـ ١,٥ جرام من مادة :

2-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1 H-pyridin-4-one

١٠ ويكون الناتج بلورات بلون بيج بدرجة انصهار تتراوح بين ١٩٥ - ١٩٦ °م يمكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كالتالي :

(أ) :

2-[Benzol[1,3-]dioxol-5-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

١٥ يمكن الحصول بطريقة مشابهة لمثال ١جـ على :

2-[Benzol[1,3-]dioxol-5-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

في صورة مخلوط ذو دياستر يوايسومري Diastereoisomeric من ٢,٤ جرام من مادة :

2-[benzo[1,3]dioxol-5-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-3-benzyloxy-pyran-4-one

(مثال ٢٩ جـ) . ويكون الناتج في صورة راتنج resin أصفر اللون وتكون قيمة R_f : ٠,١٧ .

(هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، أسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

(ب) :

2-(Benzo-[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-

pyridin-4-one

يمكن الحصول بطريقة مشابهة لمثال ١د على :

2-(Benzo-[1,3]dioxol-5-yl-hydroxy-methyl)-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-

pyridin-4-one

١٠ من ٢,٢٨ جرام من مادة :

2-[benzo[1,3]dioxol-5-yl-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-

hydroxy-ethyl);1H-pyridin-4-one

ويكون الناتج في صورة بلورات صفراء اللون بدرجة انصهار تتراوح بين ٨٥ - ٨٧ °م .

مثال ٣١ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-4-nitro-phenyl]-methyl-1H-pyridin-4-one

hydrochloride

يصب ١,٩ ملي من حمض الهيدروكلوريك HCl المركز ٣٧٪ على ٠,١٩ جرام من مادة :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-nitro-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one

، ثم يسخن المخلوط عند درجة حرارة ١٠٠ م لمدة ٤٥ دقيقة مع التقليب .

يضاف ٢٠ ملي من الطولوين toluene وتجرى عملية المعايرة في حمام بدرجة حرارة ٥٠ م تحت ضغط ٦٠ ملي بار باستخدام مبخر دوار . تكرر عملية إضافة الطولوين toluene والمعايرة لمدة ٤ مرات .

تعاد عملية التبلور للمتبقيات البلورية من الإيثانول ethanol ، ناتجاً عنها :

yielding 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-nitro-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one hydrochloride .

١٠ ويكون الناتج في صورة بلورات بنية اللون بدرجة انصهار ٢٠٤ م مع التحلل .
يمكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالتالي :

أ) 3-Hydroxy-2-[hydroxy-(4-nitro-phenyl)-methyl]-pyran-4-one : يمكن الحصول بطريقة مشابهة لمثال ٣ أ على : 3-Hydroxy-2-[hydroxy-(4-nitro-phenyl)-methyl]-pyran-4-one من حمض البيروميكونك pyromeconic acid ، و ٢٢,٧ جرام من 4-nitrobenzaldehyde . ويكون الناتج في صورة بلورات صفراء اللون بدرجة انصهار ١٧٦ م مع التحلل .

١٥ ب) 3-Benzyloxy-2-[hydroxy-(4-nitro-phenyl)-methyl]-pyran-4-one : يمكن الحصول بطريقة مشابهة لمثال ١ أ بعد عملية إعادة التبلور من اسيتات الاثيل ethyl acetate على :

3-Benzyloxy-2-[hydroxy-(4-nitro-phenyl)-methyl]-pyran-4-one من مادة :

3-hydroxy-2-[hydroxy-(4-nitro-phenyl)-methyl]pyran-4-one بلورات صفراء اللون بدرجة انصهار تتراوح بين ١٦٧ - ١٦٨ م° .

ج) 3-Benzyl-oxy-2-[(4-nitro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one : يمكن الحصول بطريقة مشابهة لمثال اب على : 3-benzyl-oxy-2-[hydroxy-(4-nitro-phenyl)-methyl]pyran-4-one من مادة 3-benzyl-oxy-2-[(4-nitro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one ويكون الناتج في صورة راتينج resin أصفر اللون وتكون قيمة R_f : ٠,٤٨ و ٠,٥٥ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، هكسين hexane / ثنائي الكلورو chlorine ميثيلين / اسيئات الاثيل ethyl acetate ١/١/١) .

د) :

3-Benzyl-oxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-nitro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

يمكن الحصول بطريقة مشابهة لمثال ا ج على 3-Benzyl-oxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-nitro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one في صورة مخلوط ذو دياستر يوايسومري Diastereoisomeric من مادة 3-benzyl-oxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-nitro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one ويكون الناتج في صورة راتينج resin أصفر اللون وتكون قيمة R_f : ٠,١٦ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيئات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

هـ) :

3-Benzyl-oxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-nitro-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one

يمكن الحصول بطريقة مشابهة لمثال اد على :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-nitro-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one من ٠,٥١ جرام من 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-nitro-phenyl)-oxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one ويكون الناتج في صورة راتينج resin أصفر وتكون قيمة R_f : ٠,٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، أسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/١/١) .

مثال ٣٢ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

يتم عن طريق هدرجة ١,٩ جم من 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-1H-pyridin-4-one ، بطريقه مناظرة لمثال ١ ، يتم إنتاج 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-1H-pyridin-4-one بلورات بلون أصفر خفيف ذات نقطة انصهار ٢٠٥,٥ - ٢٠٧ °م .

يمكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كما يلي :

3-Hydroxy-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-pyran-4-one (أ)

يتم بطريقة مناظرة لمثال ٣ أ الحصول على 3-hydroxy-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-pyran-4-one . من ١١,٢ جم من حمض البيروميكونيك pyromeconic acid و ١٢,٠ جم P-تولويل الدهيد [دليل الخلاصات الكيميائية رقم ٠ - ٨٧ - ١٠٤] . بلورات عديمة اللون ذات نقطة انصهار ١٦١,٣ - ١٦٥,٣ °م .

ب) 3-Benzylloxy-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-pyran-4-one : يتم بطريقة مناظرة لمثال ١ أ للحصول على 3-benzylloxy-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-pyran-4-one . من ١١,١ جم ٣-3-hydroxy-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-pyran-4-one ومن أسيتات إيثيل بلورات عديمة اللون ذات نقطة انصهار ١٣٤,٤ - ١٣٥,٧ °م .

ج) 3-Benzylloxy-2-[(tetrahydropyran-2-yloxy)-p-tolyl-methyl]-pyran-4-one : يتم بطريقة مناظرة لمثال اب الحصول على 3-benzylloxy-2-[(tetrahydropyran-2-yloxy)-p-tolyl-methyl]-pyran-4-one في صورة مزيج - ثنائي ستريو ايسومري diastereoisomeric ، ويتم الحصول على ذلك من 3-benzylloxy-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-pyran-4-one زيت أصفر اللون بقيمة R_f : ٠,٧٤ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، ثاني كلورو ميثان dichloromethane / أسيتات الاثيل ethyl acetate ١/١) . ١٠

(د) :

3-Benzylloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(tetrahydropyran-2-yloxy)-p-tolyl-methyl]-1H-pyridin-4-one

يتم بطريقة مناظرة لمثال ا ج للحصول على :

3-benzylloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(tetrahydropyran-2-yloxy)-p-tolyl-methyl]-1H-pyridin-4-one ١٥

في صورة مزيج ثنائي ستريو ايسو ميري ، ويتم الحصول على ذلك من ٤,٤ جم

3-benzylloxy-2-[(tetrahydropyran-2-yloxy)-p-tolyl-methyl]-pyran-4-one . زيت أصفر اللون بقيمة R_f : ٠,٢٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، أسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) . ٢٠

هـ) 3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-1H-pyridin-4-one :

يتم بطريقة مناظرة لمثال ١٥ الحصول على :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-1H-pyridin-4-one من

٤,٥ جم - 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(tetrahydropyran-2-yloxy)-p-tolyl-methyl]-1H-pyridin-4-one

٥. 1H-pyridin-4-one بلورات عديمة اللون ذات نقطة انصهار ٩٥ - ٩٧ °م .

مثال ٣٣ :

2-[(4-Bromo-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-

one

يتم إذابة ١,٢ جم من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-bromo-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-

one

في ١٠٠ مل ميثانول methanol ، ويتم إضافة ٠,٢ مل ١، ٢- ثنائي كلورو بنزين dichlorobenzene وتتم هدرجة مزيج التفاعل فوق ٠,٢٤ جم بلاديوم palladium على كربون تحت درجة حرارة الغرفة وتحت الضغط العادي حتى يصبح المستوى ١ مول من الهيدروجين hydrogen لكل مول من مادة بدء التفاعل . يتم نزع العامل الحفاز بالترشيح ويتم تركيز الراشح حتى الجفاف بالتبخير ، ويتم إعادة تبلور المادة المتبقية ، من إيثانول ethanol ، وينتج عن ذلك :

2-[(4-bromo-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyridin-4-

one

بلورات عديمة اللون ذات انصهار ١٨٩-١٩٣ م يمكن أيضاً أن يتم تحضير نفس المنتج كما يلي :

يتم صب ١٢ مل من تركيز ٣٧٪ حمض الهيدروكلوريك HCl فوق ١,٢ جم من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-bromo-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one

، ويتم تسخين مزيج التفاعل بالتقليب في درجة ١١٠ م لمدة ١٠ دقائق ، وبعد التبريد يتم إضافة ١٥ جم من الثلج ، وبالتقليب والتبريد في حمام ثلج يتم معادلة مزيج التفاعل بمحلول من هيدروكسيد الصوديوم NaOH حتى يصل الرقم الهيدروجيني إلى ٦,٥ .

تتم إضافة ١٥ مل من استرات الاثيل ethyl acetate ويتم التقليب تحت درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة ، ويتم ترشيح المنتج وغسله بالماء واسترات الاثيل ethyl acetate ينتج عن عملية إعادة تبلور من الإيثانول ethanol yields 2-[(4-bromo-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one .

يمكن أن يتم تحضير مادة بدء التفاعل على سبيل المثال كما يلي :

3-Hydroxy-2-[hydroxy-(4-bromo-phenyl)-methyl]-pyran-4-one (أ)

١٥ يتم بطريقة مناظرة لمثال ٣ الحصول على 3-Hydroxy-2-[hydroxy-(4-bromo-phenyl)-methyl]-pyran-4-one من ٥,٦ جم من حمض بيروميكونيك pyromeconic acid و ٩,٥٣ جم ٤- بروم bromine وبنزالدهيد [دليل الخلاصات الكيميائية رقم ٤ - ٩١ - ١١٢٢] بلورات ذات نقطة انصهار ١٤٣-١٤٥ م .

ب) 3-Benzylxy-2-[hydroxy-(4-bromo-phenyl)-methyl]-pyran-4-one : يتم بطريقة
مناظرة لمثال ١١ وبعد إعادة التبلر من اسيتات الاثيل ethyl acetate ، الحصول على 3-
3-Benzylxy-2-[hydroxy-(4-bromo-phenyl)-methyl]-pyran-4-one . من ١٤,٠ جم 3-
hydroxy-2-[hydroxy-(4-bromo-phenyl)-methyl]pyran-4-one بلورات عديمة اللون ذات
نقطة انصهار ١٤٨ - ١٤٩ م .

ج) 3-Benzylxy-2-[(4-bromo-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4- one
يتم بطريقة مناظرة لمثال اب الحصول على 3-Benzylxy-2-[(4-bromo-phenyl)-
(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4- one في صهرج مزيج - ثنائي ستريوايسومري
diastereoisomeric من 3-benzylxy-2-[(4-bromo-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-
methyl]-pyran-4- one راتج resin أصفر بقيمة R_f : ٠,٤٧ (هلام السيليكا silica gel ٦٠
هكسين / hexane / ثنائي كلورو الميثان dichloromethane / اسيتات الاثيل ethyl acetate
(١/١/١) .

د) :

3-Benzylxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-bromo-phenyl)-(tetrahydropyran-2-ylo xy)-
methyl]-1H-pyridin-4-one ١٥

تم بطريقة مناظرة لمثال اج للحصول على :

3-Benzylxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-bromo-phenyl)-(tetrahydropyran-2-ylo xy)-
methyl]-1H-pyridin-4-one

في صورة مزيج ثنائي ستريوايسومري . من ٥,٢٥ جم

3-benzylxy-2-[(4-bromo-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4- one ٢٠

بقیمة R_f : ٠,١٩ (هلام السیلیکا silica gel ٦٠ ، اسیتات الاثیل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-bromo-phenyl)-methyl]-1H-pyr (هـ) idin-4-one : يتم بطريقة مناظرة لمثال ١٥ الحصول على 3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-benzyloxy-1- idin-4-one ٥ 2-[hydroxy-(4-bromo-phenyl)-methyl]-1H-pyr من ٥,٢ جم ٣- benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-bromo-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yl)oxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one ، بلورات بلون بيج خفيف ذات نقطة انصهار ٩٧ - ١٠٢ °م .
مثال ٣٤ :

2-[(4-Chloro-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one ١٠

يتم صب ٢٦ مل من ٣٧٪ تركيز من حمض الهيدروكلوريك HCl فوق ٢,٦٥ من 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-chloro-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one ، ويتم تسخين مزيج التفاعل بالتقليب عند درجة حرارة ١١٠ °م لمدة ١٠ دقائق ، وبعد التبريد يتم إضافة ١٠٠ جم من الثلج ، وبالتقليب والتبريد في حمام ثلج يتم معادلة مزيج التفاعل بحوالي ٢٢ مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم NaOH المركز وحتى يصل الرقم الهيدروجيني إلى ٦,٥ تتم إضافة ٥٠ مل من اسيتات الاثیل ethyl acetate ويتم التقليب تحت درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات . يتم ترشيح المنتج وغسله بالماء واسيتات الاثیل ethyl acetate وينتج عن ذلك 2-[(4-chloro-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one . نقطة الانصهار ١٨٤ - ١٨٦ °م . يمكن أن يتم تحضير ٢٠ مادة بدء التفاعل . على سبيل المثال كما يلي :

3-Hydroxy-2-[hydroxy-(4-chloro-phenyl)-methyl]-pyran-4-one (أ)

يتم بطريقة مناظرة لمثال ٣ أ الحصول على المركب المذكور بالعنوان من ٥,٦ جم من حمض البيروميكونيك pyromeconic acid و ٧,١ جم ٤-كلورو بنزالدهيد chlorobenzaldehyde [دليل الخلاصات الكيميائية رقم ١-٨٨-١٠٤]. بلورات بلون بيج ذات نقطة انصهار ١٤٤-١٤٦ م.

٥ (ب) 3-Benzylloxy-2-[hydroxy-(4-chloro-phenyl)-methyl]-pyran-4-one

يتم بطريقة مناظرة لمثال ١١ أ وبعد إعادة التبلور من اسيتات الاثيل ethyl acetate ، الحصول على المركب المذكور بالعنوان من ١١,٤ جم 3-hydroxy-2-[hydroxy-(4-chloro-phenyl)-methyl]pyran-4-one بلورات عديمة اللون ذات نقطة انصهار ١٤٢-١٤٣ م.

(ج) :

١٠ 3-Benzylloxy-2-[(4-chloro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran- 4-one

يتم بطريقة مناظرة لمثال ١ب الحصول على المركب المذكور بالعنوان من ١٢,٠ جم

3-Benzylloxy-2-[(4-chloro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran- 4-one

واحد في صورة مزيج ثنائي ستريو ايسومري diastereoisomeric . راتنج resin أصفر بقيمة

R_f : ٠,٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، هكسين hexane / ثنائي كلورو ميثان

١٥ dichloromethane / اسيتات الاثيل ethyl acetate (١/١/١) .

(د) 3-Benzylloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-chloro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yl oxy)-

methyl]-1H-pyridin-4-one : يتم بطريقة مناظرة لمثال ١ج الحصول على ٥,١ جرام من

المركب المذكور بالعنوان في صورة مزيج ثنائي ستريو ايسومري . من ٥,٠ جم 3-benzylloxy-

2-[(4-chloro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4 -one . بلورات بلون

أصفر ذات نقطة انصهار ١٥٧ - ١٦٧ م بقيمة R_f : ٠,٢٥ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ،
اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-chloro-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one (هـ —)
ridin-4-one : يتم بطريقة مناظرة لمثال اد الحصول على المركب المذكور بالعنوان . من ٥,١
جم ٥ 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-chloro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yl oxy)-
methyl]-1H-pyridin-4-one . بلورات بلون بيج ذات نقطة انصهار ٨٧ - ٩٢ م .

مثال ٣٥ :

1-(4-Chloro-phenyl)-9-hydroxy-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-8-one
يتم إضافة ٣٧٪ تركيز من حمض الهيدروكلوريك HCl إلى ٠,٢٤٥ جم 3-benzyloxy-1-(2-
ridin-4-one ١٠ hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-chloro-phenyl)-methyl]-1H-py (مثال ٣٤ هـ)،
ويتم تسخين المحلول بالتقليب عند درجة حرارة ١١٠ م ، وبعد التبريد يتم إضافة ٥ جم من الثلج
وتتم معدلة مزيج التفاعل بمحلول هيدروكسيد الصوديوم NaOH حتى يصل الرقم الهيدروجيني
إلى ٦,٥ ، ثم يتم إضافة ٥ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate ويتم تقليب لمدة ٤ ساعات في
حمام ثلج . يتم ترشيح المزيج وغسله بالماء واسيتات الاثيل ethyl acetate ، وتؤدي عملية
التجفيف إلى إنتاج المركب المذكور بالعنوان . بلورات وردي ذات نقطة انصهار (٢١١ -
٢١٤ م) .

مثال ٣٦ :

1-(4-Fluoro-phenyl)-9-hydroxy-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazi

يتم بطريقة مناظرة لمثال ٣٥ للحصول على المركب المذكور بالعنوان من ١,١ جم

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one

(مثال ٣هـ) بلورات بلون برتقالي ذات نقطة انصهار ٢٢١ - ٢٢٣ °م .

مثال ٣٧ :

1-(4-Bromo-phenyl)-9-hydroxy-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-8-one

يتم بطريقة مناظرة لمثال ٣٥ الحصول على المركب المذكور من ١,٠ جم

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-bromo-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-4-one

(مثال ٣٣هـ) بلورات بلون برتقالي ذات نقطة انصهار ٢٠٠ - ٢١٢ °م .

مثال ٣٨ :

6-[(4-Fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-7-hydroxy-3,4-dihydro-pyrido[2,1-c][1,4]-oxazine-1,8-dione

يتم إذابة ٢,٦٦ جم من :

5-benzyloxy-6-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-2-carboxylic acid

في ٢٠ مل ميثانول methanol ، وتتم هدرجة ذلك تحت درجة حرارة الغرفة فوق ٠,٠٥ جم بلاديوم palladium على كربون (٥%) حتى يصبح المستوى ١ مول من الهيدروجين hydrogen لكل مول من مادة بدء التفاعل .

يتم نزع العامل الحفاز بالترشيح ويتم تركيز الراشح حتى الجفاف بالتبخير باستخدام مبخّر دوار ، ويتم إعادة التبلور من الميثانول methanol وينتج عن ذلك المركب المذكور بالعنوان في صورة بلورات عديمة اللون ذات نقطة انصهار ٢٢١ - ٢٢٥ م .

يمكن أن يتم تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال كما يلي :

أ) 6-[(4-Fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic acid :

يتم إذابة ٧,٨ جم من 5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic acid [CAS No.: 499-78-5]

في ١٥ مل من الماء و ٤٧,٥ مل من هيدروكسيد الصوديوم NaOH بتركيز ٢١ معياري . وتتم

إضافة ٦,٢ جم من 4-fluorobenzaldehyde and then 20 ml من ميثانول methanol ، ويتم

التقليب تحت درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٨ ساعة . يتم نزع الميثانول methanol باستخدام مبخّر

دوار ويتم معادلة المحلول المائي المتبقي بـ ٤٧,٥ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز

٢ معياري N٢ . يتم تقليب المعلق البلوري الناتج في حمام ثلج لمدة ساعة واحدة ثم يتم ترشيح

الناتج وغسله بالماء . يتم التجفيف وينتج عن ذلك ١٠,٩ من المركب المذكور بالعنوان ، بقيمة

R_f : ٠,٢٧ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو الميثان dichloromethane / ميثانول

methanol / ماء / حمض الاسيتيك الجليدي glacial acetic acid ٧٥/٢٧/٥/٠,٥) .

(ب):

5-Benzyl-6-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic acid

benzyl ester

يتم بطريقة مناظرة لمثال ١٥ ب وبعد عملية الفصل الكروماتوجرافي للحصول على المركب المذكور بالعنوان من 6-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic acid بقيمة R_f : ٠,٢ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، هكسين hexane / استيئات الاثيل ethyl acetate ١/٢) .

٥ (ج) :

2-carboxylic acid benzyl ester
-Benzyloxy-6-[(4-fluoro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4-oxo-4 H-pyran-

يتم بطريقة مناظرة لمثال ٦ ج الحصول على المركب المذكور بالعنوان من :

5-benzyloxy-6-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylic acid
١٠ زيت بلون أصفر بقيمة R_f : ٠,٣٣ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، هكسين hexane / استيئات الاثيل ethyl acetate ١/٤) .

(د) :

5-Benzyloxy-6-[(4-fluoro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-2-carboxylic acid(2-hydroxy-ethyl)-amide

١٥ يتم غليان ٧,٢ جم من :

2-carboxylic acid benzyl ester
5-benzyloxy-6-[(4-fluoro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-4-oxo-4 H-pyran-

ويتم هذا الغليان تحت إنحسار لمدة ٤٨ ساعة في ٧٠ مل من الإيثانول ethanol و ٧ مل إيثانول أمين ethanalamine . يتم نزع المادة المذيبة باستخدام مبخر دوار ، ويتم أخذ المادة المتبقية في

١٠٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate وغسلها ثلاثة مرات بـ ٣٠ مل من ماء في كل مرة.

يتم تجفيف الطور العضوي فوق كبريتات مغنسيوم وترشيحه وتركيزه حتى الجفاف بالتبخير باستخدام مبخر دوار . يتم عمل فصل كروماتوجرافي على هلام السيليكا silica gel ، وينتج عن ذلك المركب المذكور بالعنوان . قيمة R_f : ٠,١ (هلام سيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤) .

(هـ) :

5-Benzyloxy-6-[(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-2-carboxylic acid

١٠ يتم إذابة اجم من :

5-benzyloxy-6-[(4-fluoro-phenyl)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-2-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide

١٥ في مزيج من ٥ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢ و ٥ مل من الإيثانول ethanol ، ويتم غليانه تحت انحسار لمدة ٣ ساعات ، وبعد التبريد حتى درجة حرارة الغرفة يتم إضافة ٧,٥ مل هيدروكسي hydroxy د صوديوم ٢ معياري . يتم نزع الإيثانول ethanol باستخدام مبخر دوار ويتم ضبط المحلول المائي المتبقي بحمض هيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢ حتى يصل الرقم الهيدروجيني إلى ٤ . يتم ترشيح البلورات المترسبة وتجفيفها وينتج عن ذلك المركب المذكور بالعنوان . بلورات بلون بيج بقيمة R_f : ٠,٢٦ (هلام سيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / ميثانول methanol / ماء/

٢٠ حمض الاسيتيك الجليدي glacial acetic acid ٥/٢٧/٧٥ / ٠,٥) .

مثال ٣٩ :

9-Hydroxy-1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-8-one : يتم بطريقة مناظرة
لمثال ٣٥ الحصول على المركب المذكور بالعنوان ١,٤٩ جم من مزيج متساوي التكافؤ تقريباً
من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one ٥
(مثال ١د) و

3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one (مثال ١)
بلورات بلون بيج ذات نقطة انصهار ٢٢٩ - ٢٣٤ °م .
مثال ٤٠ :

9-Hydroxy-1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-8-one ١٠ : يتم بطريقة مناظرة
لمثال ٣٥ الحصول على المركب المذكور بالعنوان ٠,٤٦ جم من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-1H-pyridin-4-on e (مثال
٣٢ هـ) . بلورات ضارب إلى الحمرة ذات نقطة انصهار ٢١٠ - ٢١٨ °م بالإحلال . تحويل
البلورات من عصيات إلى أبر من ٢٠٠ °م .

مثال ٤١ : ١٥

4-[2-(4-Fluorobenzyl)-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid ethyl

يتم هدرجة ٢,١ من :

4-{2-[acetoxymethyl-(4-fluorophenyl)-3-benzyloxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]}-butyric acid ethyl

في ٥٠ مل من رباعي هيدروفيوران tetrahydrofuran فوق ٠,٥ جم من بلاديوم palladium على كربون (٥٪) تحت ضغط طبيعي ودرجة حرارة ٥٠ م° حتى يصبح المستوى ٢ مول من الهيدروجين hydrogen لكل مول من مادة بدء التفاعل .

يتم نزع العامل الحفاز بالترشيح ويتم تركيز الراشح بالتبخير باستخدام مبخّر دوار . يتم إعادة التبلور من أسيتات الاثيل ethyl acetate وينتج عن ذلك المركب المذكور بالعنوان . بلورات ضارب إلى الحمرة قليلا ذات نقطة انصهار ١٣٧ - ١٤١ م° .

يمكن تحضير مادة بدء التفاعل على سبيل المثال كما يلي :

١٠ (أ) - 4-{3-Benzyloxy-2-[(4-fluorophenyl)-hydroxymethyl]-4-oxo-4H-pyridin-1-yl} butyric acid ethyl ester يتم إذابة ٢,١٥ جم من 4-{3-benzyloxy-2-[(4-fluorophenyl)-hydroxymethyl]-4-oxo-4H-pyridin-1-yl} -butyric acid (مثال ١٧ب) . في ١٠٠ مل إيثانول ethanol مطلق ، ويم إضافة ٢ مل من كلوريد الهيدروجين hydrogen في إثّر بتركيز ٥ معياري . ويتم غليان المحلول تحت انحسار لمدة ٥ ساعات ثم يتم تركيزه بالتبخير باستخدام مبخّر دوار ، ويتم إضافة ٥٠ مل تقريباً من التولوين toluene إلى المادة المتبقية ، وبغد التركيز حتى الجفاف بالتبخير مرة أخرى يتم إضافة ٢٠ مل من أسيتات إلى المادة المتبقية . يتم ترشيح البلورات المترسبة وغسلها بأسيتات الاثيل ethyl acetate وتجفيفها وينتج عن ذلك المركب المذكور بالعنوان في صورة هيدروكلوريد . بلورات عديمة اللون ذات نقطة انصهار ١٣٦ - ١٣٨ م° .

٢٠ (ب) :

4-{2-[Acetoxy-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-3-benzyloxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-butyric acid ethyl ester

يتم بطريقة مناظرة لمثال ٩ الحصول على المركب المذكور بالعنوان من 4-{3-benzyloxy-2-
butyric acid ethyl ester - [(4-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-4-oxo-4H-pyridin-1-yl} .
٥ راتج resin بلون باهت بعض الشيء بقيمة R_f ٠,١٢ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، ثنائي
كلورو ميثان dichloromethane / أسيتات الاثيل ethyl acetate ١/١) .

مثال ٤٢ :

2-Benzyl-3-hydroxy-1-(2-acetoxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

يتم هدرجة ٢٢ جم من حمض الأسيتيك 1,4-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-
acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl]-methyl ester ١٠
في ٥٠ مل من رباعي هيدروفيوران .
٥٠ جم من بلاديوم palladium على كربون (٥٪) تحت ضغط طبيعي
tetrahydrofuran فوق ٠,٥ جم من بلاديوم palladium على كربون (٥٪) تحت ضغط طبيعي
ودرجة حرارة ٥٠ م° حتى يصبح المستوى ٢ مول من الهيدروجين hydrogen لكل مول من مادة
بدء التفاعل يتم نزع العامل الحفاز بالترشيح ويتم تركيز الراشح بالتبخير باستخدام مبخر دوار ،
ويتم إعادة التبلور من رباعي هيدروفيوران ، وينتج عن ذلك المركب المذكور بالعنوان .
١٥ بلورات عديمة اللون ذات نقطة انصهار ١٣٩,٧ - ١٤٠,٧ م° .

يمكن تحضير مادة بدء التفاعل على سبيل المثال كما يلي :

(أ) :

Acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl]-
methyl ester

يتم عمل معلق من ١,٧٦ جم من :

benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenylomethyl)-1H-pyridin-4-one (مثال

١د) . في ٢٠ مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane ويتم إضافة ١,٥ مل من ثلاثي إيثيل الأمين ويتم إضافة ١,٠٤ مل من انهيدريد الاسيتيك acetic anhydride تم إضافة ٢٠ مجم من ثنائي مثيل الأميني amino - بيريدين pyridine ، ويتم التقليب تحت درجة حرارة الغرفة ، بعد ٥ ساعات يتم تخفيف محلول التفاعل بـ ١٠٠ مل من أسيتات إيثيل وغسله أربعة مرات بـ ٢٠ مل في كل مرة ، ومرة واحدة بـ ١٠ مل من محلول ملحي مشبع .

يتم تجفيف الطور العضوي فوق كبريتات مغنسيوم وترشيحه وتركيزه بالتبخير ، وينتج عن ذلك المركب المذكور بالعنوان في صورة منتج خام .

١٠ راتنج resin باهت اللون بقيمة R_f ٠,٥ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، أسيتات الإيثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

مثال ٤٣ :

Acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl-methyl]-

phenyl-methyl ester

١٥ يتم هدرجة ١,٦٢ جم من :

acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl-methyl]-

phenyl-methyl ester

في ١٠٠ مل من رباعي هيدروفيوران tetrahydrofuran فوق ٢٠٠ مجم من بلاديوم palladium على كربون (٥٪) تحت ضغط طبيعي وتحت درجة حرارة الغرفة حتى يصبح المستوى ١ مول

من الهيدروجين hydrogen لكل مول من مادة بدء التفاعل يتم نزع العامل الحفاز بالترشيح ويتم تركيز الراشح بالتبخير باستخدام مبخّر دوار ، وينتج عن ذلك المركب المذكور بالعنوان . بلورات عديمة اللون ذات درجة انصهار ١٥٤ - ١٥٦ °م يمكن أن يتم تحضير مادة بدء التفاعل على سبيل المثال كما يلي :

٥ (أ) :

Acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl-methyl]-phenyl-methyl ester

يتم عمل معلق من ١٧,٤ جم من 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl)-methyl-1H-pyridin-4-one (مثال ١د) ، تحت درجة حرارة الغرفة في ٢٠٠ مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane ويتم إضافة ٣٣ مل ثلاثي إيثيل الأمين ثم إضافة ١٨,٧ مل من انهيديريد الاسيتيك acetic anhydride ، وبعد أن يتم إضافة ٠,٥ جم من ٤-ثنائي ميثيل امينو بيريدين pyridine [دليل الخلاصات الكيميائية رقم ٣ - ٥٨ - ١١٢٢] يتم تقليب مزيج التفاعل تحت درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٣ ساعة . يتم إضافة ٥ مل من الإيثانول ethanol ويتم التقليب تحت درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ، وحتى تتم عملية المزج يتم غسل مزيج التفاعل ثلاث مرات بـ ٥٠ مل في كل مرة . يتم تجفيف الطور العضوي فوق كبريتات مغنسيوم ويتم ترشيحه . يتم تركيز الراشح بالتبخير باستخدام مبخّر دوار ، وينتج عن ذلك المركب المذكور بالعنوان راتينج resin بلون برتقالي بقيمة R_f : ٠,١٢٥ (هلام سيليكات silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / أسيتات الاثيل ethyl acetate ١/١) .

يمكن أيضاً أن يتم تحضير المركبات المذكورة فيما بعد بطريقة مناظرة للأمثلة من ١ إلى ٤٣ .

مثال ٤٤ :

4-{2-[(4-Fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl}-butyric acid ethyl ester

مثال ٤٥ :

4-[3-Hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid ethyl ester

مثال ٤٦ :

4-(2-Benzyl-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-butyric acid ethyl ester

مثال ٤٧ :

3,9-Dihydroxy-1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazino8-one

مثال ٤٨ :

1-(4-Fluorophenyl)-3,9-dihydroxy-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-8-one

مثال ٤٩ :

2-[(2-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

١٥

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ينتج عن هدرجة ١,٥ جرام من مركب 2-[(2-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one وإعادة التبلور من الإيثانول ethanol ، مركب العنوان عاليه بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١٧٧ إلى ١٧٨ م.

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

(أ) 2-[(2-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-pyran-4-one: From 5.6 g of pyromeconic acid : بطريقة مناظرة لطريقة مثال ٣ يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٥,٦ جرام من حمض بيروبيكونيك و ٦,٣٣ جرام من ٢-فلور fluorine و بنزالدهيد [رقم دليل الخلاصات الكيميائية ٥٢-٦ - ٤٤٦] ويكون المركب الناتج بشكل بلورات عديمة اللون وبنقطة انصهار من ١٢٢,٥ إلى ١٢٤ م .

(ب) 2-[(2-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-pyran-4-one: Reaction of 10.9 g of 2-[(2-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-pyran-4-one with bromine : مع بروم bromine يد البمزيل في N, N-ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide وكربونات البوتاسيوم potassium carbonate مركب العنوان عاليه بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١١٦ إلى ١١٦,٥ م .

(ج) 3-Benzoyloxy-2-[(2-fluorophenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one : بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ (ب) ينتج من تفاعل ١٣,٢ جرام من مركب 2-[(2-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-pyran-4-one with 3,4-dihydro-H-pyran مركب خام من العنوان عاليه بشكل خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric ، بقيمة $R_f = 0,55$ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ هكسين hexane / ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / اسيئات الاثيل ethyl acetate ١/١/١) .

(د) 3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(2-fluorophenyl)-(tetrahydro-pyran-2-ylo xy)-methyl]-1H-pyridin-4oone : يجري غلي ٥,٦٦ جرام من 3-benzyloxy-2-[(2-fluorophenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one تحت الانحسار لمدة ٢٤ ساعة في ٥٠ مل من إيثانول ethanol و ١٠ مل من إيثانول امين ethanolamine . وبطريقة

مماثلة لمعالجة مثال ١ (ج) ينتج من المركب للعنوان عاليه شكل شبه بلوري بلون أصفر وقيمة R_f : ٠,٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩).

2-[(2-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyr (—) idin-4-one : يجرى على ٦,٣ جرام من 2-[(2- 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(2- fluorophenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yl oxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one ٥ ٣ ساعات في ٦٥ من الإيثانول ethanol و ١٣ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢ لإجراء المعالجة ، يتم إزالة الإيثانول ethanol باستخدام مبخّر دوار ويخفف الجزء المتبقي باستخدام ٥٠ مل من الماء والتغطية باستخدام ٥٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate . مع التحريك ، يتم إضافة ٥٠ مل من محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المشبع ويتم ترشيح المنتج وغسله بالماء واسيتات الاثيل ethyl acetate ١٠ ويعطي التجفيف مركب العنوان عاليه بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١٦٤ إلى ١٦٦ م .

: مثال ٥٠ :

2-[(3-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

١٥ بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ينتج عن هدرجة وزن مقداره ١,٢ جرام من :

2-[(3-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

مركب العنوان المذكور عاليه بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١٩٤,٢ إلى ١٩٦,٢ م .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال . كالآتي :

(أ) 2-[(3-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-pyran-4-one : بطريقة مناظرة لطريقة مثال ٣ ، يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٥,٦ جرام من حمض بيروميكونيك pyromeconic acid و ٦,٣٣ جرام من 3-fluorobenzaldehyde [CAS No.: 456-48-4] بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٤٩ إلى ١٥٠,٥ م .

٥ (ب) 2-[(3-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-pyran-4-one : بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ (ب) ، ينتج عن تفاعل ١١,٢ جرام من 2-[(3-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-pyran-4-one مع بروميد البنزيل benzyl bromide في N, N-ثنائي مثيل فورماميد dimethylformamide وكربونات البوتاسيوم potassium carbonate مركب العنوان عاليه بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٩٥ إلى ٩٦ م .

١٠ (ج) 3-Benzoyloxy-2-[(3-fluorophenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one : بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ (ب) ينتج عن تفاعل ١١,٣ جرام من 2-[(3-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-pyran-4-one مع 3,4-dihydro-2H-pyran العنوان عاليه بشكل خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric لقيمة R_f ٠,٥ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، هكسين hexane / اسيتات ثنائي كلورو ميثان dichloromethane ١/١/١) .

١٥ (د) 3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(3-fluorophenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yl oxy)-methyl]-pyran-4-one : يرى على ٥,٠ جرام من مركب 3-benzyloxy-2-[(3-fluorophenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one تحت الانحسار لمدة ٢٤ ساعة في ٥٠ من إيثانول ethanol و ١٠ مل من إيثانول امين ethanolamine وينتج عن المعالجة بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ (ج) مركب العنوان عاليه بشكل راتينج resin بلون أصفر بقيمة R_f ٠,٢٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

هـ) 2-[(3-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyr
idin-4-one : يتم الحصول على مركب العنوان عاليه بطريقة مماثلة لمثال ٤٩ هـ من ٥,٣
جرام من - 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(3-fluorophenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yl
oxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one بشكل بلورات عديمة اللون وبنقطة انصهار من ١٧٩ إلى
١٨٢ م بتحول بلوري من ٨٠ م .

مثال ٥١ :

5-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-1,4-dihydro-p
yridine-2-carboxylic acid

مثال ٥٢ :

5-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-1,4-dihydro-p
yridine-2-carboxylic acid (2-hydroxyethyl)-amide

مثال ٥٣ :

2-[(4-Fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-6-hydrox y-
methyl-1H-pyridin-4-one

مثال ٥٤ :

Acetic acid 1-(2-acetoxy-ethyl)-6-[acetoxy-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-5-hydroxy-4-oxo-
1,4-dihydro-pyridin-2-yl methyl ester

مثال ٥٥ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-naphth-2-yl-methyl)-1H-pyridin-4-one

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ينتج مركب العنوان عاليه من هدرجة ١,٥ جرام من مركب

2-(hydroxy-naphth-2-yl-methyl)-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

٥ ويكون الناتج بلورات برتقالية بنقطة انصهار بتحلل بطيء من ٢٠٧ م .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

(أ) 2-(Hydroxy-naphth-2-yl-methyl)-3-hydroxy-pyran-4-one : بطريقة مماثلة لطريقة مثال

١٣ ، يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٥,٦ جرام من حمض بيروميكونيك

pyromeconic acid و ٨,٠٥ جرام من [CAS No.: 66-99-9] 2-naphthaldehyde ويكون المركب

١٠ الناتج بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٤٠ إلى ١٤٤ م .

(ب) 2-(Hydroxy-naphth-2-yl-methyl)-3-benzyloxy-pyran-4-one : بطريقة مماثلة لطريقة

مثال ١ (أ) ، يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من تفاعل ١٢,٩ جرام من 2-(hydroxy-

naphth-2-yl-methyl)-3-hydroxy-pyran-4-one مع :

benzyl bromide in N,N-dimethylformamide and potassium carbonate ويكون المركب

١٥ الناتج بشكل بلورات بلون بيج بنقطة انصهار من ١٥٩ إلى ١٦٠ م .

(ج) :

3-Benzyloxy-2-[naphth-2-yl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ (ب) يتم الحصول على المركب بالعنوان عاليه بشكل خام من تفاعل ١٢,٩ جرام من 2-(hydroxy-naphth-2-yl-methyl)-3-benzyloxy-pyran-4-one مع 3,4-dihydro-2H-pyran ويكون المركب الناتج بشكل خليط دياستريو ايسومري Diastereoisomeric بقيمة R_f : ٠,٥٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، هكسين hexane / ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / اسيئات الاثيل ethyl acetate ١/١/١) .

(د) :

3-Benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[naphth-2-yl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

يتم غلي ٥,٧ جرام من مركب

3-benzyloxy-2-[naphth-2-yl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one تحت الانحسار لمدة ٢٤ ساعة في ٦٠ مل من الإيثانول ethanol و ٦ مل من إيثانول امين ethanolamine وبطريقة مناظرة لمثال ١ ج تجري المعالجة للحصول على المركب بالعنوان عاليه حيث يكون بشكل مادة رغوية صلبة بلون أصفر بقيمة R_f : ٠,٢٥ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيئات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

(هـ) ١٥ :

2-[Naphth-2-yl-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one
يتم غلي ٥,٩ جرام من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[naphth-2-yl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

تحت الانحسار لمدة ٣ ساعات في خليط من ٦٠ مل من إيثانول ethanol و ١٢ مل من حمض هيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢ . يتم إزالة الإيثانول ethanol باستخدام مبخر دوار ويجرى تعادل المحلول المائي المتبقي باستخدام كمية وفيرة من محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المائي واستخلاص المنتج مرتين باستخدام ٥٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate مرة واحدة . وغسل الأطوار العضوية مرتين باستخدام ٢٠ مل من ماء مرة واحدة ومرة أخرى باستخدام ٢٠ مل من محلول ملحي وتجمع الأطوار العضوية والتجفيف فوق كبريتات المغنسيوم over magnesium sulfate والترشيح ثم تركيز ناتج الترشيح إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار وينتج عن إعادة التبلور من اسيتات الاثيل ethyl acetate مركب العنوان عاليه لكل مول ، ثلث مول من اسيتات الاثيل ethyl acetate على هيئة مذيب بلوري بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١١٠,٥ إلى ١١١,٥ م .

مثال ٥٦ :

4-[3-Hydroxy-2-(hydroxy-naphth-2-yl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid

مثال ٥٧ :

4-[3-Hydroxy-2-(hydroxy-naphth-2-yl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid

ethyl ester

مثال ٥٨ :

4-(3-Hydroxy-naphth-2-ylmethyl-4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-butyric acid ethyl ester

مثال ٥٩ :

4-{Hydroxy-[3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-m ethyl}-benzamide

٥. يجرى هدرجة ٠,٧ جرام من :

4-{[3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-hydrox y-methyl}-benzamide

في ٢٠ مل من ميثانول methanol فوق methanol ٠,٠٧ جرام بلاديوم palladium على كربون (٥٪) تحت مستوى معتاد من الضغط وفي درجة حرارة الغرفة - ويلي ذلك إزالة المادة الحفازة وإعادة تبلور المنتج من الميثانول methanol وينتج عن ذلك مركب العنوان عاليه بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢١٥,٤ إلى ٢١٦,٥ م .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

4-[Hydroxy-(3-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-methyl]-benzonitrile (أ)

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٣ أ يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ١١,٢ جرام من حمض بيرميكونيك و ١٣,١ جرام من [GAS No.: 105-07-7] 4-cyanobenzaldehyde ويكون المركب الناتج بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٦٤ إلى ١٦٧ م .

4-[(3-Benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-hydroxy-methyl]-benzonitrile (ب)

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ (أ) يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من تفاعل ٢٣,٣ جرام من 4-[hydroxy-(3-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-methyl]-benzonitrile مع benzyl

bromide in N,N-dimethylformamide و كربونات البوتاسيوم potassium carbonate ويكون
مركب العنوان عاليه الناتج بشكل بلورات بلون أصفر خفيف بنقطة انصهار من ١٣٤,٩ إلى
١٣٧,٨ م .

(ج) :

4-[(3-Benzoyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-ben-
zonitrile

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ (ب) ، يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من تفاعل ٢٦,٨
جرام من 4-[(3-benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-hydroxy-methyl]-benzonitrile مع

analogously 3,4-dihydro-2H-pyran ويتبع ذلك الفصل الكروماتوجرافي ويكون مركب
العنوان عاليه الناتج عبارة عن خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric بقيمة R_f ٠,٤٢ ،
(هلام السيليكا silica gel ٦٠ هكسين hexane / اسيتات الاثيل ethyl acetate ١/١) .

(د) :

4-[[3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-(tetra hydro-
pyran-2-yloxy)-methyl]-benzamide

١٥ يجري غلي ٤,١٧ جرام من :

4-[(3-benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-be-
zonitrile

تحت الانحسار لمدة ١٤٠ ساعة في ٤٠ مل من إيثانول ethanol و ٤,٢ إيثانول امين
ethanolamine وبطريقة مناظرة بطريقة مثال ١ج تجرى المعالجة والفصل الكروماتوجرافي

لإنتاج مركب العنوان عاليه شكل راتينج resin أصفر بقيمة R_f ٠,٤٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤) .

هـ):

4-{[3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-hydrox y-methyl}-benzamide

يجري غلي ١,٧ جرام من :

4-[[3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-(tetra hydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-benzamide

تحت الانحسار لمدة ٩٠ دقيقة في ٥ مل من ميثانول methanol و ٣,٧ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N_2 ولإجراء المعالجة يتم إزالة الميثانول methanol باستخدام مبخر دوار ويخفف الجزء المتبقي باستخدام ٥٠ مل من الماء والتغطية باستخدام ٢٠ مل من أسيتات الاثيل ethyl acetate والمعادلة باستخدام ٣,٧ مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم NaOH بتركيز ٢ معياري ويرشح الجزء المتبقي والغسل باستخدام ماء واسيتات الاثيل ethyl acetate وينتج عن التجفيف مركب العنوان عاليه بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٣٢ إلى ١٣٧ م .

مثال ٦٠ :

4-{Hydroxy-[3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-m ethyl}-benzonitrile

مثال ٦١ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-methyl-benzyl)-1H-pyridin-4-one : في درجة حرارة الغرفة ، يذاب ١,١٨ جرام من حمض اسيتيك Acetic acid و

٣ مل من الميثانول methanol وإضافة محلول هيدروكسيد الصوديوم NaOH بتركيز ٢ معياري ويحرك المحلول في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة ويلى ذلك التعادل باستخدام ٣ مل من حمض هيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N٢ وإزالة الميثانول methanol باستخدام مبخّر دوار وترشيح المنتج وينتج عن التجفيف لمركب العنوان عاليه الذي تم الحصول عليه على شكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢١٧ إلى ٢١٩ م .

١٠ من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالآتي :

(أ) :

Acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl]-p-

tolyl-methyl ester

في درجة حرارة الغرفة ، يجري تعليق ٣,٤٦ جرام من مركب :

١٥ 3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-1H-pyridin-4-one (مثال ٣٢ هـ) في ٣٥ مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane ويضاف ٥,٧ مل من ثلاثي امين

و ٢,٣٥ مل من انهيدريد الاسيتيك acetic anhydride وبعد إضافة ٠,٠٥ جرام من 4-dimethyl-

aminopyridine [CAS-No.: 1122-58-3] ، ويحرك خليط التفاعل في درجة حرارة الغرفة لمدة

١٨ ساعة ويضاف ٢ مل من الإيثانول ethanol ويجرى التحريك في درجة حرارة الغرفة لمدة

٢٠ ٣٠ دقيقة ولإجراء المعالجة ، يتم غسل خليط التفاعل مرة باستخدام ١٠ مل من حمض

الهيدروكلوريك HCl ٢ معياري وثلاث مرات باستخدام ١٠ مل من الماء والاستخلاص الارتجاعي للأطوار المائية مرة باستخدام ٢٠ مل من ثنائي كلورو الميثان dichloromethane وتجفف الأطوار العضوية المتجمعة فوق كبريتات المغنسيوم magnesium sulfate وover يولي ذلك الترشيح وتركز نواتج الترشيح بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار لإنتاج صورة خام من مركب العنوان عاليه بشكل راتينج resin بلون بيج وقيمة R_f : ٠,٧ (على هلام السيليكا silica gel ٦٠ في شاطئ ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤) .

ب) Acetic acid 2-[3-hydroxy-2-(4-methyl-benzyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl ester :
تجرى هدرجة ١,٤ جرام من acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl]-p-tolyl-methyl ester في ١٠٠ مل من رباعي هيدروأفيران فوق ٠,٤ جرام من بلاديم على كربون (٥%) في ٥٠ م تحت ضغط معتاد حتى يصل المستوى إلى ٢ مول من الهيدروجين hydrogen لكل مول من مادة بدء التفاعل وترشيح المادة وتركيز ناتج الترشيح لإنتاج مركب العنوان عاليه بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢٠٥ إلى ٢٠٦,٣ م .

مثال ٦٢ :

4-[3-Hydroxy-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid

١٥ مثال ٦٣ :

4-[3-Hydroxy-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid ethyl

ester

مثال ٦٤ :

4-[3-Hydroxy-2-(4-methyl-benzyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-butyric acid ethyl ester

مثال ٦٥ :

(+)-3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-on e

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ، ينتج المركب بالعنوان عاليه من هدرجة ٠,٢٧ جرام من :

(+)-3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-on e

° ويكون المركب الناتج عبارة عن بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ١٦٩ إلى ١٧٠ م ، D = $[\alpha]_D^{25} = +3.58$ م (C = ١٪ في ميثانول methanol) .

من الممكن تحضير مادة التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

(أ) :

(+)-Acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl-

methyl]-phenyl-methyl ester

يجرى الفصل الكروماتوجرافي لحمض اسيتيك Acetic acid الراسمي (عدم الفاعلية البصرية)

[1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl-methyl]-phenyl-

methyl ester

(مثال ٤٣ أ) على عمود محتوي على داعم تشيرال ، على سبيل المثال كثافة بصرية تشيرال

سيل ويستخدم هكسين hexane / إيثانول ethanol بنسبة ٢/٨ باعتباره شطف . وينتج عن

شطف الجزء الغير قطبي الأول مركب العنوان عاليه بشكل راتينج resin أصفر D = $[\alpha]_D^{25} = +10.4$ م (C = ١٪ في ميثانول methanol) .

١٥

(ب) - 4-pyridin-1H-methyl-2-(hydroxy-phenyl)-1-(2-hydroxy-ethyl)-3-benzyloxy-(+)-
one : يذاب ٠,٥ جرام من :

(+)-acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl-

methyl]-phenyl-methyl ester

٥ في ٥ مل من محلول ٦ جزيئي جرامي من الامونيا في ميثانول methanol والتحرك في درجة
الغرفة لمدة ٥ ساعات ويركز محلول التفاعل إلى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر
ويحرك الجزء المتبقي باستخدام الاثير وينتج عن الترشيح والتجفيف مركب العنوان عاليه بشكل
بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢٢٢-٢٢٤,٦ م . $[\alpha]_D^{25} = 277$ م ($C = 1\%$ في
ميثانول methanol) .

١٠ مثال ٦٦ :

(-)3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ ، ينتج مركب العنوان عاليه من هدرجة ٥,٩٨ جرام من :

(-)3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

ويكون الناتج بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٦٨ إلى ١٧٠ م .

١٥ $[\alpha]_D^{25} = 352$ م ($C = 1\%$ في ميثانول methanol) .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

(أ) :

(-)-Acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl-

methyl]-phe nyl-methyl ester

بطريقة مماثلة لمثال ٦٥ أ يتم الحصول على جزء أكثر قطبية لمركب العنوان عاليه من

racemic acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl-

methyl]-phe nyl-methyl ester

ويكون المركب عبارة عن راتينج resin بلون أصفر $[\alpha]_D = 100,5$ م $C = 1\%$ في

ميثانول (methanol) .

(ب) :

(-)-3-Benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

١٠ بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦٥ (ب) يتم الحصول على مركب العنوان من ١,٦ جرام من :

(-)-acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl-

methyl]-phe nyl-methyl ester

ويكون المركب عبارة عن بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢٢٣ إلى ٢٢٥,٥ م $[\alpha]_D =$

٢٧٢ م $C = 1\%$ في ميثانول (methanol) .

١٥ مثال ٦٧ :

Acetic acid 2-[2-(4-fluoro-benzoyl)-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl ester

مثال ٦٨ :

2-[(4-Fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyridin-4-one

مثال ٦٩ :

2-(4-Fluorobenzyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyridin-4-one

مثال ٧٠ :

2-(4-Fluoro-benzoyl)-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ٣٤ ، ينتج مركب العنوان عاليه من معالجة :

3-benzyloxy-2-(4-fluoro-benzoyl)-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one ويكون المركب

الناتج بنقطة انصهار ٢٠٩ إلى ٢١٦ م . من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل

المثال ، كالآتي :-

3-benzyloxy-2-(4-fluoro-benzoyl)-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one (أ) تذاب ٣,٦٩

جرام من :

2-[(4-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-

one are dissolved in 95 ml of acetonitrile

ويضاف ٧,٨٥ من [CAS No.: 15630-89-4] sodium percarbonate و ٠,٣٧ جرام من

pyridinium dichromate [CAS No.: 20039-37-6] و ٠,٤ جرام من المكافئ

[CAS No.: 5137-55-3] 336 ومع التحريك الشديد ، يتم تسخين خليط التفاعل تحت الانحسار

لمدة ٦ ساعات وبلي ذلك تركيز المحلول المعلق وبلي ذلك التركيز إلى حالة التجفيف بواسطة

التبخير ويضاف الماء إلى الجزء المتبقي واستخلاص المنتج باستخدام اسيتات الاثيل ethyl

acetate وتعطي إعادة التبلور من اسيتات الاثيل ethyl acetate مركب العنوان عاليه بنقطة انصهار من ١٨٢ إلى ١٨٢,٦ م° .

مثال ٧١ :

Acetic acid 2-[3-hydroxy-2-(4-fluorobenzyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl

٥ . بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦١ (ب) ينتج مركب العنوان عاليه من هدرجة ٦,٢ جرام من

Acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-2-yl]-(4-fluorophenyl)-methyl ester analogously

ويكون المركب الناتج في شكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١١٨ إلى ١١٩ م° .

ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

١٠ (أ) :

Acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3:benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl]-(4-fluorophenyl)-methyl ester

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦١ أ يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٤,٧ جرام من

2-[(4-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

١٥

(مثال ٣ هـ) ويكون المركب الناتج عبارة عن راتينج resin عديم اللون بقيمة R_f ٠,٤٨ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

مثال ٧٢ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-fluorobenzyl)-1H-pyridin-4-one

يجرى إذابة ٢,٠ جرام من :

acetic acid 2-[3-hydroxy-2-(4-fluorobenzyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl ester

dissolved

في ٢٠ مل من ميثانول methanol ويضاف ٥ مل من محلول بتركيز ٦ جزيئي من الامونيا في الميثانول methanol ويحرك محلول التفاعل في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة ويترسب المنتج في شكل كتلة بلورية سميكة القوام والترشيح والغسل باستخدام ميثانول methanol وينتج عن التجفيف مركب العنوان عاليه في شكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢٢٥ إلى ٢٣١ م (تحلل يبدأ من ١٩٠ م) .

مثال ٧٣ :

2-(4-Fluoro-benzoyl)-pyridine-3,4-diol بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ ينتج مركب العنوان

عاليه من هدرجة ٠,٨٨ جرام من : 2-(4-fluoro-benzoyl)-pyridine-3,4-diol

وإعادة التبلور ويكون المركب الناتج بشكل بلورات ضارب للحمرة بنقطة انصهار من ٢٤٩ إلى

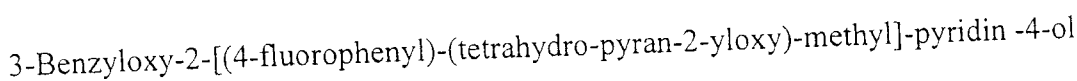
٢٥١ م مع التحلل .

ومن الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

(أ) :

3-Benzyloxy-2-[(4-fluorophenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-pyridin-4-ol

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٢١ (أ) ينتج التفاعل بالعنوان عاليه من تفاعل :

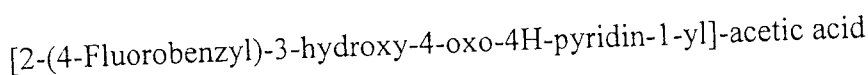


(مثال ٣ج) مع الامونيا ويكون المركب الناتج بشكل راتينج resin بقيمة R_f : ٠,٦٢ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol ١/٤) .

٥ (ب) 3-Benzoyloxy-2-[hydroxy-(4-fluorophenyl)-methyl]-pyridin-4-ol : بطريقة مناظرة لطريقة ١ (د) ، ينتج مركب العنوان عاليه من معالجة مركب 3-Benzoyloxy-2-[hydroxy-(4-fluorophenyl)-methyl]-pyridin-4-ol ويكون الناتج عبارة عن بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢٠٨ إلى ٢١٣ م مع التحلل .

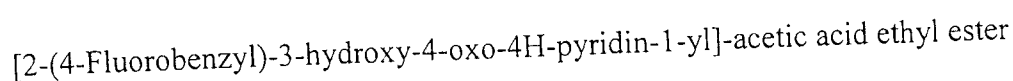
١٠ (ج) 3-Benzoyloxy-4-hydroxy-pyridin-2-yl)-(4-fluorophenyl)-methanone : بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٧ أ ، بعد الفصل الكروماتوجرافي ينتج مركب العنوان عاليه من ١,٦٢ جرام من مركب 3-benzoyloxy-2-[hydroxy-(4-fluorophenyl)-methyl]-pyridin-4-ol ويكون المركب الناتج بشكل راتينج resin بلون ضارب للخضرة وبقيمة R_f : ٠,٥٣ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٦) .

مثال ٧٤ :



١٥ بلورات بلون ضارب للحمرة بنقطة انصهار من ٢٣٣ إلى ٢٣٥ م والتحلل من ٢١٥ م .

مثال ٧٥ :



مثال ٧٦ :

2-(4-Fluorobenzyl)-pyridine-3,4-diol:

بلورات بلون ضارب للصفرة بنقطة انصهار ٢٣٦ إلى ٢٤٠ م° وبتحلل بلوري من ١٨٠ م° وبتحلل بطيء من ٢١٥ م° .

مثال ٧٧ : ٥

2-(4-Fluorobenzyl)-3-hydroxy-1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyridin-4-one

بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٦٠,٣ إلى ١٦١,٢ م° .

مثال ٧٨ :

4-[2-(4-Fluorobenzyl)-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-ylmethyl]-benzoic acid

مثال ٧٩ : ١٠

Acetic acid 2-[3-hydroxy-2-(4-methyl-benzyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl

بلورات عديمة اللون Colourless crystals بنقطة انصهار ٢٠٥ إلى ٢٠٦,٣ م° لمثال ٦١ ب

مثال ٨٠ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-chlorobenzyl)-1H-pyridin-4-one:

١٥

بلورات بلون بيج بنقطة انصهار من ٢٢٢ إلى ٢٢٤ م° مع التحلل .

مثال ٨١ :

Acetic acid 2-[3-hydroxy-2-(4-chlorobenzyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl ester

مثال ٨٢ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-bromobenzyl)-1H-pyridin-4-one

مثال ٨٣ :

Acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl]-(2-fluorophenyl)-methyl ester

بطريقة مناظرة لمثال ١ يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من هدرجة ٢,١٥ جرام من

acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl]-(2-fluorophenyl)-methyl ester

ويكون الناتج بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٧٣ إلى ١٧٤,٥ °م .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

(أ) :

Acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl]-(2-

fluorophenyl)-methyl ester: Acetylation

بطريقة مماثلة لمثال ٦ أ يتم الحصول على الصورة الخام لمركب العنوان عاليه من تأسيل ١,٧١

جرام من :

2-[(2-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1Hopyr idin-4-one

(مثال ٤٩ هـ) ويكون المركب الناتج بشكل راتينج resin بيج وقيمة R_f : ٠,٢٧ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

٥ مثال ٨٤ :

Acetic acid 2-[3-hydroxy-2-(3-fluorobenzyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl ester

بطريقة مماثلة لطريقة ٦١ (ب) يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من هدرجة ١,٩٥ جرام من :

acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl]-(3-fluorophenyl)-methyl ester

١٠

ويكون المركب الناتج بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٤٧,٩ إلى ١٤٩,٣ م .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالآتي :

(أ) :

Acetic acid [1-(2-acetoxy-ethyl)-3-benzyloxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl]-(3-

fluorophenyl)-methyl ester

١٥

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ٦١ أ ، ينتج مركب العنوان عاليه بصورة خام من تأسيل ١,٦٧ جرام من :

2-[(3-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

(مثال ٤هـ) بقيمة : R_f : ٠,٣٧ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

مثال ٨٥ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(3-fluorobenzyl)-1H-pyridin-4-one

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ٧٢ يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٠,٧٠٢ جرام من acetic acid 2-[3-hydroxy-2-(3-fluorobenzyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-ethyl-ester (مثال ٨٤) ويكون المركب الناتج بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار ٢٣٥ إلى ٢٤٢°م ، يتحلل بطئ يبدأ من ٢٠٤°م .

مثال ٨٦ :

3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-thiophen-2-yl-methyl)-1H-pyridin-4-one

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ ، بعد الفصل الكروماتوجرافي ، يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من هدرجة ٠,٩٥٢ جرام من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-thiophen-2-yl-methyl)-1H-pyridin-4-one ١٥

ويكون المركب الناتج بنقطة انصهار من ١٨٦,٩ إلى ١٨٧,٣°م ومن الممكن تحضير مادة بدأ التفاعل ، على سبيل المثال كالآتي :

3-Hydroxy-2-(hydroxy-thiophen-2-yl-methyl)-pyran-4-one (أ)

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ٣ (أ) ، يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٦,٥ جرام من حمض بيروميكونيك pyromeconic acid و ٥,٦ جرام من thiophene-2-carbaldehyde [CAS No.: 98-03-3] ويكون الناتج بشكل بلورات بلون ضارب للصفرة وبنقطة انصهار من ١٤٤ م مع التحلل .

٥ (ب) 3-Benzylloxy-2-(hydroxy-thiophen-2-yl-methyl)-pyran-4-one

طريقة مماثلة لطريقة مثال ١ (أ) ، يتم الحصول على المركب بالعنوان عاليه من تفاعل ٤,٣٩ من 3-hydroxy-2-(hydroxy-thiophen-2-yl-methyl)-pyran-4-one مع بروميد البنزيل benzyl في N,N-dimethylformamide and potassium carbonate analogously / بنقطة انصهار ١١٤,٨ إلى ١١٧ م .

١٠ (ج):

3-Benzylloxy-2-[(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-yl-methyl]-pyran-4-one

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ (ب) والفصل الكروماتوجرافي يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من تفاعل ٤,٣ جرام من 3-benzylloxy-2-(hydroxy-thiophen-2-yl-methyl)-pyran-4-one ويكون المركب الناتج عبارة عن خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric بقيمة R_f : ٠,٢٨ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ هكسين hexane / اسيتات الاثيل ethyl acetate ١٥ (١/٢ .

(د):

3-Benzylloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-yl-

methyl]-1H-pyridin-4-one

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ (ج) والفصل الكروماتوجرافي ، يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من تفاعل :

3-benzyloxy-2-[(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-thiophen-2-yl-methyl]-pyran-4-one

إيثانول امين ethanolamine . ويكون المركب عاليه عبارة عن مادة رغوية بلون بني بقيمة R_f : ٠,٢٤ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩).
(هـ) :

3-Benzyl-oxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-thiophen-2-yl-methyl)-1H-pyridin-4-one

يجري غلي ١,٨٨ جرام من :

3-Benzyl-oxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-thiophen-2-yl-methyl)-1H-pyridin-4-one

١٠ تحت الانحسار لمدة ٩٠ دقيقة في ٧ مل من إيثانول ethanol و ٤,٢٥ مل من حمض هيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N_2 ولإجراء المعالجة ، يتم إزالة الميثانول methanol باستخدام مبخر دوار ويخفف الجزء المتبقي باستخدام ٢٠ مل من ماء والتغطية باستخدام ٢٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate ويلي ذلك مع التحريك يتم إضافة ١٠ مل من محلول كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate المشبع وترشيع المنتج وغسله بالماء
١٥ واسيتات الاثيل ethyl acetate وينتج عن التجفيف مركب العنوان عاليه بشكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٩٣,٨ إلى ١٩٦ م

مثال ٨٧ :

9-Hydroxy-1-(4-methylthio-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-8-one

hydrochloride

يتم غلي ٥,٩٩ جرام من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-methylthio-phenyl)-methyl]-1 H-

pyridin-4-one

تحت الانحسار لمدة ٤٥ دقيقة في ٦٠ مل من حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز معياري ويبرد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة والتغطية باستخدام ١٠ مل من اسيتات الاثيل ethyl acetate ومع التحريك الشديد ، يتم تعادل خليط التفاعل باستخدام محلول هيدروكسيد الصوديوم NaOH المخفف حتى يترسب المنتج في شكل بلورات ويترك خليط التفاعل لكي يركد لمدة ليلة في مبرد ويلي ذلك الترشيح وتغسل البلورات والغسل باستخدام كمية ضئيلة من كحول بارد وينتج عن التجفيف مركب العنوان عاليه نقطة انصهار من ٢٣٥ إلى ٢٣٨ م° .

من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

3-Hydroxy-2-[hydroxy-(4-methylthio-phenyl)-methyl]-pyran-4-one (أ)

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ٣ أ يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٩,٣ جرام من حمض بيروميكونيك pyromeconic acid و ١٤ جرام من 4-(methylthio)-benzaldehyde [CAS No.: 3446-89-7] ويكون الناتج المركب الناتج عبارة عن بلورات بلون بني .

ب) 3-Benzyloxy-2-[hydroxy-(4-methylthio-phenyl)-methyl]-pyran-4-one :

بطريقة مناظرة لطريقة مثال ١ (أ) يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من تفاعل ١٦,٦ جرام من 3-Benzoyloxy-2-[hydroxy-(4-methylthio-phenyl)-methyl]-pyran-4-one مع بروميد بنزيل benzyl bromide في :

5. عبارة عن بلورات بلون ضارب للصفار بنقطة انصهار من ٨٢ إلى ٨٢,٥ م° .
N,N-dimethylformamide and potassium carbonate analogously ويكون المركب الناتج

ج) 3-Benzoyloxy-2-[(4-methylthiophenyl)-(tetrahydropyran-2-yoxy)-methyl]-pyran-4-one
بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ (ب) يتم الحصول على الصورة الخام للمركب الخاص بالعنوان عاليه من تفاعل ١٦,٧ جرام من 3-Benzoyloxy-2-[(4-methylthiophenyl)-(tetrahydropyran-2-yoxy)-methyl]-pyran-4-one مع 3,4-dihydro-2H-pyran analogously ويكون المركب الناتج
١٠. عبارة عن خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric بقيمة R_f ٠,٦٥ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، هكسين hexane / ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / اسيئات الاثيل ethyl acetate ١/١/١) .

د) 3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-methylthio-phenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one
١٥. يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من تفاعل ١١,٣ جرام من 3-benzyloxy-2-[(4omethylthio-phenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-pyran-4-one ويكون المركب الناتج عبارة عن مادة رغوية بلون أصفر وبقيمة R_f ٠,١٦ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيئات الاثيل ethyl acetate / إيثانول ethanol ١/٩) .

هـ) :

3-Benzoyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[hydroxy-(4-methylthio-phenyl)-methyl]-1 H-pyridin-4-one

يتم الحصول على مركب العنوان عاليه من ٧,٨ جرام من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-[(4-methylthio-phenyl)-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

وفقاً لطريقة مثال ١ (د) ويكون المركب الناتج بنقطة انصهار من ١٢٠ إلى ١٢٥ م .

٥ مثال ٨٨ :

9-Hydroxy-3-methoxy-1-phenyl-3, 4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-8-one

بطريقة مماثلة لطريقة مثال ١ ينتج المركب المذكور بعاليه من هدرجة ١,٣ جرام من :

9-Hydroxy-3-methoxy-1-phenyl-3, 4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-8-one

ويكون الناتج عبارة عن بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ٢٠١,٧ إلى ٢٠٣,٥ م . من الممكن تحضير مادة بدء التفاعل ، على سبيل المثال ، كالاتي :

(أ) :

3-Benzyloxy-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

يجري غلي ٤,٠٤ جرام من :

3-Benzyloxy-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-methyl]-1H-pyridin-4-one

(مثال ١٥) تحت الإنحسار لمدة ٤٥ ساعة في ٤٠ مل من إيثانول ethanol و ٤ مل من :

[CAS No.: 22483-09-6] 4 ml of 2-aminoacetaldehyde dimethyl acetal لإجراء المعالجة
يتم إزالة الإيثانول ethanol باستخدام مبخر دوار ويوضع الجزء المتبقي في ٢٠٠ مل من
اسيتات الاثيل ethyl acetate والغسل ثلاث مرات باستخدام ٥٠ مل من الماء كل مرة ويجري
تجفيف الطور العضوي فوق كبريتات المغنسيوم over magnesium sulfate والترشيح والتركيز
حتى حالة التجفيف بواسطة التبخير باستخدام مبخر دوار والفصل الكروماتوجرافي للحصول
على مركب العنوان عاليه الذي يكون بشكل خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric على
هيئة راتينج resin برتقالي وقيمة R_f : ٠,٤٥ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، هيئة الإثيل/
إيثانول ethanol ١/٩) .

9-Benzoyloxy-3-methoxy-1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-8-one (ب)
١٠ يتم غلي ٢,١٣ جرام من :

3-benzoyloxy-1-(2,2-dimethoxy-ethyl)-2-[phenyl-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-m ethyl]-
1H-pyridin-4-one

تحت الانحسار لمدة ساعتين لمدة ساعتين في ٥ مل من الميثانول methanol و ٨,٨ مل من
حمض الهيدروكلوريك HCl بتركيز ٢ معياري N_2 ويجري تقطير للميثانول methanol
باستخدام مبخر دوار وتجفيف الجزء المتبقي بالماء وتعادله باستخدام ٨,٨ مل من محلول
هيدروكسيد الصوديوم NaOH ٢ معياري . ويجري الاستخلاص باستخدام اسيتات الاثيل ethyl
acetate وتغسل الخلاصات مرتين باستخدام الماء وتجفف الخلاصات ويجري ترشيحها
وتركيزها بواسطة التبخير وينتج عن الفصل الكروماتوجرافي مركب العنوان عاليه بوزن ١,٣
جرام في شكل خليط دياستر يوايسومري Diastereoisomeric على هيئة راتينج resin أصفر
وبقيمة R_f : ٠,٤٥ (هلام السيليكا silica gel ٦٠ ، اسيتات الاثيل ethyl acetate / إيثانول
١٠ ethanol ١/٩) .

مثال ٨٩ :

9-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazine-3,8-dione

مثال ٩٠ :

9-Hydroxy-1-thiophen-2-yl-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-8-one

٥ بطريقة مناظرة لطريقة مثال ٣٥ يتم الحصول على مركبات العنوان عاليه من :

3-benzyloxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-thiophen-2-yl-methyl)-1H-pyridin-4-one

ويكون المركب الناتج عبارة عن بلورات بلون بيج بنقطة انصهار ٢٢٦ إلى ٢٢٩ م .

مثال ٩١ :

2-(Furan-2-yl-hydroxy-methyl)-3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-pyridin-4-one

١٠ بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٨٠ إلى ١٨٢ م .

مثال ٩٢ :

2-(1-Furan-2-yl-hydroxy-methyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyridin-4-one

مثال ٩٣ :

1-Ethyl-3-hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-one

١٥ على شكل بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ٢٠٩ إلى ٢١٦ م .

مثال ٩٤ :

2-Benzylol-ethyl-3-hydroxy-1H-pyridin-4-one

على هيئة بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٧٩ إلى ١٨٠ م° .

مثال ٩٥ :

N-(2-Hydroxy-ethyl)-2-[3-hydroxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-4-oxo-4H-pyridin-1-

yl]-acetamide

على هيئة بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٧٧ إلى ١٧٩ م° .

مثال ٩٦ :

1-Ethyl-2-[(4-fluorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1H-pyridin-4-one

على هيئة بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ٢٠٦ إلى ٢٠٩ م° .

مثال ٩٧ :

1-Ethyl-2-(4-fluorobenzyl)-3-hydroxy-1H-pyridin-4-one

على هيئة بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ١٧٠ إلى ١٧٥ م° .

مثال ٩٨ :

[2-(4-fluorobenzyl)-3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl]-acetic acid methyl ester

على هيئة بلورات عديمة اللون بنقطة انصهار من ٢٠٨ إلى ٢١٢ م° .

مثال ٩٩ :

3-Hydroxy-2-(hydroxy-p-tolyl-methyl)-1-methyl-1H-pyridin-4-one

مثال ١٠٠ :

3-Hydroxy-1-methyl-2-(4-methylbenzyl)-1H-pyridin-4-one

مثال ١٠١ :

2-[(4-Chlorophenyl)-hydroxy-methyl]-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyridin-4-one

مثال ١٠٢ :

2-(4-Chlorobenzyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-pyridin-4-one

الأمثلة أ إلى د : تركيبات صيدلية

١٠ في السياق التالي ، من المفهوم أن المصطلح "مادة فعالة" يشير إلى مركب الصيغة I في شكل حر أو شكل ملح مقبول صيدليا ، وعلى وجه الخصوص المركب الذي تم وصفه باعتباره منتج في واحد من الأمثلة السابقة .

مثال أ : من الممكن تحضير أقراص ، كل منها يتضمن ٢٠٠ ملليجرام من المادة الفعالة كالاتي:

التركيب (العدد ١٠٠٠٠ قرص)

الوزن

١٥ المادة الفعالة

٢٠٠٠,٠ جرام

lactose

٥٠٠,٠ جرام

نشا البطاطس

٣٥٢,٠ جرام

٨,٠	gelatin
٦٠,٠ جرام	talc
١٠,٠ جرام	magnesium stearate
٢٠,٠ جرام	silicon dioxide (عالي التشتت)
كمية إضافية	ethanol °

تخلط المادة الفعالة مع لاكتوز lactose و ٢٩٢ جرام من نشا البطاطس ويجري ترطيب الخليط باستخدام محلول إيثانول ethanol يكي من الجيلاتين gelatin والتحبیب عبر منخل وبعد التجفيف ، یجرى خلط باقی نشا البطاطس واسترات المغنسيوم magnesium stearate ومسحوق التالك talc وثاني أكسيد السيليكون ويضغط الخليط لتشكيل أقراص كل منها یزن ٢٩٥,٠٠ ملیجرام ويتضمن ٢٠٠ ملیجرام من المادة الفعالة وحسب الرغبة من الممكن تزويد الأقراص بتحزیرات قاسمة لملائمة أدق للجرعة .

مثال ب :

من الممكن تحضير أقراص مغلفة بغشاء رقیق ويتكون كل قرص من ٤٠٠ ملیجرام من المادة الفعالة كالآتي :

الوزن بالجرام	التركيب (العدد ١٠٠٠٠ قرص)	١٥
٤٠٠,٠	المادة الفعالة	
١٠٠,٠	lactose	
٧٠,٠	نشا الذرة	
٨,٥	talc	

١,٥	calcium stearate
٢,٣٦	hydroxypropylmethylcellulose
٠,٦٤	shellac
كمية كافية	ماء
كمية كافية	dichloromethane °

يجري خلط المادة الفعالة ولاكتوز lactose و ٤٠ جرام من نشا الذرة والترطيب باستخدام عجينة محضرة من ١٥ جرام من نشا الذرة والماء (مع التسخين) والتحبيب وتجفيف الحبيبات وتضاف الكمية المتبقية من نشا الذرة ومسحوق التالك talc و استرات الكالسيوم calcium stearate والخلط مع الحبيبات ويضغط الخليط لتشكيل الأقراص ويلى ذلك التغليف بالغشاء الرقيق باستخدام محلول من هيدروكسي hydroxy بروبيل مثيل سليولوز cellulose وشيلاك shellac في ثنائي كلورو ميثان dichloromethane ويكون الوزن النهائي للقرص المغلف بطبقة رقيقة : ٥٨٣ مليجرام .

مثال جـ : من الممكن تحضير كبسولات جيلاتين gelatin صلد تتضمن ٥٠٠ مليجرام من المادة الفعالة كالاتي :

التركيب (لعدد ١٠٠٠ كبسولة)	الوزن بالجرام
المادة الفعالة ١٥	٥٠٠,٠
lactose	٢٥٠,٠
microcrystalline cellulose	٣٠,٠
sodium lauryl sulfate	٢,٠
magnesium stearate	٨,٠

تضاف كبريتات لوريل الصوديوم sodium lauryl sulfate إلى المادة الفعالة المجففة أثناء التجمد عبر منخل بحجم ٠,٢ مم لتقوب الشبكة ويخلط المكونين خلطاً جيداً ويلى ذلك إضافة اللاكتوز lactose عبر منخل بحجم ٠,٦ مم للشبكة ويلى ذلك تمرير سليلوز cellulose بلوري دقيق الجزيئات عبر منخل بحجم ٠,٩ ويلى ذلك مزج الخليط مزجا جيدا لمدة ١٠ دقائق وأخيرا ٥ تضاف استرات المغنسيوم magnesium stearate عبر منخل مقاس ٠,٨ مم للشبكة وبعد المزج لمدة ٣ دقائق أخرى ، يجرى إدخال ٧٩٠ مليجرام من أجزاء الصياغة المشكلة في كبسولات جيلاتين gelatin بحجم مناسب .

مثال د : من الممكن تحضير مسحوق سريعة التعليق يعطي بطريق الفم يتضمن ٣٠٠ مليجرام من المادة الفعالة ، على سبيل المثال ، كالاتي :

١٠ التركيب (الجرعة واحدة)

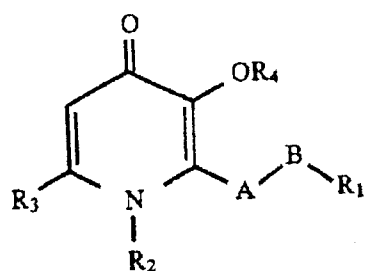
المادة الفعالة	٣٠٠ مليجرام
(Klucel HF) hydroxypropylcellulose	٥٠ مليجرام
tartaric	١٠٠ مليجرام
sodium lauryl sulfate	١٠٠ مليجرام

- ١٥ تضاف كبريتات لوريل الصوديوم sodium lauryl sulfate إلى المادة الفعالة المجففة في حالة التجمد عبر منخل بحجم ٠,٢ مم للشبكة ويجرى خلط المكونين خلطاً جيداً ويلى ذلك إضافة سليلوز cellulose بلوري دقيق الجزيئات عبر منخل مقاس ٠,٩ ويلى ذلك مزج الخليط الجيد للمزيج لمدة ١٠ دقائق أخرى وأخيرا يضاف حمض الطرطريك tartaric عبر منخل مقياس بحجم ٠,٨ مم وبعد الخليط الإضافي لمدة ٣ دقائق ، يتم إدخال الخليط إلى وعاء بسعة ١٠ مل ٢٠ على الأقل . وللاستخدام يتم إضافة ماء ليصل الحجم إلى ١٠ مل ثم يحرك بشدة .

عناصر الحماية

١ - مركب الصيغة I

(I)



- ٣ حيث أن R₁ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو هالوجين halogen أو الكيل
- ٤ منخفض lower alkyl مستبدل أو الكيل منخفض lower alkyl غير مستبدل أو
- ٥ الكوكسي منخفض lower alkoxy مستبدل أو غير مستبدل أو غير مستبدل أو
- ٦ الكوكسي كربونيل منخفض lower alkoxy carbonyl مستبدل أو أميني amino أو الكيل
- ٧ أميني منخفض lower alkyl amino مستبدل أو الكيل أميني منخفض
- ٨ lower alkyl amino غير مستبدل أو ثنائي - الكيل أميني منخفض
- ٩ di-lower alkyl amino أو كربونيل أميني aminocarbonyl أو - كربونيل carbonyl
- ١٠ الكيل أميني منخفض lower alkyl amino مستبدل أو غير مستبدل ، أو N, N -
- ١١ ثنائي - كربونيل أميني N,N-di-lower alkyl aminocarbonyl منخفض ، أو الكيل
- ١٢ سلفونيل منخفض lower alkyl sulfonyl أو أميني سلفونيل aminosulfonyl أو
- ١٣ سيانو cyano أو هيدروكسي hydroxy أو نيترو nitro أو رباعي زولييل
- ١٤ tetrazolyl أو الكيلين ديوكسي منخفض lower alkylene dioxy الذي يكون من
- ١٥ المجموعة (ب) نظام حلقي غير متجانس يحتوي على أكسجين oxygen .
- ١٦ R₂ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير
- ١٧ مستبدل أو هيدروكسي الكيلين lower alkylene hydroxy مستبدل أو غير مستبدل
- ١٨ أو الكيلين منخفض lower alkylene - الكوكسي منخفض lower alkoxy مستبدل
- ١٩ أو غير مستبدل أو كربوكسي الكيلين منخفض lower alkylene carboxy أو

- ٢٠ كربونيل الكيلين منخفض lower alkylencarbonyl - الكوكسي منخفض lower
- ٢١ alkoxy أو الكيلين أمين منخفض lower alkyleneamine مستبدل أو غير مستبدل
- ٢٢ أو N- الكانويل منخفض N-lower alkanoyl - الكيلين أمين منخفض lower
- ٢٣ alkyleneamine مستبدل أو غير مستبدل أو الكانويل اوكسي منخفض lower
- ٢٤ alkanoyloxy - الكيلين منخفض lower alkylene أو فورميل- الكين منخفض
- ٢٥ formyl-lower alkylene أو R₂ مع A والذرات المرتبطة بها تكون حلقة غير
- ٢٦ متجانسة تحتوي على أكسجين oxygen مستبدلة أو غير مستبدلة ، أو R₂ مع R₃
- ٢٧ والذرات المرتبطة بها تكون حلقة غير متجانسة تحتوي على أكسجين oxygen
- ٢٨ مستبدلة أو غير مستبدلة .
- ٢٩ R₃ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو
- ٣٠ غير مستبدل أو كربوكسيل carboxyl أو الكانويل اوكسي منخفض lower
- ٣١ alkanoyloxy ، الكيلين منخفض lower alkylene مستبدل أو غير مستبدل أو
- ٣٢ كربونيل أميني aminocarbonyl أو N- كربونيل الكيل أميني منخفض N-lower
- ٣٣ alkylaminocarbonyl مستبدل أو غير مستبدل أو N, N- ثنائي - كربونيل الكيل
- ٣٤ أميني منخفض N,N-di-lower alkylaminocarbonyl أو R₃ مع R₂ والذرات
- ٣٥ المرتبطة بها تكون حلقة غير متجانسة تحتوي على أكسجين oxygen مستبدلة أو
- ٣٦ غير مستبدلة .
- ٣٧ R₄ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكانويل منخفض lower alkanoyl أو
- ٣٨ الكوكسي كربونيل منخفض lower alkoxycarbonyl أو أساس يمكن نزع تحت
- ٣٩ ظروف فسيولوجية .
- ٤٠ A عبارة عن مثيلين methylene مستبدل أو غير مستبدل أو كربونيل carbonyl
- ٤١ أو A مع R₂ والذرات المرتبطة بها تكون حلقة غير متجانسة تحتوي على
- ٤٢ أكسجين oxygen مستبدلة أو غير مستبدلة ، B عبارة عن أحادي أريل

- ٤٣ mono aryl مستبدل أو غير مستبدل أو متعدد - أريل poly aryl مستبدل أو غير مستبدل أو أحادي - أريل mono aryl غير متجانس مستبدل أو غير مستبدل أو متعدد - أريل poly aryl غير متجانس مستبدل أو غير مستبدل . ٤٤ ٤٥

٢- مركب وفقاً للعنصر ١ حيث تكون :

- ١ R₁ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو هالوجين halogen أو الكيل منخفض ٢ lower alkyl أو مستبدل أو غير مستبدل أو الكوكسي كربونيل منخفض lower alkoxycarbonyl أو أميني amino أو الكيل أميني منخفض lower alkylamino أو ثنائي - الكيل أميني منخفض di-lower alkylamino أو أميني كربونيل carbonyl ٣ Aminocarbonyl أو N- كربونيل الكيل أميني منخفض N-lower alkylaminocarbonyl مستبدل أو غير مستبدل أو N, N- ثنائي - كربونيل الكيل أميني منخفض N,N-di-lower alkylaminocarbonyl أو سيانو cyano أو هيدروكسي hydroxy أو نيترو nitro أو الكيلين ديوكسي منخفض lower alkylenedioxy والذي يكون مع المجموعة ب نظام حلقة غير متجانس يحتوي على أكسجين oxygen . ٤ ٥ ٦ ٧ ٨ ٩ ١٠ ١١ ١٢ R₂ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل أو الكيلين هيدروكسي منخفض lower alkylenehydroxy أو الكيل منخفض lower alkyl - الكوكسي منخفض lower alkoxy مستبدل أو غير مستبدل أو الكيلين كربوكسي alkylencarboxy منخفض أو الكيلين كربونيل منخفض lower alkylencarbonyl - الكوكسي منخفض lower alkoxy أو الكيلين أمين منخفض lower alkyleneamine مستبدل أو غير مستبدل أو N- الكانويل منخفض N-lower alkanoyl - الكيلين أمين منخفض lower alkyleneamine مستبدل أو غير مستبدل أو تكون R₂ مع A والذرات المرتبطة بها حلقة حلقية غير ١٣ ١٤ ١٥ ١٦ ١٧ ١٨ ١٩

- ٢٠ متجانسة تحتوي على أكسجين oxygen مستبدلة أو غير مستبدلة أو تكون R₂ مع
- ٢١ R₃ والذرات المرتبطة بها حلقة حلقية غير متجانسة تحتوي على أكسجين oxygen
- ٢٢ مستبدلة أو غير مستبدلة .
- ٢٣ R₃ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو
- ٢٤ غير مستبدل أو كربوكسيل carboxyl أو الكانويل وكسي منخفض lower
- ٢٥ alkanoyloxy - الكيلين منخفض lower alkylene مستبدل أو غير مستبدل أو
- ٢٦ كربونيل الكيلين أميني amino منخفض مستبدل أو غير مستبدل ، أو R₃ مع R₂
- ٢٧ والذرات المرتبطة بها تكون حلقة حلقية غير متجانسة تحتوي على أكسجين
- ٢٨ oxygen مستبدلة أو غير مستبدلة.
- ٢٩ R₄ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكانويل منخفض lower alkanoyl أو
- ٣٠ الكوكسي كربونيل منخفض lower alkoxycarbonyl أو أساس يمكن أن يتم نزعها
- ٣١ تحت ظروف فسيولوجية .
- ٣٢ A عبارة عن مثيلين methylene مستبدل أو غير مستبدل أو كربونيل carbonyl
- ٣٣ مع R₂ والذرات المرتبطة بها تكون حلقة حلقية غير متجانسة تحتوي على أكسجين
- ٣٤ oxygen مستبدلة أو غير مستبدلة .
- ٣٥ B عبارة عن أحادي - أو متعدد - اريل مستبدل أو غير مستبدل أو أحادي - أو
- ٣٦ متعدد - اريل غير متجانس مستبدل أو غير مستبدل ويتعلق الاختراع بالاستريو
- ٣٧ ايسومرات isomers والتوتومرات والأملاح المقبولة صيدلياً منها .
- ١ ٣- مركب وفقاً للعنصر ١ حيث أن R₁ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو
- ٢ هالوجين halogen أو الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل أو
- ٣ الكوكسي منخفض lower alkoxy مستبدل أو غير مستبدل أو سيانو cyano أو
- ٤ هيدروكسي hydroxy أو نيترو nitro .

- ٥ R₂ عبارة عن الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل أو الكيلين
- ٦ هيدروكسي منخفض lower alkylenehydroxy مستبدل أو غير مستبدل أو الكيلين
- ٧ أمين منخفض lower alkyleneamine ، أو R₂ مع A تكون حلقة حلقية متجانسة
- ٨ مشبعة غير مستبدلة تحتوي على أكسجين oxygen .
- ٩ R₃ عبارة عن هيدروجين hydrogen .
- ١٠ R₄ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو الكانويل منخفض lower alkanoyl
- ١١ أوالكوكسي كربونيل منخفض lower alkoxycarbonyl أو أساس يمكن أن يتم نزع
- ١٢ تحت ظروف فسيولوجية .
- ١٣ A عبارة عن مثيلين methylene مستبدل أو غير مستبدل أو كربونيل carbonyl
- ١٤ أو A مع R₂ والذرات المرتبطة بها تكون حلقة حلقية غير متجانسة غير مستبدلة
- ١٥ تحتوي على أكسجين oxygen .
- ١٦ B عبارة عن أحادي - اريل mono aryl مستبدل أو غير مستبدل أو أحادي -
- ١٧ اريل mono aryl غير متجانس مستبدل أو غير مستبدل ، ويتعلق الاختراع
- ١٨ بالاستريوإيسومرات stereoisomer والتوتومرات tautomer والأملاح المقبولة
- ١٩ صيدلياً منها .

- ١ ٤- مركب وفقاً للعنصر ١ ، حيث أن
- ٢ R₁ عبارة عن هيدروجين hydrogen أو هالوجين halogen أو الكيل منخفض
- ٣ lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل .
- ٤ R₂ عبارة عن الكيل منخفض lower alkyl مستبدل أو غير مستبدل أو الكيلين
- ٥ هيدروكسي منخفض lower alkylenehydroxy مستبدل أو غير مستبدل أو R₂ مع
- ٦ A والذرات المرتبطة بها تكون حلقة حلقية غير متجانسة غير مستبدلة تحتوي على
- ٧ أكسجين oxygen .

- ٨ R₃ و R₄ عبارة عن هيدروجين hydrogen .
- ٩ A عبارة عن مثيلين methylene مستبدل أو غير مستبدل ، أو A مع R₂ والذرات
- ١٠ المرتبطة بها تكون حلقة حلقية غير مستبدلة تحتوي على أكسجين oxygen .
- ١١ -B عبارة عن أحادي - اريل mono aryl مستبدل أو غير مستبدل أو أحادي اريل
- ١٢ mono aryl غير متجانس مستبدل أو غير مستبدل ، ويتعلق الاختراع
- ١٣ بالاستريوإيسومرات stereoisomer والتوتومرات tautomer وأملاح مقبولة صيدلياً
- ١٤ منها .

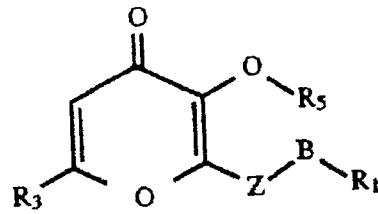
- ١ -٥ مركب من المجموعة المكون من :
- ٢ 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-1H-pyridin-4-
- ٣ one; 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-methyl-benzyl)-1H-pyridin-4-
- ٤ one; 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-4-fluorophenyl-methyl)-
- ٥ 1H-pyridin -4-one; 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(4-fluorobenzyl)-1H-
- ٦ pyridin-4-one; 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxy-4-chlorophenyl-
- ٧ methyl)-1H-pyridin -4-one; 3-hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-2(4-
- ٨ chlorobenzyl)-1H-pyridin-4-
- ٩ أو بالاستريوإيسومرات stereoisomer والتوتومرات tautomer أو ملح مقبول
- ١٠ صيدلياً منها .

- ١ -٦ تركيب صيدلي يتضمن مركب وفقاً لأي واحد من العناصر ١ إلى ٥ وواحد
- ٢ على الأقل من الحوامل المقبولة صيدلياً .

- ١ -٧- الاستخدام لمركب وفقاً لأي واحد من عناصر الحماية من ١ إلى ٥ في تركيبات صيدلية . ٢

- ١ -٨- الاستخدام لمركب وفقاً لأي واحد من عناصر الحماية من ١ إلى ٥ في تحضير تركيبات صيدلية لعلاج زيادة مقدار الحديد في جسم الإنسان أو الحيوان . ٢

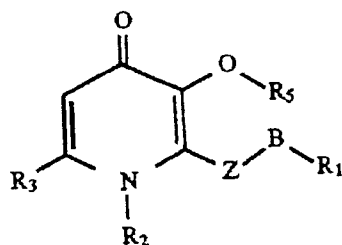
- ١ -٩- عملية لتحضير مركب للصيغة I وفقاً للعنصر ١ أو ستريوايسومري أو توتومر أو ملح مقبول صيدلياً منها ، حيث أن العملية تتضمن تفاعل مركب للصيغة II . ٣



- ٥ حيث أن R₁ و R₃ و B كما تم تعريفهم في الصيغة I ٥
- ٦ Z عبارة عن مثيلين methylene غير مستبدل أو مستبدل (وتكون البدائل في حالة الضرورة في شكل محمي) ، أو كربونيل carbonyl . ٧
- ٨ R₅ لها نفس معنى R₄ كما تم تعريفها في الصيغة I أو تكون عند الضرورة مجموعة حامية مناسبة مع مركب الصيغة III . ٩



- ١١ حيث R₂ كما تم تعريفها في الصيغة I لتكوين مركب الصيغة IV



- ١٣ حيث R_1 و R_2 و R_3 و R_5 و B و Z كما تم تعريفهم في الصيغة (I) و (II) ، ويتم
- ١٤ تحويل هذا المركب .
- ١٥ أ) عند الضرورة بالنزع التلقائي مجموعة الحماية R_5 ومجموعة الحماية يمكن أن
- ١٦ تكون موجودة في الصيغة Z في مركب الصيغة (I) ، وحسب الرغبة تكون يف
- ١٧ مركب مختلف للصيغة (I) ، و/أو حسب الرغبة ، تحويل الملح الناتج إلى المركب
- ١٨ الحر أو إلى ماح مختلف . و/أو حسب الرغبة تحويل المركب الحر الناتج للصيغة
- ١٩ (I) والذي له خواص تكوين الملح ، إلى ملح ، أو
- ٢٠ ب) عند الضرورة بعد نزع مجموعة حماية R_5 أو مجموعة حماية يمكن أن تكون
- ٢١ موجودة في المجموعة Z ، أولاً في شكل حامي مختلف لمركب الصيغة (I) ،
- ٢٢ وحسب الرغبة في شكل حامي لمركب مختلف للصيغة (I) ، ثم بنزع مجموعات
- ٢٣ الحماية المتبقية ، في مركب الصيغة (I) ، وحسب الرغبة ، في مركب مختلف
- ٢٤ للصيغة (I) ، و/أو حسب الرغبة تحويل ملح ناتج إلى المركب الحر أو إلى ملح
- ٢٥ مختلف . و/أو حسب الرغبة تحويل مركب حر ناتج للصيغة (I) له خواص تكوين
- ٢٦ ملح ، إلى ملح .