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

[11] **رقم البراءة:** ٢٠٠٠
[45] **تاريخ المنح:** ١٤٢٩/٠٤/٢٨هـ
الموافـــق: ٢٠٠٨/٠٥/٠٤م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** د. بيتر زيمرمان، كريستيان شوفلر، د. بيرنهارد كوهل، د. بيرند مولر

[73] **مالك البراءة:** التانا فارما ايه جي
عنوانه: ٢ بيك-جولدن-شتراسه، ٧٨٤٦٧، كونستانز، المانيا

[74] **الوكيل:** سعود محمد الشواف

[21] **رقم الطلب:** ٠٤٢٥٠٠٩٢.

[22] **تاريخ الإيداع:** ١٤٢٥/٠٣/٠٧ هـ
الموافق: ٢٠٠٤/٠٤/٢٦ م

[30] **بيانات الأسبقية:**
٢٠٠٣/٠٥/١٤م اوروبا [EP] ٢٠٠٣١٠٧٨٥

[51] **التصنيف الدولي[٨]:**
Int. Cl.[8]:C07D 471/14

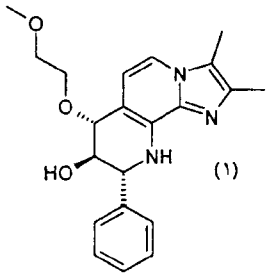
[56] **المراجع:**

براءة امريكية	٣٧٤٩٧٢١	١٩٧٣/٠٧/٣١م
طلب دولي	٠٠١٧٢٠٠	٢٠٠٠/٠٣/٣٠م
طلب دولي	٠١٧٢٧٥٦	٢٠٠١/١٠/٠٤م

اسم الفاحص: عبدالله بن سعد العبدالجبار

[54] **اسم الاختراع:** مركب وسيط جديد لتحضير مركبات إيميدازوبيريدين imidazopyridines فعّالة علاجياً

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع بملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثاليـن ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١.



(١)

ويعتبر المركب وفقاً للاختراع مركباً وسيطاً intermediate ذا قيمة لتحضير مركبات فعّالة علاجياً therapeutically active compounds.

٨ عناصر حماية

مركب وسيط جديد لتحضير مركبات إيميدازوبيريدين imidazopyridines فعّالة علاجياً

الوصف الكامل

خلفيه الاختراع :

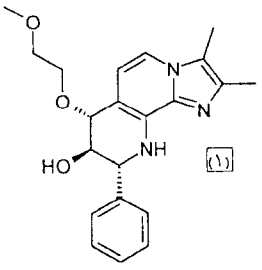
يتعلق الاختراع بمركبات جديدة تستخدم في صناعة المستحضرات الصيدلية كمركبات وسيطة intermediates ذات قيمة لتحضير المركبات الفعّالة active compounds.

تكشف طلبات براءات الاختراع الدولية أرقام ٩٨/٤٢٧٠٧، ٠٠/١٧٢٠٠، ٠٠/٢٦٢١٧، ٠٠/٦٣٢١١، ٠١/٧٢٧٥٦، ٠١/٧٢٧٥٤، ٠١/٧٢٧٥٧، ٠٢/٣٤٧٤٩، ٠٣/٠١٦٣٠، ٠٣/٠١٤١٢٠ و٠٣/٠١٤١٢٣ عن مشتقات إيميدازوبيريدين ثلاثية الحلقة tricylic imidazopyridine derivatives لها نمط استبدال خاص جداً والتي يجب أن تكون ملائمة لعلاج اضطرابات معدية ومعوية gastric and intestinal disorders، وعمليات معينة لتحضيرها.

الوصف العام للاختراع :

يتعلق الاختراع بعملية جديدة لإنتاج مشتقات إيميدازوبيريدين ثلاثية الحلقة tricylic imidazopyridine derivatives المذكورة أعلاه، وبمركبات وسيطة ذات قيمة تستخدم في العمليات المذكورة.

وعليه، يتعلق الاختراع في وجه أول بملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١.

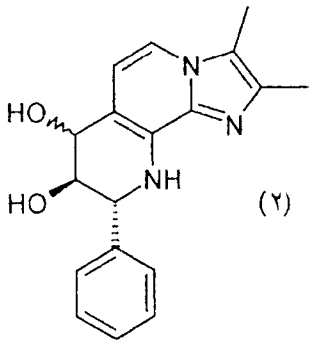


(١)

ويكون معروفاً للشخص المتمرس في التقنية أن المركب وفقاً للاختراع، إذا تم فصله، على سبيل المثال، على شكل بلوري crystalline form، من الممكن أن يحتوي على مقادير مختلفة من مذيبات solvents. وعليه يشتمل الاختراع أيضاً على جميع الذوابات solvates وبصفة خاصة جميع مركبات الهيدرات hydrates للملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١.

الوصف التفصيلي :

يمكن تحضير الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١ وفقاً للاختراع من المركبات بالصيغة ٢.

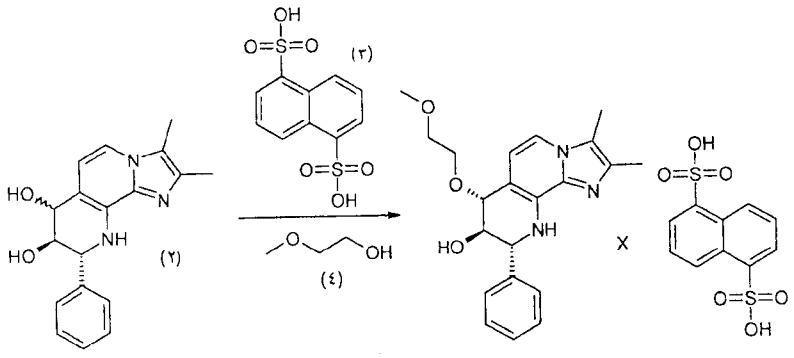


(٢)

وكما هو مبين في المخطط ١ عن طريق التفاعل مع الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid بالصيغة ٣ ومع ٢-مثوكسي-إيثانول 2-methoxy-ethanol بالصيغة ٤. ويؤدي تفاعل خليط ديول مجاور/مقابل cis/trans diol mixture أو تفاعل إما المركب المجاور cis compound أو المركب المقابل trans compound من الديول diol بالصيغة ٢ على وجه الحصر إلى ترسب precipitation الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١ المرغوب. وفي ظروف تفاعل حمضية acidic reaction conditions تكوّن المراكز اللاانطباقية chiral centers في الموقع ٧ من الديول diol بالصيغة ٢ ومن المركب بالصيغة ١ إبيمرات epimers ويتحقق اتزان equilibrium بين المركبات المجاورة والمقابلة. ويكون الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك

1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt من المركب بالصيغة ١ هو المركب الوحيد الذي يترسب من مخاليط التفاعل reaction mixtures هذه.

المخطط ١:



يشكل حمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid والمركب بالصيغة ١ أملاح بالإضافة إلى حمض acid addition salts وفقاً للاختراع بنسب مولية مختلفة من حمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid ومن المركب بالصيغة ١.

وتكون الأملاح بالإضافة إلى حمض المفضلة بشكل خاص وفقاً للاختراع، تلك التي تكون فيها النسبة المولية لحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid والمركب بالصيغة ١ بين ١:١ و١:٢.

وتكون الأملاح بالإضافة إلى حمض المفضلة بشكل خاص وفقاً للاختراع، تلك التي تكون فيها النسبة المولية لحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid والمركب بالصيغة ١ بين ١:١ و١:١,٢.

ويجرى التفاعل المبين في المخطط ١ إما بدون استخدام مذيب أو في مذيب ملائم أو في مزيج ملائم من المذيبات. ويجرى التفاعل بشكل مفضل في مذيب ملائم.

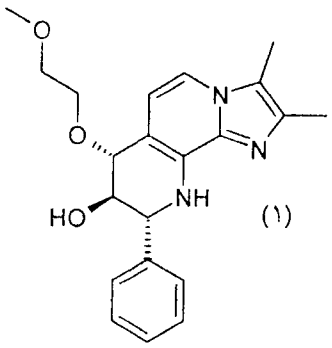
ويجرى التفاعل بشكل مفضل في عدم وجود الماء.

وتتمثل المذيبات المفضلة للتفاعل المبين في المخطط ١ في كيتونات ketones مثل أسيتون acetone، مثيل إثيل كيتون methylethylketone أو أيزوبيوتيل مثيل كيتون isobutylmethylketone أو إيثرات ethers مثل ثنائي إثيل إيثر diethylether، ثنائي أيزوبروبيل

إيثر diisopropylether أو مثيل ثث بيوتيل إيثر methyltertbutylether (ثث: يشير إلى مركب ثالثي).

ويكون أيزوبيوتيل مثيل كيتون isobutylmethylketone هو المذيب المفضل بشكل خاص للتفاعل المبين في المخطط ١.

ويتعلق الاختراع بشكل إضافي باستخدام الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١ لتحضير المركب بالصيغة ١



(١)

المعروف من طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٠/١٧٢٠٠، وأملاحه.

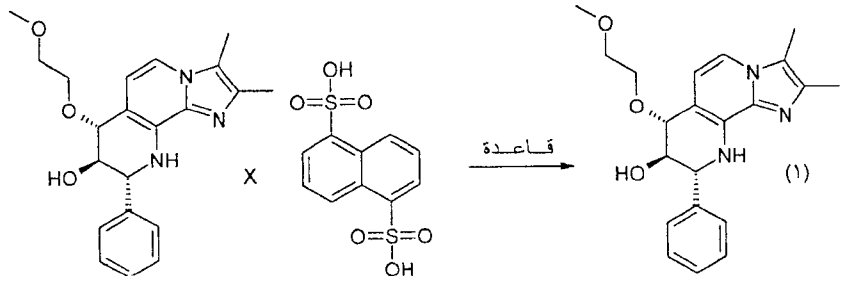
وتكون كافة الأملاح الملائمة للمركبات بالصيغة ١ في هذا الخصوص عبارة عن الأملاح بالإضافة إلى حمض بشكل خاص. وعلى وجه الخصوص يمكن الإشارة إلى الأملاح التي يمكن تحمّلها عقاقيرياً pharmacologically tolerable salts من الأحماض غير العضوية والعضوية inorganic and organic acids المستخدمة عادةً في علم تركيب الأدوية pharmacy. وتتمثل تلك الأملاح الملائمة في أملاح بالإضافة إلى حمض قابلة للذوبان في الماء water-soluble وعديمة الذوبان في الماء water-insoluble مع أحماض مثل، حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid، حمض الهيدروبروميك hydrobromic acid، حمض الفوسفوريك phosphoric acid، حمض النتريك nitric acid، حمض الكبريتيك sulfuric acid، حمض الأسيتيك acetic acid، حمض الستريك citric acid، حمض D-الغلوكونيك D-gluconic acid (حيث D يشير إلى Dextrorotary ويقصد به شذر أي مركب يحرف الضوء باتجاه اليمين)، حمض البنزويك benzoic acid، حمض ٢-(٤-هيدروكسي بنزويل) البنزويك 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoic acid، حمض البيوتيريك butyric acid، حمض

الكبريتوساليسيليك sulfosalicylic acid، حمض المالئيك maleic acid، حمض اللوريك lauric acid، حمض الماليك malic acid، حمض الفوماريك fumaric acid، حمض السكسينيك succinic acid، حمض الأكساليك oxalic acid، حمض الطرطريك tartaric acid، حمض الإمبونيك embonic acid، حمض الستياريك stearic acid، حمض تولوين الكبريتونيك toluenesulfonic acid، حمض ميثان الكبريتونيك methanesulfonic acid أو حمض ٣-هيدروكسي-٢-النفثويك 3-hydroxy-2-naphthoic acid، حيث تستخدم الأحماض في تحضير ملح-بالاعتماد على فيما لو كان الحمض المعني أحادي أو متعدد القاعدية mono-or polybasic acid وبالاعتماد على أي الأملاح يكون مرغوباً-في نسبة كمية مولية متكافئة equimolar quantitative ratio أو مختلفة عنها.

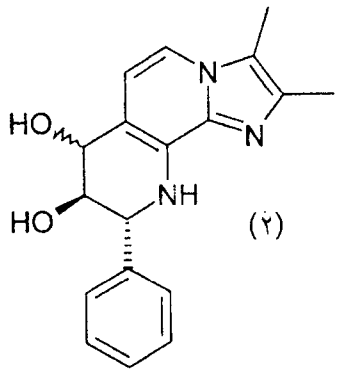
وتذكر هذه الأملاح للمركب بالصيغة ١ في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٠/١٧٢٠٠ ولا تكون ملائمة للعملية وفقاً للاختراع الراهن كما هو مبين في المخطط ١.

وتجرى العملية لاستخدام الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١ وفقاً للاختراع لتحضير المركب بالصيغة ١، كما هو مبين في المخطط ٢، حيث يُفاعل الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١ مع قاعدة وبعد ذلك يعالج.

المخطط ٢:

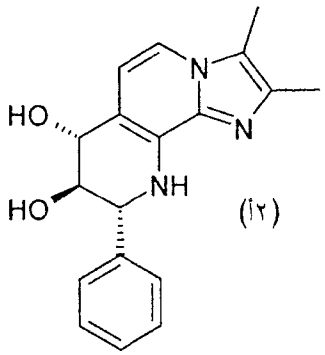


وتكون مركبات الديول الأولية starting diol compounds بالصيغة ٢ التي تستخدم لتحضير الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١ وفقاً للاختراع معروفة (انظر ما جاء في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٠/١٧٢٠٠)



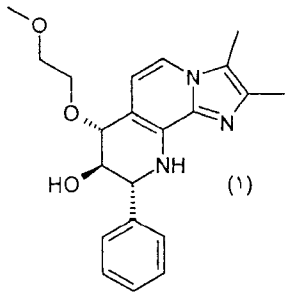
(٢)

وفي طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٠/١٧٢٠٠ يستخدم مركب الديول المقابل trans diol compound بالصيغة ٢أ

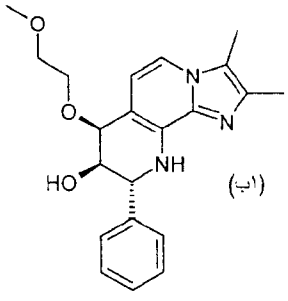


(٢أ)

لتحضير المركب بالصيغة ١ عن طريق تفاعل المركب بالصيغة ٢أ مع ٢-مثوكسي-إيثانول 2-methoxy-ethanol وحمض الكبريتيك sulfuric acid. ويؤدي هذا التفاعل الذي كشف عنه في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٠/١٧٢٠٠ باستخدام حمض الكبريتيك sulfuric acid إلى تشكل المركب غير المرغوب بالصيغة ١ب بمقادير مساوية أو حتى أعلى من تلك للمركب المرغوب بالصيغة ١.



(١)



(١ب)

ويمكن التغلب على العيب المتمثل في تكون المركب غير المرغوب بالصيغة ١ب في تفاعل الإيثرة etherification للمركبات بالصيغة ٢ التي كشف عنها في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٠/١٧٢٠٠ بواسطة الاختراع الراهن. ويؤدي استخدام الحمض ١، ٥-نفثالين-ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene-disulfonic acid بدلاً من حمض الكبريتيك sulfuric acid في تفاعل المركبات بالصيغة ٢ مع ٢-مثوكسي-إيثانول 2-methoxy-ethanol إلى تشكل الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١ بمعدل إنتاج عالي على وجه الحصر، والذي يمكن أن يحوّل في خطوة لاحقة إلى المركب بالصيغة ١.

وتعمل الأمثلة التالية على توضيح الاختراع بشكل إضافي دون تقييده.

وفي أطياف الرنين النووي المغناطيسي Nuclear Magnetic Resonance (NMR) تدل الرموز الآتية على ما يلي:

^{1}H-NMR: الرنين النووي المغناطيسي البروتوني ^{1}H Nuclear Magnetic Resonance، DMSO يدل على $(CH_3)_2SO$، s: طيف مفرد singlest، d: طيف مزدوج doublet، m: طيف متعدد multiplet، دلتا δ: تدل على الفرق، ميغاهز: ميغاهيرتز.

الأمثلة

ملح بالإضافة إلى حمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك لـ [R٩،R٨،R٧]-٢، ٣-ثنائي مثيل-٨-هيدروكسي-٧-(٢-مثوكسي إثوكسي)-٩-فنيل-٧، ٨، ٩، ١٠-رباعي هيدرو-إيميدازو-[١، ٢-h] [١، ٧]-نفثيريدين]

1,5-naphtalene disulfonic acid salt of [(7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydro-imidazo[1,2-h][1,7]-naphthyridine]

أذيب ١٨,٨ غم (٥٢,٢ ملي مول mmol) من رباعي هيدرات حمض ١، ٥-نفثالين-ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene-disulfonic acid tetrahydrate في ١٠٠ مل من ٢-مثوكسي-إيثانول 2-methoxy-ethanol. وأزيل ٧مل من ٢-مثوكسي-إيثانول 2-methoxy-ethanol بالتقطير في خواء vacuo عند ضغط بلغ ٥٠ ملي بار mbar لإزالة الماء البلوري crystal water. وأضيف محلول من ٥,٠٠ غم (١٦,٢ ملي مول) من خليط من (R٩،R٨ ،R٧)-٧، ٨-ثنائي هيدروكسي-٢، ٣-ثنائي مثيل-٩-فنيل-٧، ٨، ٩، ١٠-رباعي

هيدرو-إيميدازو [١، ٢-h] [١، ٧]-نفثيريدين (7R,8R,9R)-7,8-dihydroxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydro-imidazo[1,2-h][1,7]-naphthyridine و(S٧، R٨، R٩)-٧، ٨-ثنائي هيدروكسي-٢، ٣-ثنائي مثيل-٩-فنيل-٧، ٨، ٩، ١٠-رباعي هيدرو-إيميدازو [١، ٢-h] [١، ٧]-نفثيريدين (7S,8R,9R)-7,8-dihydroxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydro-imidazo [1,2-h] [1,7]-naphthyridine في ٢٠ مل من ٢-مثوكسي-إيثانول 2-methoxy-ethanol. وخفف المزيج باستخدام ٦٠ مل من أيزوبيوتل مثيل كيتون isobutylmethylketone وقلب بعد ذلك عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ ساعة. وبُرِّد المعلَّق suspension الناتج إلى درجة حرارة الصفر المئوي، وقلب لمدة ساعتين عند درجة الحرارة تلك ورشح بعد ذلك. وغسل راسب الترشيح residue باستخدام ٥٠ مل من أيزوبيوتيل مثيل كيتون isobutylmethylketone وجفف بعد ذلك في خواء فنتج ٨,٩ غم (١٣,٦ ملي مول) من المركب المسمى بالعنوان (معدل الإنتاج= ٨٤٪).

درجة الانصهار melting point: ١٤٧°م (يتلبد sintering)، ١٨٠°م (ينحل decomposition).

^{1}H-NMR (٢٠٠ ميغاهز، DMSO): دلتا= ٢,٤٠ (s، H٣)، ٢,٤٣ (s، H٣)؛ ٣,٢٧ (s، H٣)؛ ٣,٤٦ (m، H٢)؛ ٣,٨٦ (m، H٢)؛ ٣,٩٦ (m، H١)؛ ٤,٥٣ (d، H١)؛ ٤,٦٦ (d، H١)؛ ٧,٣٥-٧,٤٩ (m، H٨)؛ ٧,٩٠-٧,٩٨ (m، H٣)؛ ٨,٨٦ (d، H٢).

استخدام الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid للمركب بالصيغة ١ وفقاً للاختراع لتحضير المركب بالصيغة ١

أضيف ٨,٩ غم (١٣,٦ ملي مول) من الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك لـ [(R٧، R٨، R٩)-٢، ٣-ثنائي مثيل-٨-هيدروكسي-٧-(٢-مثوكسي إثوكسي)-٩-فنيل-٧، ٨، ٩، ١٠-رباعي هيدرو-إيميدازو-[١، ٢-h] [١، ٧]-نفثيريدين] 1,5 naphtalene disulfonic acid salt of [(7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydro-imidazo-[1,2-h][1,7]-naphthyridine] إلى محلول مائي مخفف من ٤٠,٤ ملي مول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide. واستخلصت بعد ذلك القاعدة الطلقة free base باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane وركز الطور العضوي organic phase في خواء. وسحن triturated الركاز residue باستخدام أسيتات الإثيل ethyl acetate فنتج ٣,٤ غم (٩,٣ ملي مول) من [(R٧، R٨، R٩)-٢، ٣-

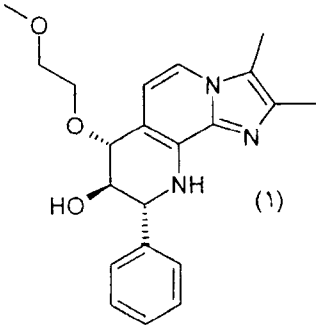
ثنائي مثيـــل-٨-هيدروكسي-٧-(٢-مثوكسي إثوكسي)-٩-فنيل-٧، ٨، ٩، ١٠-رباعي هيدرو-إيميدازو-[١، ٢-h] [١، ٧]-نفثيريدين [(7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydro-imidazo-[1,2-h][1,7]-naphthyridine].

٥ **الاستخدام التجاري**

يعتبـــر الملـــح بالإضافـــة إلـــى الحمـــض ١، ٥-نفثاليـــــن ثنائـــي الكبريتونيـــك 1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١ مركباً وسيطاً ذا قيمة لتحضير المركب الفعّال بالصيغة ١ وأملاحه، والذي كشف عنه في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٠/١٧٢٠٠ .

عناصر الحماية

١- الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثاليـن ثنائي الكبريتونيك
1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١



(١)

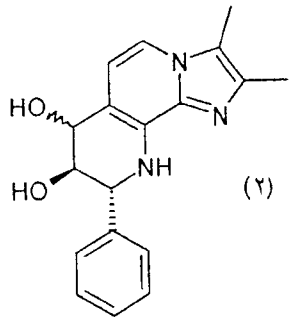
٢- الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثاليـن ثنائي الكبريتونيك
1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١ وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث تكون النسبة المولية للحمض ١، ٥-نفثاليـن ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid والمركب بالصيغة ١ بين ١:١ و١:٢.

٣- الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثاليـن ثنائي الكبريتونيك
1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١ وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث تكون النسبة المولية للحمض ١، ٥-نفثاليـن ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid والمركب بالصيغة ١ بين ١:١ و ١:١,٢.

٤- استخدام الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثاليـن ثنائي الكبريتونيك
1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt للمركب بالصيغة ١ وفقاً لعنصر الحماية ١، لتحضير المركب بالصيغة ١، وأملاحه.

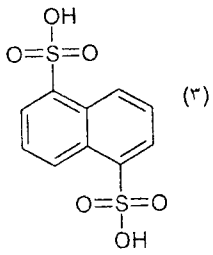
٥- عملية لتحضير الملح بالإضافة إلى الحمض ١، ٥-نفثاليـن ثنائي الكبريتونيك
1,5-naphtalene disulfonic acid addition salt وفقاً لعنصر الحماية ١ تشمل تفاعل مركب

بالصيغة ٢

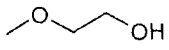


(٢)

مع الحمض ١، ٥-نفثالين ثنائي الكبريتونيك 1,5-naphtalene disulfonic acid بالصيغة ٣ وكحول alcohol بالصيغة ٤.



(٣)



(٤)

ومن ثم إجراء المعالجة.

٦- عملية وفقاً لعنصر الحماية ٥، حيث تجرى في مذيب solvent ملائم.

٧- عملية وفقاً لعنصر الحماية ٥، حيث تجرى في كيتون ketone يختار من المجموعة المكونة من أسيتون acetone، مثيل إثيل كيتون methylethylketone أو أيزوبيوتيل مثيل كيتون isobutylmethylketone أو في إيثر ether يختار من المجموعة المكونة من ثنائي إثيل إيثر diethylether، ثنائي أيزوبروبيل إيثر diisopropylether أو مثيل ثث بيوتيل إيثر methyltertbutylether (ثث: يشير إلى مركب ثالثي) بصفته مذيب.

٨- عملية وفقاً لعنصر الحماية ٥، حيث تجري في أيزوبيوتيل مثيل كيتون isobutylmethyl ketone بصفته مذيب.