

مایع یونی تثبیت شده روی نانوذرات مغناطیسی به عنوان کاتالیست در سنتز

پرامیپکسول

محمد هادی قاسمی^۱، الهه کوثری^{۱*}، مصطفی حسین بیکی^۲، سید کیومرث حسینی^۳، عباس شفیعی^۴

^۱ دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، خیابان حافظ، شماره ۴۲۴، گروه مستقل شیمی

^۲ دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده شیمی

^۳ تهران، کیلومتر ۲۸ اتوبان کرج، شرکت تولید مواد اولیه داروپخش (تماد)

^۴ پژوهشکده علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۷/۱۰ تاریخ تصحیح: ۹۷/۰۶/۲ تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۶/۳

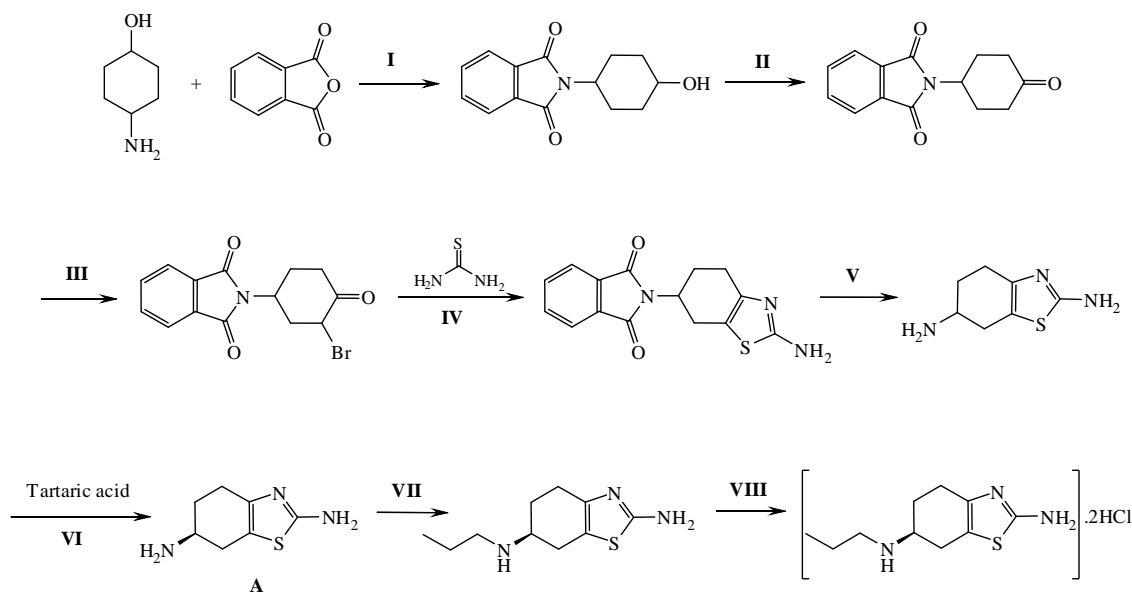
چکیده

هدف اصلی این پژوهش، تهیه ماده اولیه دارویی پرامیپکسول به روشی ساده و با راندمان بالا است. تلاش ما در مونوپروپیل دارکردن آمین های نوع اول در حضور سیستم کاتالیستی مایع یونی حاوی آنیون هتروپولی اسید تثبیت شده با پیوند کووالانسی روی نانوذره مغناطیسی متمرکز گردید. اسیدهای لوئیس مختلف به عنوان کاتالیست بررسی شد که بهترین نتایج با استفاده از اسید پلی-تانگستوفسفریک اسید در آب به دست آمد. با ناهمگن سازی پلی اکسومتالات آنیونی در مایع یونی تثبیت شده به صورت کووالانسی بر روی بستر جامد مغناطیسی، کاتالیست قابلیت بازیافت پیدا می کند. N -آلکیل دارکردن آمین های بیشتری در حضور کاتالیست انجام شد. در بهینه سازی شرایط واکنش عوامل گوناگون بررسی شد: نوع کاتالیست، میزان مصرف و نحوه بازیابی کاتالیست، نوع و میزان مصرف حلال، دما، زمان، اسیدیته، بازده واکنش، واکنش دهنده های شیمیایی و نسبت مولی آنها و ... آنالیز و شناسایی نانوذرات سنتز شده با به کارگیری $FT-IR$ ، XRD و SEM انجام شد. در پایان، نتایج فاز صنعتی در اختیار شرکت دارویی تماد قرار گرفت.

کلمات کلیدی: پرامیپکسول، مایع یونی تثبیت شده، کاتالیست ناهمگن، ماده اولیه دارویی، N -آلکیلاسیون.

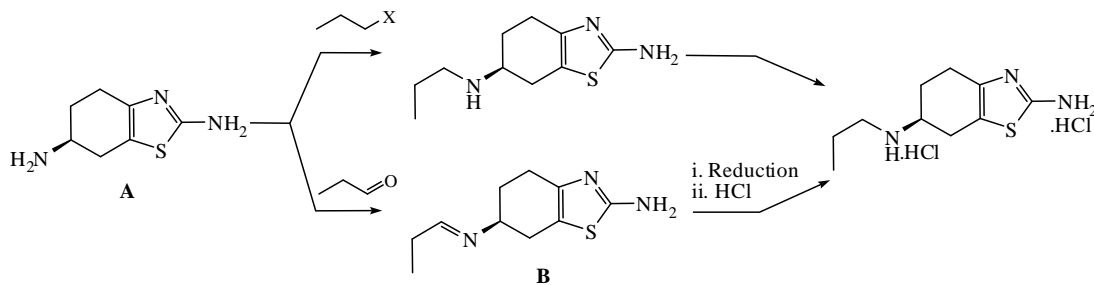
۱- مقدمه

پرامیپکسول یک بازدارنده دوپامین غیر ارگولینی است که برای درمان بیماری پارکینسون (مراحل اولیه بیماری) و سندرم خواب پاهای به کار برده می شود [۱]. پرامیپکسول هیدروکلرید طی ۸ مرحله و مطابق شماتیک ۱ سنتز می گردد [۲-۵]. سنتز پرامیپکسول هیدروکلرید مطابق روش بالا دارای محدودیت های جدی نظیر بازده پایین، جداسازی کایرال، تعداد مراحل زیاد و به دنبال آن کاهش توجیه اقتصادی است. با دسترسی تجاری به ماده اولیه A، سنتز پرامیپکسول طی دو مرحله امکان پذیر است (شماتیک ۲).



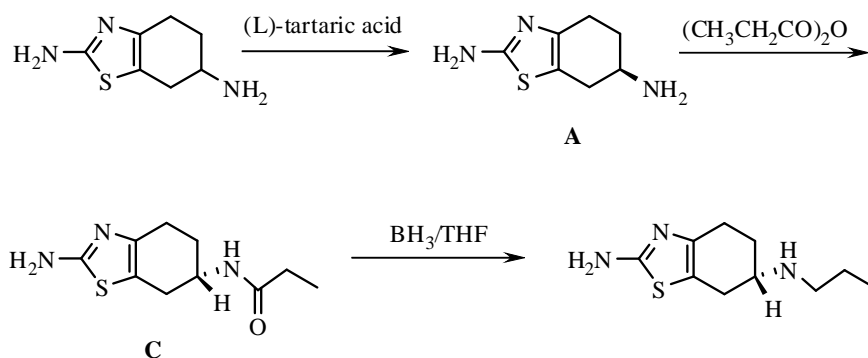
شما تیک ۱- مراحل سنتز پرامپیکسول هیدروکلرید

فرایند N-پروپیل دار کردن حدواسط A، به دلیل رقابت دو گروه آمین در مولکول اولیه و همچنین امکان آلکیل دار شدن اضافی روی گروه های آمین، دارای بازده پایینی است. مسئله اساسی در سنتز پرامپیکسول، مونوپروپیل دار کردن حد واسط A است که با انتخاب واکنشگر مناسب و شرایط بهینه از قبیل حلال و کاتالیست مناسب، قابل انجام است.



شما تیک ۲- سنتز پرامپیکسول هیدروکلرید از ماده حدواسط A

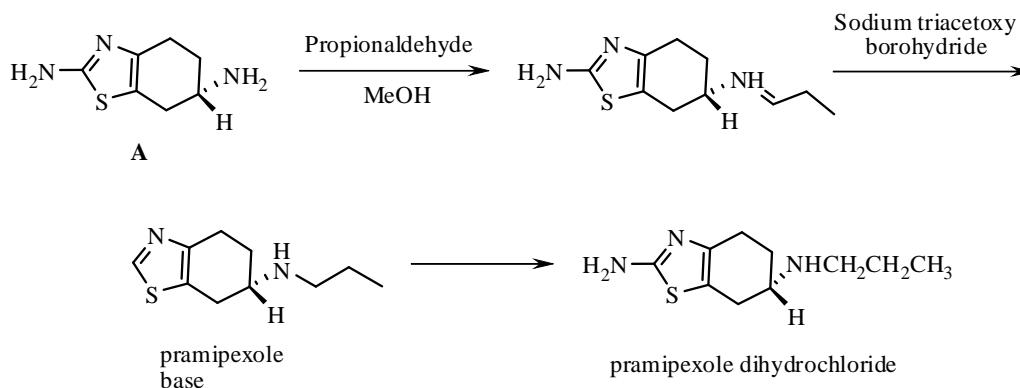
از احیای (s)-۲-آمینو-۶-پروپیون آمیدو-۷،۶،۵،۴-تتراهیدرو بنزوتیازول (B) با کمپلکس بوران تتراهیدروفوران (BTHF) در حلال تتراهیدروفوران بدون آب، پرامپیکسول سنتز می شود [۱]. باز جداسازی شده در ادامه به نمک دی هیدروکلرید تبدیل می شود که با بازده کل ۵۰٪ با متانول نوبلور می شود. روش دیگر شامل واکنش حد واسط A با پروپیونیک انیدرید و کاهش گروه کربونیل در محصول C می باشد (شما تیک ۳).



شماتیک ۳- سنتز پرامپیکسول هیدروکلرید از ماده حدواسط A و پروپیونیک انیدرید

در این روش از عامل کاهنده کمپلکس بوران در تتراهیدروفوران (BTHF) با غلظت ۱ یا ۱/۵ مولار در محلول تتراهیدروفوران استفاده شده است. این واکنش دهنده از لحاظ حرارتی ناپایدار است و باید در دمای کمتر از 50°C نگهداری شود. علاوه بر این BTHF به راحتی هیدرولیز می‌شود و به آسانی با آب و رطوبت هوا واکنش می‌دهد که منجر به تولید اسید بوریک و هیدروژن می‌شود. در دماهای بالاتر از 50°C و در غیاب واکنشگر مناسب، BTHF با تخریب حلقه اتری تجزیه شده، گاز دی بوران تولید می‌شود که بسیار سمی است. علاوه بر موارد ذکرشده، تتراهیدروفوران اگر به مدت طولانی در هوا باقی بماند سبب تولید پراکسیدهای قابل انفجار می‌شود. با توجه به محدودیت‌ها و مخاطرات ذکرشده به نظر می‌رسد که استفاده از BTHF گران قیمت نامناسب و مضر محیط زیست باشد. در نتیجه این فرایند برای تولید در مقیاس صنعتی مناسب نیست.

در پتنت US 2006/0148866، روشی جدید برای سنتز و تهیه باز آزاد پرامپیکسول و یا مخلوط ایزومر نوری آن یعنی (S,R)-۲-آمینو-۶-پروپیل-۷,۶,۵,۴-تتراهیدروبنزوتیازول، بدون استفاده از کمپلکس بوران تتراهیدروفوران (BH_3/THF) و با استفاده از یک عامل کاهنده مناسب دیگر مانند سدیم تری استوکسی بوروهیدرید ارائه گردیده است [۲]. فرایند تولید شامل واکنش مواد اولیه A و یا مخلوط ایزومر نوری آن با پروپیونالدهید در یک حلال آلی برای تهیه ان‌آمین مورد نظر می‌باشد. پرامپیکسول یا مخلوط ایزومر نوری آن با کاهش ان‌آمین به دست می‌آید. در این پتنت همچنین روشی برای خالص‌سازی پرامپیکسول دی‌هیدروکلرید یا نمک دی‌هیدروکلرید مخلوط ایزومر نوری آن با تبلور مجدد در حلال مناسب نیز ارائه شده است (شماتیک ۴).



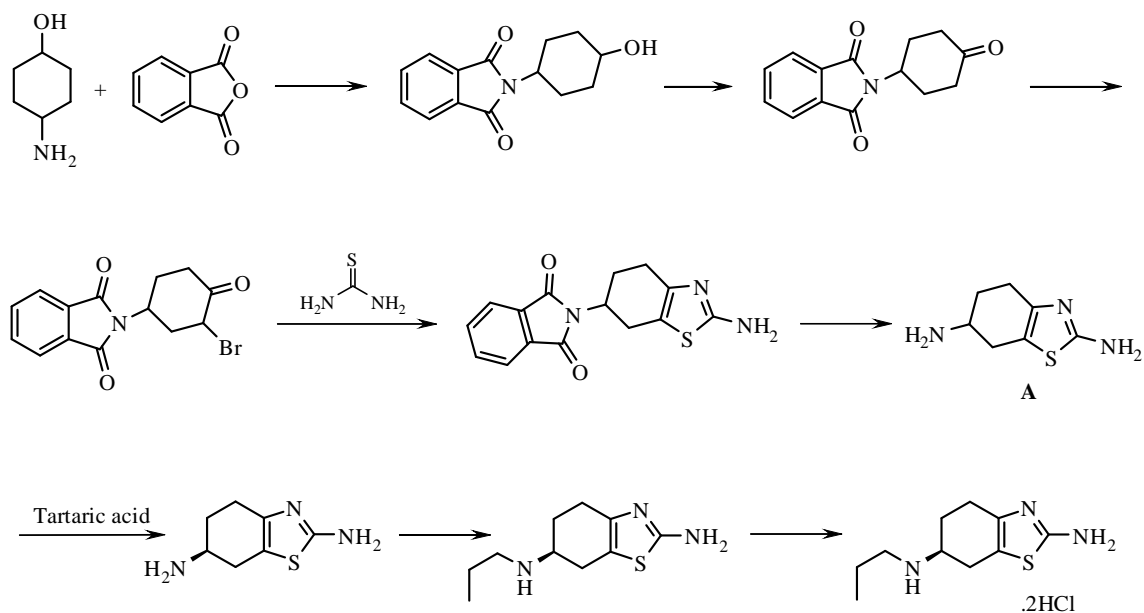
شماتیک ۴- سنتز پرامیپکسول هیدروکلرید از ماده حدواسط A و پروپیونالدئید

در این پتنت از عوامل کاهنده دیگر همچون سدیم بوروهیدرید (NaBH_4) نیز استفاده شده است که به دلیل بازده پایین واکنش (۲۰٪) مناسب نمی‌باشد. از لیتیم آلومینیوم هیدرید (LiAlH_4) نیز به عنوان عامل کاهنده در این واکنش استفاده شد، ولی به دلیل این که مخلوط LiAlH_4 در تتراهیدروفوران به شدت اشتعال‌پذیر است و همچنین برای حصول بازده مناسب ۱۴ برابر مازاد از LiAlH_4 نیاز است، استفاده از این عامل کاهنده چندان مناسب نیست. همچنین خالص‌سازی محصول بدون استفاده از کروماتوگرافی ستونی بسیار مشکل است. استفاده از سدیم تری استوکسی بوروهیدرید از این جهت مناسب است که علاوه بر این که نسبت به کمپلکس BTHF غیر سمی و استفاده از آن ساده‌تر و ایمن‌تر است، به دلیل جامدبودن استفاده از آن در مقایسه با محلول‌های خطرناک راحت‌تر بوده، هزینه نگهداری آن نیز کمتر می‌باشد.

مرحله اول شامل واکنش ماده اولیه A با پروپیونالدئید در یک حلال آلی برای تشکیل یک ان‌آمین می‌باشد که بدون جداسازی، در محل کاهش داده می‌شود. فرایند در یک حلال آلی مناسب همچون تتراهیدروفوران، استیک اسید، استونیتریل، اتیل استات، متانول، اتانول، ۱-پروپانول، ۲-پروپانول و یا مخلوط آنها انجام می‌گیرد که از آن میان متانول مناسب‌ترین حلال است. این واکنش در دمای 5°C به مدت ۱ ساعت انجام می‌شود. همچنین بهتر است از محلول (۱۰٪) HCl برای تشکیل نمک استفاده شود. در مرحله بعد باز پرامیپکسول و یا مخلوط ایزومری آن به کمک مقادیر استوکیومتری از اسیدهایی که نمک آن‌ها از لحاظ دارویی مورد قبول می‌باشند، به نمک تبدیل می‌گردد. این اسیدها شامل اسیدهای معدنی همچون هیدروکلریک اسید و مشابه‌های آن و اسیدهای آلی همچون تارتاریک اسید و مشابه‌های آن می‌باشد.

در پتنت US2007/0123573 فرایندی بهینه برای تهیه ترکیب حدواسط A و به دنبال آن تهیه پرامیپکسول ارائه شده است

(شماتیک ۵) [۳].

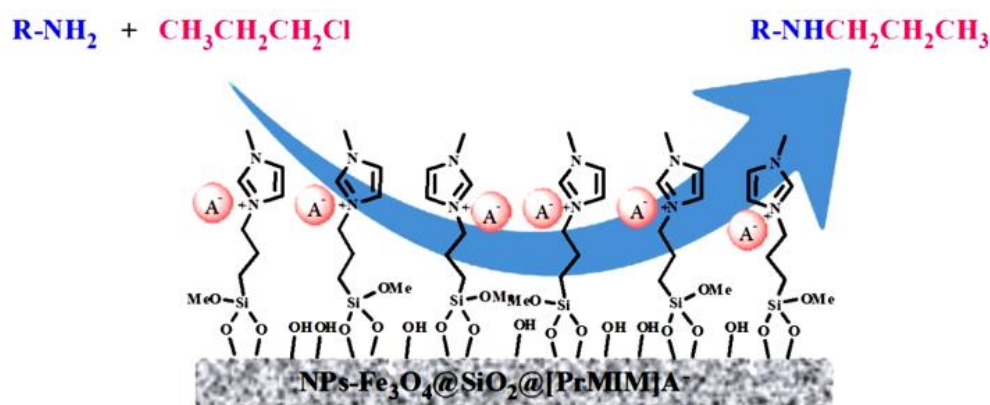


شمتیک ۵- سنتز پرامپیکسول هیدروکلرید از ۴-آمینوسیکلوهگزانونول

فرایند شامل واکنش ۴-آمینوسیکلوهگزانونول یا نمک اسیدی آن با فتالیک انیدرید در حضور کاتالیست اسیدی و نمک آن‌ها در حلال‌های قطبی غیرپروتونی یا مخلوط آن‌ها با حلال‌های آلی است که قادر به حذف آزنوتروپی آب هستند که در نهایت ۴- (فتالامیدو)-سیکلوهگزانون به دست می‌آید. این ماده نیز با یک عامل برم‌دارکننده در حلال آلی در حضور اسید لوئیس بروم-دار می‌شود تا ۲-برومو-۴-(فتالامیدو)-سیکلوهگزانون به دست آید. از واکنش این ترکیب با تیواوره در حلال آلی در حضور باز، ۲-آمینو-۶-فتالامیدو-۷،۶،۵،۴-تتراهیدروبنزوتیازول به دست می‌آید. از واکنش این ترکیب با هیدرازین هیدراته و باز در حلال قطبی، مخلوط راسمیک ۲و۶-دی‌آمینو-۷،۶،۵،۴-تتراهیدرو-۳-بنزوتیازول به دست می‌آید. حل‌شدن راسمیک این مخلوط منجر به تهیه (۶S)-۲و۶-دی‌آمینو-۷،۶،۵،۴-تترا-هیدرو-۱و۳-بنزوتیازول (A) می‌شود. ترکیب A با پروپیونالدئید در حضور یک اسید معدنی در حلال آلی قطبی و یک عامل کاهنده واکنش می‌دهد تا ترکیب (S)-۲-آمینو-۶-(N-پروپیل آمینو)-۷،۶،۵،۴-تتراهیدروبنزوتیازول تهیه شود. اگرچه محافظت ۴-آمینوسیکلوهگزانونول با فتالامیدو در مقایسه با ۴-آمینوسیکلوهگزانونول مونومحافظت‌شده منجر به نتایج و بازده بهتری می‌شود، ولی حفاظت با فتالامیدو نیازمند زمان طولانی‌تر (تقریباً ۳۶ ساعت) است، از این رو باعث افزایش هزینه‌ها می‌شود. علاوه بر این هرگونه تلاش برای تکرار واکنش در شرایط ذکر شده بی‌نتیجه بوده و واکنش تکرارپذیر نیست.

بروم‌دار کردن با هیدروبرومیک اسید در استیک اسید انجام می‌گیرد که به شدت خورنده است. علاوه بر این دی اتیل اتر که برای حذف ناخالصی‌ها استفاده شده دارای نقطه اشتعال پایینی است که کارکردن با آن در مقیاس تجاری خطرناک می‌باشد. قابل ذکر است که برای جداسازی و خالص‌سازی محصول، استفاده از ستون کروماتوگرافی لازم و ضروری است که در مقیاس صنعتی کاربردی نیست و منجر به بازده اندک ۲۶٪ می‌شود.

در این پروژه تلاش گردید با استفاده از کاتالیست مايع يونی تثبيت شده بر روی نانوذره مغناطیسی، مرحله پروپیل دار کردن حد واسط (2-s) آمینو-۶-پروپیون آمیدو-۷،۶،۵،۴-تتراهیدرو بنزوتیازول تحت شرایط دمایی مناسب با بازده مناسب انجام گردد. بدین منظور ابتدا واکنش پروپیل دار کردن آمین های مختلف در حضور مايع يونی تثبيت شده بررسی گردید (شماتیک ۶).



شماتیک ۶- کاتالیز واکنش پروپیل دار کردن آمین در حضور مايع يونی تثبيت شده

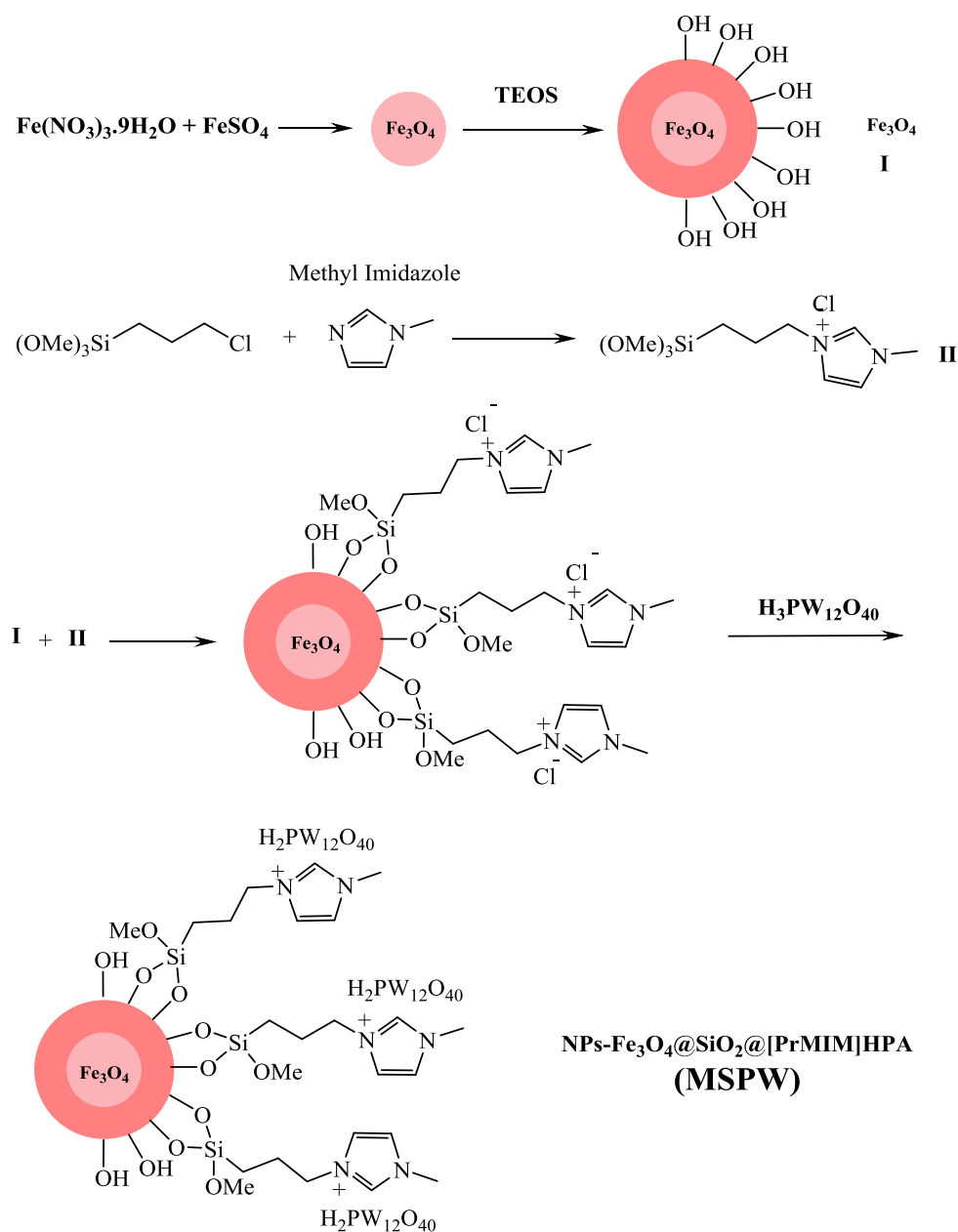
۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و معرف های مورد استفاده

مواد اولیه و حلال ها از مواد تجاری موجود در بازار داخلی تهیه شده و بدون خالص سازی مصرف شدند. حد واسط تجاری 2- (s) آمینو-۶-پروپیون آمیدو-۷،۶،۵،۴-تتراهیدرو بنزوتیازول (A) نیز از شرکت دارویی تماد تهیه شد. پیشرفت واکنش ها به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال گردید. از لامپ UV-Visible با مشخصات G&F 254/365 nm برای آشکار نمودن لکه ها استفاده گردید. دمای ذوب محصولات به وسیله دستگاه نقطه ذوب Buchi 535 اندازه گیری شد. از دستگاه NMR مدل Bruker Avance DPX برای شناسایی هیدروژن و کربن محصول استفاده شد و تترامیل سیلان (TMS) به عنوان استاندارد داخلی به کار گرفته شد. برای بررسی طیف های مادون قرمز از دستگاه اسپکتروفتومتر انتقال فوریه مدل BRUKER EQUINOX 55 با استفاده از قرص KBr استفاده شد. جهت انجام آزمایش ها نیز از یک هیتر مغناطیسی و بالن های شیشه ای به همراه تجهیزات مربوطه استفاده شد. مورفولوژی نانوذرات با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی AIS2300C SEI-SEM در ولتاژ شتاب دهنده ۲۵ کیلوولت بررسی گردید. طرح پراش اشعه ایکس (XRD) با دستگاه پراش Philips X'Pert MPD مجهز به Cu K α radiation ($\lambda = 0.154 \text{ nm}$) در محدوده $10^\circ - 80^\circ$ (2θ) با سرعت 0.5° درجه بر دقیقه گزارش گردید. تعیین گروه های عاملی تثبيت شده روی نانوذرات نیز به کمک بررسی طیف مادون قرمز انجام شد.

۲-۲- سنتز کاتالیست تثبیت شده

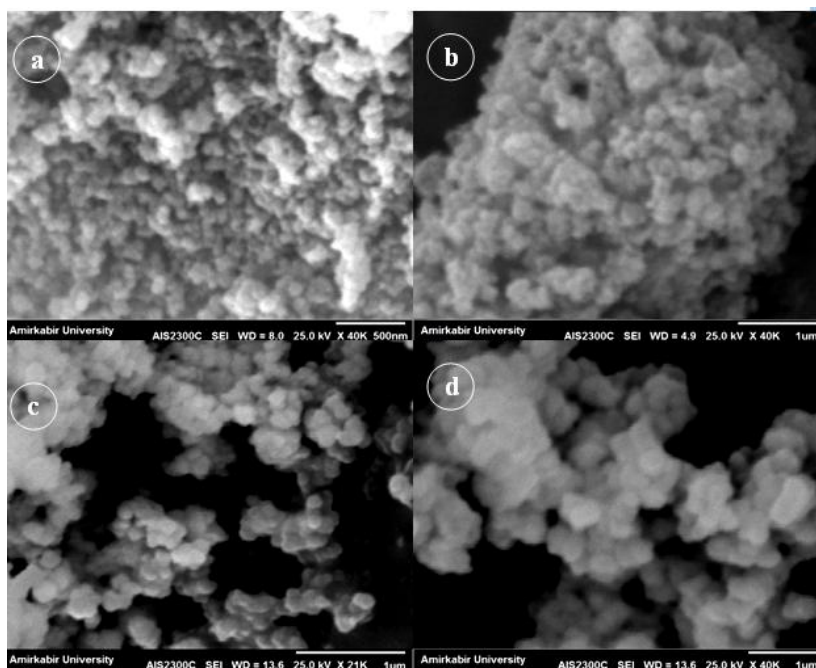
با توجه به این که سنتز ماده اولیه دارویی پرامپیکسول مستلزم استفاده از کاتالیست مناسب در مرحله N-پروپیل دار کردن می باشد، در مراحل اصلی و تعیین کننده، از سیستم کاتالیستی مایع یونی حاوی آنیون هتروپولی اسید نشانده شده روی نانوذره مغناطیسی استفاده می گردد. کاتالیست های با خصوصیت اسید لوئیس و برونستد مانند پلی تانگستوفسفریک اسید برای این منظور مناسب اند. بنابراین تلاش گردید مایع یونی حاوی آنیون پلی تانگستوفسفات با اتصالات کووالانسی روی بستر نانوذرات مغناطیسی پوشیده با سیلیکا، تثبیت گردد (شما تیک ۷). سنتز و خالص سازی نانوذرات مطابق مقالات صورت گرفت [۶].



شما تیک ۷- تثبیت مایع یونی حاوی پلی تانگستوفسفات روی نانوذرات مغناطیسی پوشیده با سیلیکا

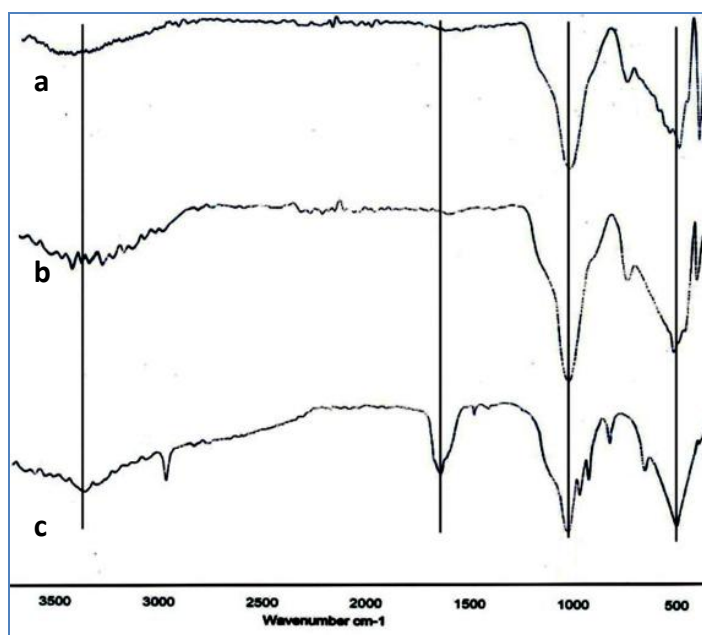
۲-۳- شناسایی و تعیین خصوصیات کاتالیست

تصاویر SEM نانوذرات نشان می‌دهد که تغییری کوچک در اندازه متوسط ذرات وجود دارد (شماتیک ۸). آنالیزهای FT-IR و XRD به ترتیب در شماتیک‌های ۹ و ۱۰ آمده است.

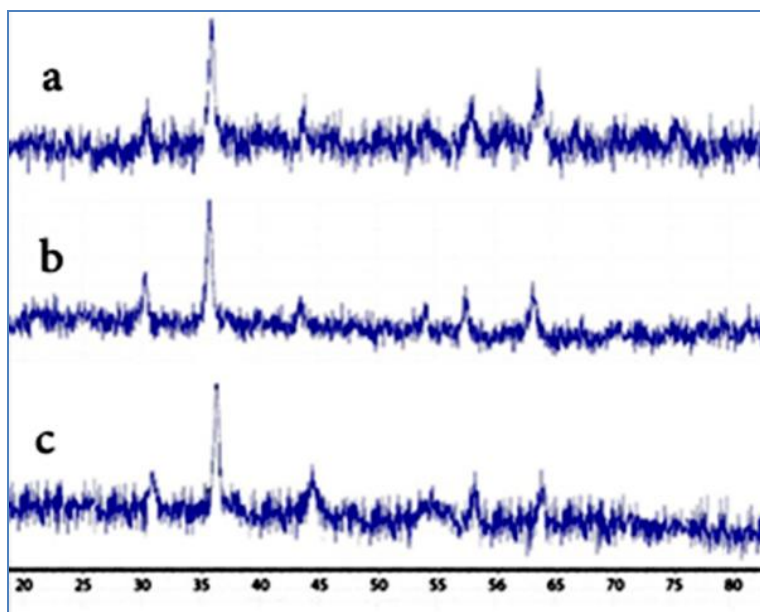


شماتیک ۸- تصاویر SEM ترکیبات (a) NPs-Fe₃O₄, (b) NPs-Fe₃O₄@SiO₂, (c) NPs-Fe₃O₄@SiO₂@[PrMIM]Cl و

MSPW (d)



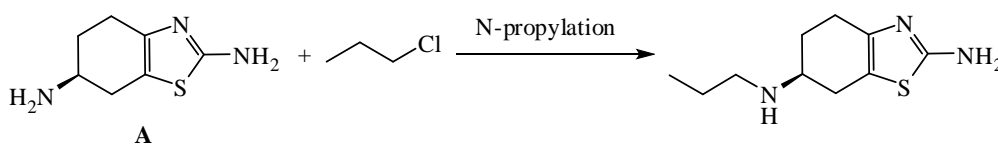
شماتیک ۹- طیف FTIR ترکیبات (a) NPs-Fe₃O₄, (b) NPs-Fe₃O₄@SiO₂ و (c) MSPW



شماتیک ۱۰- طرح XRD ترکیبات (a) NPs-Fe₃O₄، (b) NPs-Fe₃O₄@SiO₂ و (c) MSPW

۲-۴- سنتز پیرامپیکسول با استفاده از کاتالیست سنتز شده

ترکیب A (۰/۸۵ گرم، ۵ میلی مول) و پروپیل کلرید (۰/۳۹ گرم، ۵ میلی مول) به مخلوطی از کاتالیست MSPW (۵ مول٪) در استونیتریل (۵ میلی لیتر) اضافه شده، به مدت ۲ ساعت رفلکس گردید. پیشرفت واکنش با تکنیک TLC کنترل گردید. پس از تکمیل واکنش، کاتالیست با آهن ربا جدا شده، حلال به کمک تبخیر تحت خلاء حذف شد. به منظور خالص سازی، باقی مانده به سیستم دوفازی دی کلرومتان:سدیم هیدروکسید (۳۳٪) داخل گردید. پس از جداسازی و تقطیر فاز آلی، ۰/۸۹ گرم باز آزاد پیرامپیکسول با بازده ۸۵٪ به دست آمد (شماتیک ۱۱).



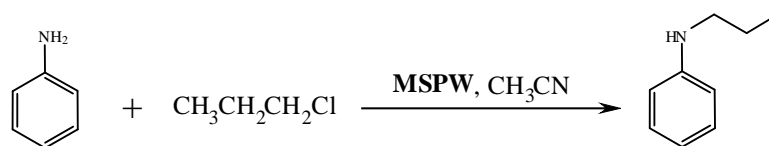
شماتیک ۱۱- سنتز پیرامپیکسول با استفاده از کاتالیست سنتز شده

۳- بحث و بررسی:

۳-۱- بررسی نقش کاتالیست در N-پروپیل دار کردن آنیلین

اسیدهای مختلف لوئیس به عنوان کاتالیست مورد بررسی قرار گرفت. بهترین نتایج با استفاده از اسید پلی تانگستوفسفریک اسید در حلال آب به دست آمد.

جدول ۱- واکنش N-پروپیل دار کردن آنیلین در شرایط مختلف^a



شماره	کاتالیست	حلال	دما (°C)	زمان (h)	بازده ^b (%)
۱	-	H ₂ O	rt	۸	-
۲	FeCl ₃ .6H ₂ O	H ₂ O	rt	۲	۴۵
۳	NPs-Fe ₃ O ₄	H ₂ O	rt	۲	۶۵
۴	NPs-CoFe ₂ O ₄	H ₂ O	rt	۲	۶۰
۵	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	H ₂ O	rt	۲	۷۳
۶	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	H ₂ O	۵۰	۱	۸۱
۷	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	CH ₃ CN	۵۰	۱	۹۰
۸	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	THF	۵۰	۱	۸۵
۹	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	DMF	۵۰	۱	۸۴
۱۰	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀	EtOAc	۵۰	۱	۷۶
۱۱	MSPW	CH ₃ CN	۵۰	۱	۹۵
۱۲	MSPW	CH ₃ CN	rt	۱	۷۸

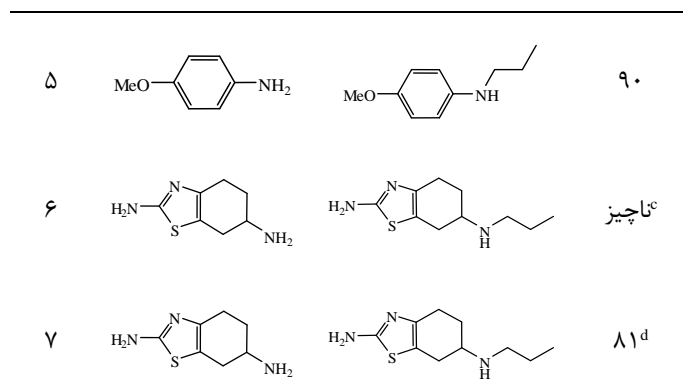
^a شرایط واکنش: آنیلین (۵ میلی مول، ۱ اکی والان)، پروپیل کلرید (۵ میلی مول، ۱ اکی والان)، کاتالیست (۵ مول %)، حلال (۵ میلی لیتر).
^b محصول جداسازی شده

۳-۳- بررسی نقش مایع یونی تثبیت شده در N-پروپیل دار کردن آنیلین

جدول ۲- واکنش N-پروپیل دار کردن آمین ها در حضور MSPW^a



شماره	آمین	محصول	بازده ^b (%)
۱			۹۵
۲			۹۳
۳			۹۵
۴			۸۸



^a شرایط واکنش: آمین (۵ میلی مول، ۱ اکی والان)، پروپیل کلرید (۵ میلی مول، ۱ اکی والان)، استونیتریل (۵ میلی لیتر)، کاتالیست (۵ مول٪)، زمان ۲ ساعت، ۵۰ °C.
^b محصول جداسازی شده
^c واکنش بدون کاتالیست انجام شد.
^d واکنش در حضور کاتالیست H₃PW₁₂O₄₀ انجام شد.

۴- نتیجه گیری

در بهینه سازی شرایط واکنش عوامل گوناگون بررسی شد: نوع کاتالیست، میزان مصرف و نحوه بازیابی کاتالیست، نوع و میزان مصرف حلال، دما، زمان، اسیدیته، بازده واکنش، واکنش دهنده های شیمیایی و نسبت مولی آنها و آنالیز و شناسایی نانوذرات سنتز شده با به کارگیری FT-IR، XRD و SEM انجام شد. به منظور بررسی تکرارپذیری کارایی کاتالیست و افزایش تنوع مولکولی، ترکیبات آلی هم رده سنتز شد. ساختار تمام ترکیبات آلی سنتز شده با به کارگیری تکنیک های H-NMR و C-NMR آنالیز گردید. با توجه به اینکه پرامپیکسول جزء مواد اولیه دارویی با ارزش بالا و میزان مصرف پایین است (بین ۱۰۰-۵۰ کیلوگرم در سال)، لذا نیاز سالانه صنایع دارویی کشور به این ماده اولیه دارویی، با تولید در مقیاس بنچ (طراحی و انجام واکنش ها برای تولید ۵۰۰-۱۰۰ گرم در هر بچ، در بالن های ۱، ۲، ۵ و ۱۰ لیتری) و با استفاده از فضا و امکانات آزمایشگاهی مرتفع می گردد.

تلاش ما در مونوپروپیل دار کردن حد واسط در حضور سیستم کاتالیستی مایع یونی حاوی آنیون هتروپولی اسید تثبیت شده با پیوند کووالانسی روی نانوذره مغناطیسی متمرکز گردید. اسیدهای لوئیس به عنوان کاتالیست بررسی شد که بهترین نتایج با استفاده از اسید پلی تانگستوفسفریک اسید در آب به دست آمد. با ناهمگن سازی پلی اکسومتالات آنیونی در مایع یونی تثبیت شده به صورت کووالانسی بر روی بستر جامد مغناطیسی (MSPW)، کاتالیست قابلیت بازیافت پیدا می کند. به کارگیری پلی تانگستوفسفات آنیونی با انرژی شبکه بلوری بالا در مایعات یونی تثبیت شده، باعث افزایش استفاده از آن به عنوان کاتالیست در سنتز آلی گردیده است. پلی اکسومتالاتها دارای فعالیت کاتالیستی خوبی در انواع واکنش های کاتالیز شده با اسید مانند واکنش N-آلکیل دار کردن آمین ها هستند. پلی اکسومتالات های آنیونی به دلیل داشتن خصلت اسیدی دوگانه برونستد و

لوئیس، حدواسطها را در واکنش‌های آلی پایدار می‌کنند که باعث کاتالیز واکنش آلی می‌شود. N-آلکیل‌دار کردن آمین‌های بیشتری در حضور MSPW انجام شد. همچنین با طیف FT-IR مشخص گردید تغییر محسوسی در ساختار کاتالیست مغناطیسی حتی پس از ۵ بار استفاده مجدد ایجاد نشده، و ساختار و فعالیت MSPW در طول شرایط واکنش ثابت مانده است.

تقدیر و تشکر

از استاد فقید و چهره ماندگار جامعه داروسازی کشور، جناب آقای پروفیسور عباس شفیعی، که در طول انجام این پروژه از نظرات و مشاوره سودمند و راه‌گشای ایشان بهره بردیم، صمیمانه تقدیر و تشکر می‌کنیم. همچنین از شرکت تولید مواد اولیه داروپخش (تماد) به خاطر حمایت‌های مادی و معنوی جهت انجام این طرح تشکر و قدردانی می‌کنیم.

۵-مراجع

- [1] C.S. Schneider and J. Mierau, *J. Med. Chem.*, **30** (1987) 494.
- [2] X. Guangxin, Y. Nian, T. Yan, J. Suo, M. Brand and O. Arad, *U.S. Patent 11/299752* (2006).
- [3] M. Dhiren, K. Soni, S. Vasoya and V. Kansal, *U.S. Patent 10/588564* (2007).
- [4] P. Karel, H.J. Hoorn, T. Hendricus, P. Antonius and J.M. Lemmens, *U.S. Patent 6770761*, (2004).
- [5] B. Roman, M. Odrowaz-sypniewski, A. Ciesielska, W. Szelejewski, J. Zagrodzka and C. Grazyna, *U.S. Patent 12/164005*, (2009).
- [6] M.H. Ghasemi and E. Kowsari, *Res. Chem. Intermed.* **43** (2017) 1957.