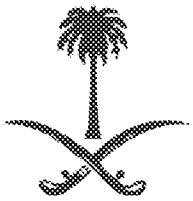


بسم الله الرحمن الرحيم

المملكة العربية السعودية

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

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

سيجنال فارماسيتوكالز، ال ال سي

SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

براءة اختراع رقم ٦٦٢٢

بتاريخ ١٤٤١/٠١/٠٢هـ الموافق ٢٠١٩/٠٩/٠١ م

عن الاختراع المسمى/ أشكال صلبة من مركب 2-(t- بيوتيل أمينو) -4- (1R، 3R، 4R) -3- هيدروكسي -4- ميثيل سيكلو هكسيل أمينو) - بيريميدين -5- كربوكساميد، وتركيباتها وطرق استخدامها

Solid Forms Of 2-(Tert-Butylamino)-4-((1R,3R,4R)-3-Hydroxy-4-Methylcyclohexylamino Pyrimidine-5-Carboxamide, Compositions Thereof And Methods Of Their Use

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

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. صقر بن ناصر الفطيماني

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

[11] **رقم البراءة:** ٦٦٢٢
[45] **تاريخ المنح:** ١٤٤١/٠١/٠٢ هـ
الموافـــق: ٢٠١٩/٠٩/٠١ م

[12] براءة اختراع

[72] **اسـم المخـترع:** انطـوني كريسـتاين فـريتي، هـون -واه مان، جيل موسلهيدناوجلو، جون زيو، كيلفين هين - يانج يونج، ماري جورجيس بيوتشامبس، مويت أتول كوثر، نانفي زوي، ناثان اندروي بورسين، يانج لي، روبيرت هيلجراف، مارك إيه ناجي، دازونج زوي، لينفينج هونج

[73] **مالك البراءة :** سيجنال فارماسيتوكالز، ال ال سي
عنوانه: ١٠٣٠٠ كامبوس بوينت درايف, سويت ١٠٠ سان ديجو, كاليفورنيا ٩٢١٢١، امريكا
جنسيته: امريكية

[74] **الوكيل:** مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار

[21] **رقم الطلب:** ٥١٦٣٧١٥٧٨

[22] **تاريخ دخول المرحلة الوطنية:** ١٤٣٧/١٠/٢٣ هـ
الموافق : ٢٠١٦/٠٧/٢٨ م
تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٥/٠١/٢٩ م

[86] **رقم الطلب الدولي:** PCT/US2015/013412
[87] **رقم النشر الدولي:** WO/2015/116755
تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٥/٠٨/٠٦ م

[30] **بيانات الأسبقية:**

US	٦١/ ٩٣٣,٦٣٦	٢٠١٤/٠١/٣٠م
US	٦١/ ٠٢٥,١٦١	٢٠١٤/٠٧/١٦م

[51] **التصنيف الدولي** (IPC^8) :
C07D 239/048

[56] **المراجع:**

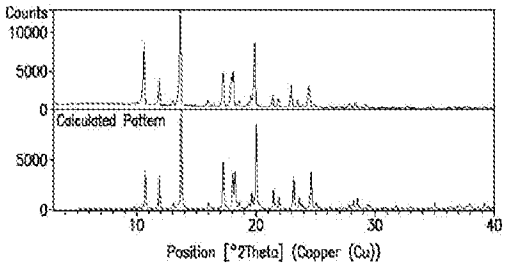
WO	٢٠١٠١٢٩٨٠٢	٢٠١٠/١١/١١ م
US	٢٠١٢٠٠٤٠٩٦٨	٢٠١٢/٠٢/١٦ م
WO	٢٠١٢١٤٥٥٦٩	٢٠١٢/١٠/٢٦ م

اسم الفاحص: خالد بن احمد الحازمي

[54] **اسم الاختراع:** أشكال صلبة من مركب ٢ -(t- بيوتيل أمينو) -٤ -((R١، 3R، 4R -)) -٣ - هيدروكسي -٤ - ميثيل سيكلو هكسيل أمينو) - بيريميدين -٥ - كربوكساميد، وتركيباتها وطرق استخدامها

Solid Forms Of 2-(tert-Butylamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-Methylcyclohexylamino Pyrimidine-5-Carboxamide, Compositions Thereof And Methods of Their use

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الحالي بصيغ وعمليات وأشكال صلبة وطرق استخدام تتعلق بمركب ٢-(t- بيوتيل أمينو) -٤-((R١، 3R، 4R) -3 - هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هكسيل أمينو) - بيريميدين -٥- كربوكساميد ٢-(tert-butylamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexylamino)-pyrimidine-5-carboxamide.



الشكل (١)

عدد عناصر الحماية (١٢)، عدد الأشكال (٤٥)

أشكال صلبة من مركب ٢-(t- بيوتيل أمينو) -٤- ((R١، R٣، R٤)) -٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هكسيل أمينو) - بيريميدين -٥- كربوكساميد، وتركيباتها وطرق استخدامها

Solid Forms Of 2-(Tert-Butylamino)-4-((1R,3R,4R))-3-Hydroxy-4-Methylcyclohexylamino Pyrimidine-5-Carboxamide, Compositions Thereof And Methods Of Their Use

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بتوفير طرق لتصنيع وصور صلبة من ٢-(T- بيوتيل أمينو)-٤-((R١،R٣،R٤)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هكسيل أمينو)- بيريميدين -٥- كاربوكساميد 2-(tert-butylamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexylamino)-pyrimidine-5-carboxamide ، تركيبات مما سبق، طرق استخدامها لعلاج مرض disease ، اضطراب disorder ، أو حالة مرضية condition ، وصور صلبة solid forms للاستخدام في هذه الطرق.

يكون تحديد واختيار صورة صلبة من مركب صيدلاني معقدًا، مع العلم بأن تغيير في الصورة الصلبة يمكن أن يؤثر على مجموعة متنوعة من السمات المادية والكيميائية، مما يمكن أن يوفر فوائد أو عيوب في المعالجة، الصياغة، الاستقرار، التوافر الحيوي، التخزين، التعامل (على سبيل المثال، الشحن shipping)، من بين الخصائص الصيدلانية الهامة الأخرى. تتضمن المواد الصلبة الصيدلانية المفيدة المواد الصلبة البلورية crystalline solids والمواد الصلبة غير المتبلرة amorphous solids ، بناءً على المنتج ونمط الإعطاء الخاص به. تتميز المواد الصلبة غير المتبلرة بضعف الترتيب البنائي طويل المدى، بينما تتميز المواد الصلبة البلورية بالدورية البنائية. تعتمد فئة مطلوبة من المواد الصلبة الصيدلانية على نوع التطبيق؛ يتم احيانًا اختيار المواد الصلبة غير المتبلرة على أساس، على سبيل المثال، سمات التحلل المحسنة، بينما يمكن أن تكون المواد الصلبة البلورية مطلوبة لسمات مثل، على سبيل المثال، الاستقرار المادي أو الكيميائي physical or chemical stability (انظر، على سبيل المثال، S. R. Vippagunta et al.,

Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48:3-26; L. Yu, Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48:27-42)).

سواء بلورية أو غير متبلرة، تتضمن الصور الصلبة من المركب الصيدلاني المواد الصلبة أحادية المكونات ومتعددة المكونات. تتكون المواد الصلبة أحادية المكونات بشكل أساسي من مركب صيدلاني أو مكون نشط في غياب المركبات الأخرى. يمكن أن تنشأ مجموعة متنوعة من بين المواد البلورية أحادية المكونات من ظاهرة تعدد الشكل البلوري، حيث يوجد العديد من الوضعيات ثلاثية الأبعاد لمركب صيدلاني معين (انظر، على سبيل المثال، S. R. Byrn et al., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). تم التشديد على أهمية اكتشاف الصور البلورية المتعددة بواسطة حالة RitonavirTM، مثبط بروتياز HIV الذي تمت صياغته ككبسولات جيلاتينية رخوة. بعد حوالي عامين من إصدار المنتج، استلزم ترسيب غير متوقع لصورة بلورية متعددة جديدة أقل قابلية للذوبان في الصياغة سحب المنتج من السوق حتى تطوير صيغة أكثر تماسكًا (انظر S. R. Chemburkar et al., Org. Process Res. Dev., (2000) 4:413-417).

على نحو ملحوظ، من غير الممكن توقع بشكل مسلم به إذا ما كانت الصور البلورية من المركب موجودة بالفعل، ناهيك عن كيفية إعدادها بنجاح (انظر، على سبيل المثال، Braga and Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to المعالجة البلورية and polymorphism,"Chem. Commun.:3635-3645 (نسبة إلى المعالجة البلورية، إن لم تكن التعليمات دقيقة بشدة و/ أو إن كانت عوامل خارجية أخرى تؤثر على العملية، يمكن أن تكون النتيجة غير متوقعة)؛ Jones et al., 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement,"MRS Bulletin 31:875-879 (في الوقت الحالي من غير الممكن بصفة عامة توقع حاسوبيًا عدد الصور البلورية المتعددة التي يمكن ملاحظتها للجزيئات الأقل تعقيدًا حتى)؛ Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism," Advanced Drug Delivery Reviews 56:301-319 ("Price"); and Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and

Polymorphism,"ACA Transactions 39:14-23 (يجب تعلم الكثير والقيام بالكثير قبل القول بثقة بإمكانية توقع بنية بلورية وصور متعددة الصيغ البلورية أقل بكثير)).

يتم الكشف عن المركب المسمى كيميائيًا ٢-(T- بيوتيل أمينو)-٤-((R١،R٣،R٤)-٣-هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل أمينو)- بيريميدين -٥- كاربوكساميد 2-(tert-butylamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexylamino)-pyrimidine-5-carboxamide (المسمى بدلًا من ذلك ٢-[(١، ١- داي ميثيل إيثيل) أمينو]-٤-[[(R١،R٣،R٤)]-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل] أمينو]-٥- بيريميدين كاربوكساميد) 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-4-[[(1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexyl]amino]-5-pyrimidinecarboxamide) ومركبات صنوية مما سبق (يشار إليها بشكل مجمع في الوثيقة الحالية باسم "المركب ١") في نشرة طلب البراءة الأمريكية رقم ٠٠٢٩٩٨٧/٢٠١٣، المنشورة بتاريخ ٣١ يناير، ٢٠١٣، والنشرة الدولية للطلب الدولي رقم ١٤٥٥٦٩/٢٠١٢، المدرج كل منها بالكامل كمرجع في الوثيقة الحالية.

تشِّكل مجموعة متنوعة من الصور الصلبة المحتملة تنوعًا محتملًا في السمات المادية والكيميائية لمركب صيدلاني معين. يكون اكتشاف واختيار الصور الصلبة ذا أهمية قصوى في تطوير منتج صيدلاني فعال، مستقر وقابل للتسويق.

عرفت الصلة بين المعالجة غير الطبيعية للبروتين بالفسفوريل phosphorylates non-nuclear proteins وسبب أو نتيجة الأمراض لما يزيد عن ٢٠ عامًا. ووفقًا لذلك، أصبحت إنزيمات كيناز للبروتين مجموعة شديدة الأهمية من الأهداف العقاقيرية. (انظر Cohen, Nature, 1:309-315 (2002), Gaestel et al. Curr.Med.Chem.14: 2214-223 ((2007); Grimminger et al. Nat. Rev. Drug Disc. 9(12):956-970 (2010)). تم استخدام مختلف مثبطات كيناز بالبروتين protein kinase أكلينيكيًا في علاج مجموعة متنوعة من الأمراض، مثل السرطان cancer والأمراض الالتهابية المزمنة chronic inflammatory diseases ، بما في ذلك التهاب المفاصل الروماتيدي والصدفية. (انظر Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001); Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems,

Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 .((2005)

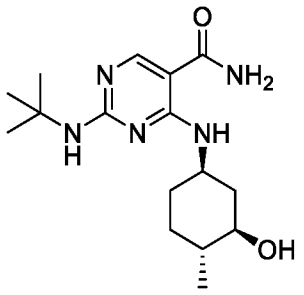
JNK هو إنزيم كيناز سيرين /ثريونين serine/threonine kinase واسع الانتشار ينتمي إلى، جنبًا إلى جنب مع ERK (كيناز ينظم خارج الخلايا) وp38، إلى مجموعة إنزيمات كيناز للبروتين منشطة بعامل محدث للانقسام الفتيلي (MAPKs). (Kyriakis JM, Sci. STKE (48):pe1 (2000); Whitmarsh AJ, et al. Sci. STKE (1):pe1 (1999); Schramek H, News Physiol. Sci.17:62-7 (2002); Ichijo H, Oncogene 18(45):6087-93 (1999)). MAPKs هي عوامل وسيطة هامة لتحويل الإشارات من سطح الخلية إلى النواة، باستخدام تسلسل عمليات المعالجة بفسفوريل phosphorylation لتكوين استجابة منسقة بواسطة الخلية لمحفز خارجي بواسطة معالجة بفسفوريل لبروتينات مختارة داخل الخلية، بما في ذلك عوامل النسخ. بالإضافة إلى ذلك، JNK يعالج أيضًا بفسفوريل البروتينات غير النووية phosphorylates non-nuclear proteins ، على سبيل المثال، أعضاء مجموعة IRS-1، وBcl-2. (Davis RJ, Trends Biochem. Sci. 9(11):470-473 (1994); Seger R et al., FASEB J.; 9(9):726-35 (1995); Fanger GR et al., Curr. Opin. Genet. Dev.; 7(1):67-74 (1997)).

يسلط توضيح تشابك مسارات كيناز بالبروتين وتعقد العلاقة والتفاعل وسط وبين مختلف إنزيمات كيناز بالبروتين ومسارات كيناز الضوء على أهمية تطوير عوامل صيدلانية قادرة على العمل كمعدلات منظمات أو مثبطات كيناز بالبروتين، لها نشاط مفيد بالعديد من إنزيمات كيناز أو العديد من مسارات كيناز. وفقًا لذلك، تبقى الحاجة إلى معدلات كيناز جديدة، على سبيل المثال، معدلات JNK، وعلى وجه التحديد صور صلبة من معدلات كيناز تلك.

لا يعتبر الاستشهاد المرجعي أو تحديد أي مرجع في القسم ٢ من هذا الطلب اعترافًا بأن المرجع من الفن السابق نسبة إلى الطلب الحالي.

الوصف العام للاختراع

يتم في الوثيقة الحالية توفير صور صلبة من المركب ١:



١

باسم ٢-(T- بيوتيل أمينو)-٤-((R٤،R٣،R١))-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل أمينو)- بيريميدين -٥- كاربوكساميد 2-(tert-butylamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexylamino)-pyrimidine-5-carboxamide ، بما في ذلك مركبات صنوية مما سبق. يتم أيضًا توفير طرق لتحضير، عزل، وتحديد سمات الصور الصلبة.

في جانب آخر، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركبات معينة، بما في ذلك المركب ١ كما هو موصوف في الوثيقة الحالية، كما المركبات الوسيطة المفيدة في هذه الطرق.

في جوانب معينة، تكون الصور الصلبة من المركب ١ مفيدة لتثبيط كيناز في خلية تعبر عن كيناز المذكور، على سبيل المثال JNK1 أو JNK2. في جوانب أخرى، تكون الصور الصلبة من المركب ١ مفيدة لعلاج أو الوقاية من حالة مرضية يمكن علاجها أو يمكن الوقاية منها بواسطة تثبيط مسار JNK، كما هو موصوف في الوثيقة الحالية. في جانب آخر، تكون الصور الصلبة من المركب ١ مفيدة لعلاج أو الوقاية من واحد أو أكثر من الاضطرابات المختارة من تليف رئوي خلالي، تصلب جهازي، تصلب الجلد، اعتلال الكلى المزمن الناجم عن طعم خيفي، رفض عضو مزروع يسببه جسم مضاد، أو الذئبة. في جانب آخر كذلك، تكون الصور الصلبة من المركب ١ مفيدة لعلاج أو الوقاية من اضطرابات الكبد التليفية liver fibrotic disorders ، أو داء السكري diabetes و/ أو متلازمة الأيض metabolic syndrome مما يؤدي إلى اضطرابات الكبد التليفية liver fibrotic disorders ، كما هو موصوف في الوثيقة الحالية.

يمكن فهم النماذج الحالية بشكل أكثر عمقًا بالإشارة إلى الوصف المفصل والأمثلة، المخصصة لتمثيل النماذج غير الحصرية.

شرح مختصر للرسومات

الشكل ١ يصور مخطط تراص لنمط حيود أشعة X بالمسحوق X-ray powder diffractogram (XRPD) (علوي) ونمط XRPD محاكى (سفلي) للصورة "أ".

الشكل ٢ يصور نمط تغليف بلوري ومخطط مرتبط H للصورة "أ".

الشكل ٣ يصور صورة مجهر مسح إلكتروني scanning electron microscope (SEM) للصورة "أ".

الشكل ٤ يصور مخطط حراري لتحليل حراري وزني thermogravimetrical analysis (TGA) للصورة "أ".

الشكل ٥ يصور مخطط حراري لقياس السعرات الحرارية التفرسي التفريقي differential scanning calorimetry (DSC) للصورة "أ".

الشكل ٦ يصور مخطط بياني متساوي الحرارة لامتزاز البخار الديناميكي dynamic vapor sorption (DVS) للصورة "أ".

الشكل ٧ يصور طيف رنين مغناطيسي نووي 1H nuclear magnetic resonance (NMR) للصورة "أ".

الشكل ٨ يصور طبقة من أنماط XRPD للصورة "أ" قبل وبعد DVS (علوي وسفلي).

الشكل ٩ يصور نمط XRPD للصورةA بعد مقارنة ١٣,٧ ميجا باسكال لمدة دقيقة.

الشكل ١٠ يصور نمط XRPD للصورة "ب".

الشكل ١١ يصور مخطط حراري TGA للصورة "ب".

الشكل ١٢ يصور مخطط حراري DSC للصورة "ب".

الشكل ١٣ يصور طيف 1H NMR للصورة "ب".

الشكل ١٤ يصور نمط XRPD للصورة "ج".

الشكل ١٥ يصور مخطط حراري TGA للصورة "ج".

الشكل ١٦ يصور مخطط حراري DSC للصورة "ج".

الشكل ١٧ يصور طيف 1H NMR للصورة "ج".

الشكل ١٨ يصور نمط XRPD للصورة "د".

الشكل ١٩ يصور مخطط حراري TGA للصورة "د".

الشكل ٢٠ يصور مخطط حراري DSC للصورة "د".

الشكل ٢١ يصور طيف 1H NMR للصورة "د".

الشكل ٢٢ يصور نمط XRPD للصورة "هـ".

الشكل ٢٣ يصور مخطط حراري TGA للصورة "هـ".

الشكل ٢٤ يصور مخطط حراري DSC للصورة "هـ".

الشكل ٢٥ يصور طيف 1H NMR للصورة "هـ".

الشكل ٢٦ يصور نمطXRPD للصورة "و".

الشكل ٢٧ يصور مخطط حراري TGA للصورة "و".

الشكل ٢٨ يصور مخطط حراري DSC للصورة "و".

الشكل ٢٩ يصور طيف 1H NMR للصورة "و".

الشكل ٣٠ يصور نمط XRPD للصورة G.

الشكل ٣١ يصور مخطط حراري TGA للصورة G.

الشكل ٣٢ يصور مخطط حراري DSC للصورة G.

الشكل ٣٣ يصور طيف 1H NMR للصورة G.

الشكل ٣٤ يصور نمط XRPD للصورة "ح".

الشكل ٣٥ يصور مخطط حراري TGA للصورة "ح".

الشكل ٣٦ يصور مخطط حراري DSC للصورة "ح".

الشكل ٣٧ يصور طبقة من أنماط XRPD للصورة "أ"، الصورة "ب"، الصورة "ج"، الصورة "د"، الصورة "هـ"، الصورة "و"، الصورة G والصورة "ح".

الشكل ٣٨ يصور نمط XRPD للصورة "ط".

الشكل ٣٩ يصور مخطط حراري DSC للصورة "ط".

الشكل ٤٠ يصور طيف 1H NMR للصورة "ط".

الشكل ٤١ يصور نمطXRPD لمادة صلبة غير متبلرة.

الشكل ٤٢ يصور مخطط حراري DSC لمادة صلبة غير متبلرة.

الشكل ٤٣ يصور طيف 1H NMR لمادة صلبة غير متبلرة.

الشكل ٤٤ يصور كروماتوجراف سائل مع قياس طيف الكتلة لمادة صلبة غير متبلرة.

الشكل ٤٥ يصور خريطة لإحدى الصور للصور A وH من المركب ١ في %ماء في DMSO في مقابل درجة الحرارة.

<u>الوصف التفصيلي:</u>

كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، وفي المواصفة وعناصر الحماية المرفقة، تتضمن أدوات النكرة "a"و"an"وأدوات المعرفة "the"صيغة الجمع كما صيغة المفرد، ما لم يحدد السياق بوضوح عكس ذلك.

كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، وما لم يحدد عكس ذلك، المصطلحات "حوالي"و"تقريبًا،"عند استخدامها فيما يخص الجرعات، الكميات، أو نسب الوزن المئوية لمكونات تركيبة أو صورة جرعة، متوسط جرعة، كمية، أو نسبة وزن مئوية يعرفها شخص من ذوي المهارة العادية في الفن لتوفير تأثير دوائي مكافئ لذاك الذي تم الحصول عليه من جرعة، كمية، أو نسبة وزن مئوية معينة. في نماذج معينة، المصطلحات "حوالي"و"تقريبًا،"عند استخدامها في هذا السياق، تدرس جرعة، كمية، أو نسبة وزن مئوية ضمن ٣٠%، ضمن ٢٠%، ضمن ١٥%، ضمن ١٠%، أو ضمن ٥%، من جرعة، كمية، أو نسبة وزن مئوية معينة.

كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، وما لم يحدد عكس ذلك، المصطلحات "حوالي"و"تقريبًا،"عند استخدامها فيما يخص قيمة عددية أو مدى قيم توفرت لتحديد سمات صورة صلبة محددة، على سبيل المثال، درجة حرارة محددة أو مدى درجة حرارة محدد، مثل، على سبيل المثال، الذي يصف درجة حرارة الانصهار، نزع الإماهة، الذوبان، أو تحول الزجاج؛ تغير كتلة، مثل، على سبيل المثال، تغير الكتلة كدالة لدرجة الحرارة أو الرطوبة؛ محتوى المذيب أو الماء، في ضوء، على سبيل المثال، كتلة أو نسبة مئوية؛ أو موضع ذروة، مثل، على سبيل المثال، في التحليل بواسطة، على سبيل المثال، IR أو قياس طيف Raman spectroscopy أو XRPD؛ تشير إلى أن القيمة أو مدى القيم يمكن أن يتغير إلى مدى يعتبر معقولًا لشخص من ذوي المهارة العادية في الفن بينما يظل يصف الصورة الصلبة. تتضمن تقنيات لتحديد سمات الصور البلورية والمواد الصلبة غير المتبلرة، لكن لا تقتصر على، تحليل الثقل النوعي الحراري thermal gravimetric analysis (TGA)، قياس السعرات الحرارية التفرسي التفريقي differential scanning calorimetry (DSC)، قياس حيود أشعة X بالمسحوق X-ray powder diffractometry (XRPD)، قياس الحيود بأشعة X لبلورة واحدة، قياس الطيف الاهتزازي، على سبيل المثال، قياس الطيف بالأشعة تحت الحمراء infrared (IR) وقياس طيف Raman، قياس الطيف لحالة المادة الصلبة وقياس الطيف بمحلول رنين مغناطيسي نووي nuclear magnetic resonance (NMR)، القياس المجهري الضوئي optical microscopy ، القياس المجهري الضوئي بالدور الساخن hot stage optical microscopy ، القياس المجهري الإلكتروني التفرسي scanning electron microscopy (SEM)، التخطيط البلوري الإلكتروني electron

crystallography والتحليل الكمي quantitative analysis ، تحليل حجم الجسيمات particle size analysis (PSA)، تحليل منطقة السطح، دراسات قابلية الذوبان، ودراسات التحلل. في نماذج معينة، المصطلحات "حوالي"و"تقريبًا،"عند استخدامها في هذا السياق، تشير إلى أن القيمة العددية أو مدى القيم يمكن أن يتنوع ضمن ٣٠%، ٢٠%، ١٥%، ١٠%، ٩%، ٨%، ٧%، ٦%، ٥%، ٤%، ٣%، ٢%، ١,٥%، ١%، ٠,٥%، أو ٠,٢٥% من القيمة أو مدى القيم المذكور. على سبيل المثال، في بعض النماذج، يمكن أن تتنوع قيمة موضع ذروة XRPD بمقدار يصل إلى ±٠,٢° ٢ سيتا (أو ±٠,٢ درجة ٢ سيتا) بينما يظل تصف ذروة XRPD معينة.

كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، وما لم يحدد عكس ذلك، تحتوي البلورة التي تكون "نقية،"أي، خالية إلى حدٍ كبير من المواد الصلبة البلورية أو المواد الصلبة غير المتبلرة الأخرى، على أقل من حوالي ١٠% بالوزن من واحدة أو أكثر من المواد الصلبة البلورية أو المواد الصلبة غير المتبلرة الأخرى، أقل من حوالي ٥% بالوزن من واحدة أو أكثر من المواد الصلبة البلورية أو المواد الصلبة غير المتبلرة الأخرى، أقل من حوالي ٣% بالوزن من واحدة أو أكثر من المواد الصلبة البلورية أو المواد الصلبة غير المتبلرة الأخرى، أو أقل من حوالي ١% بالوزن من واحدة أو أكثر من المواد الصلبة البلورية أو المواد الصلبة غير المتبلرة الأخرى.

كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، وما لم يحدد عكس ذلك، تكون الصورة الصلبة التي تكون "نقية ماديًا إلى حدٍ كبير"إلى حدٍ كبير خالية من الصور الصلبة الأخرى. في نماذج معينة، تحتوي الصورة البلورية التي تكون نقية ماديًا إلى حدٍ كبير على أقل من حوالي ١٠%، ٩%، ٨%، ٧%، ٦%، ٥%، ٤%، ٣%، ٢%، ١%، ٠,٥%، ٠,٤%، ٠,٣%، ٠,٢%، ٠,١%، ٠,٠٥%، أو ٠,٠١% من واحدة أو أكثر من الصور الصلبة الأخرى على أساس الوزن. يمكن الكشف عن الصور الصلبة الأخرى بواسطة أي طريقة واضحة لشخص من ذوي المهارة العادية في الفن، بما في ذلك، لكن لا تقتصر على، تحليل الحيود، التحليل الحراري، تحليل احتراق العناصر و/ أو التحليل المجهري الطيفي.

كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، وما لم يحدد عكس ذلك، صورة صلبة تكون "نقية كيميائيًا إلى حدٍ كبير"تكون إلى حدٍ كبير خالية من المركبات الكيميائية الأخرى (أي، الشوائب الكيميائية

chemical impurities). في نماذج معينة، تحتوي الصورة الصلبة التي تكون نقية كيميائيًا إلى حدٍ كبير على أقل من حوالي ١٠%، ٩%، ٨%، ٧%، ٦%، ٥%، ٤%، ٣%، ٢%، ١%، ٠,٥%، ٠,٤%، ٠,٣%، ٠,٢%، ٠,١%، ٠,٠٥%، أو ٠,٠١% من واحد أو أكثر من المركبات الكيميائية الأخرى على أساس الوزن. يمكن الكشف عن المركبات الكيميائية الأخرى بواسطة أي طريقة واضحة لشخص من ذوي المهارة العادية في الفن، بما في ذلك، لكن لا تقتصر على، طرق للتحليل الكيميائي ، مثل، على سبيل المثال، تحليل قياس طيف الكتلة، التحليل المجهري الطيفي، التحليل الحراري، تحليل احتراق العناصر و/ أو التحليل الكروماتوجرافي.

كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، وما لم يحدد عكس ذلك، يعني مركب كيميائي، صورة صلبة، أو تركيبة تكون "خالية إلى حدٍ كبير"من مركب كيميائي، صورة صلبة، أو تركيبة أخرى أن المركب، الصورة الصلبة، أو التركيبة تحتوي على، في نماذج معينة، أقل من حوالي ١٠%، ٩%، ٨%، ٧%، ٦%، ٥%، ٤%، ٣%، ٢%، ١%، ٠,٥%، ٠,٤%، ٠,٣%، ٠,٢% ٠,١%، ٠,٠٥%، أو ٠,٠١% بالوزن من المركب، صورة صلبة، أو التركيبة الأخرى.

ما لم يحدد عكس ذلك، المصطلحات "ذوابة solvate "و"مذاب،"كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، تشير إلى صورة صلبة من مادة تحتوي على مذيب. المصطلحات "هيدرات hydrate "و"تمت معالجته بهيدرات"تشير إلى ذوابة حيث المذيب هو ماء. "الصور البلورية المتعددة من الذوابات"تشير إلى وجود أكثر من صورة صلبة لتركيبة ذوابة معينة. بالمثل، "الصور البلورية المتعددة من هيدرات"تشير إلى وجود أكثر من صورة صلبة لتركيبة هيدرات معينة. المصطلح "ذوابة منزوعة ناتج الإذابة،"كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، يشير إلى صورة صلبة من مادة يمكن تكوينها بواسطة إزالة المذيب من الذوابة. يمكن أن تشير المصطلحات "ذوابة"و"مذاب،"كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، أيضًا إلى ذوابة من ملح، بلورة مشتركة، أو معقد جزيئي. يمكن أن تشير المصطلحات "هيدرات"و"تمت معالجته بهيدرات،"كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، أيضًا إلى هيدرات من ملح، بلورة مشتركة، أو معقد جزيئي.

مجموعة "ألكيل alkyl"هي هيدروكربون غير حلقي مشبع، مشبع جزئيًا، أو غير مشبع مستقيم أو متفرع السلسلة به من ١ إلى ١٠ من ذرات الكربون، نمطيًا من ١ إلى ٨ من ذرات الكربون أو، في بعض النماذج، من ١ إلى ٦، ١ إلى ٤، أو ٢ إلى ٦ أو ٢ إلى ٤ من ذرات الكربون. مجموعات

ألكيل التمثيلية تتضمن – ميثيل methyl ، -إيثيل ethyl ، -n- بروبيل n-propyl ، -n- بيوتيل n-butyl ، -n- بنتيل n-pentyl ، و-n- هكسيل n-hexyl ؛ بينما تتضمن مجموعات ألكيل المشبعة المتفرعة –أيزو بروبيل isopropyl ، - سيك- بيوتيل sec-butyl ، - أيزو بيوتيل isobutyl ، -T- بيوتيل tert-butyl ، - أيزو بنتيل isopentyl ، - نيو بنتيل neopentyl ، -T- بنتيل tert-pentyl ، -٢- ميثيل فينيل methylphenyl ، -٣- ميثيل فينيل، -٤- ميثيل فينيل، -٢، ٣- داي ميثيل بيوتيل dimethylbutyl وما شابه.

تتضمن أمثلة مجموعات ألكيل غير المشبعة، لكن لا تقتصر على، فنيل vinyl ، أليل allyl ، -CH=C(CH3)2 ،-CH=CH(CH3), - C(CH3)=CH(CH3) ،- C(CH3)=CH2, -، -C(CH2CH3)=CH2 ،-C≡CH, -C≡C(CH3) ،-C≡C(CH2CH3) ،-CH2C≡CH -، -CH2C≡C(CH3) و-CH2C≡C(CH2CH3)-، من بين أخرى. مجموعة ألكيل يمكن أن يكون بها استبدال أو ليس بها استبدال. عندما مجموعات ألكيل الموصوفة في الوثيقة الحالية يقال أنها "بها استبدال،"يمكن أن يكون بها استبدال بأي مجموعة استبدال أو مجموعات استبدال كتلك الموجودة في المركبات المستخدمة كمثال والنماذج التي تم الكشف عنها في الوثيقة الحالية، كما هالوجين (كلورو chloro ، يودو iodo ، برومو bromo ، أو فلورو fluoro)؛ ألكيل alkyl ؛ هيدروكسيل hydroxyl ؛ ألكوكسي alkoxy ؛ ألكوكسي ألكيل alkoxyalkyl ؛ أمينو amino ؛ ألكيل أمينو alkylamino ؛ كربوكسي carboxy ؛ نيترو nitro ؛ سيانو cyano ؛ ثيول thiol ؛ ثيو إيثر thioether ؛ إيمين imine ؛ إيميد imide ؛ إيميدين amidine ؛ جوانيدين guanidine ؛ إينامين enamine ؛ أمينو كاربونيل aminocarbonyl ؛ أسيل أمينو acylamino ؛ فسفونات phosphonate ؛ فوسفين phosphine ؛ ثيو كاربونيل thiocarbonyl ؛ سولفينيل sulfinyl ؛ سلفون sulfone ؛ سلفوناميد sulfonamide ؛ كيتون ketone ؛ ألدهايد aldehyde ؛ إستر ester ؛ يوريا urea ؛ يوريثان urethane ؛ أوكسيم oxime ؛ هيدروكسيل أمين hydroxyl amine ؛ ألكوكسي أمين alkoxyamine ؛ أرالكوكسي أمين aralkoxyamine ؛ N- أكسيد N-oxide ؛ هيدرازين hydrazine ؛ هيدرازيد hydrazide ؛ هيدرازون hydrazone ؛ أزيد azide ؛ أيزو سيانات isocyanate ؛ أيزو ثيو

سيانات isothiocyanate ؛ سيانات cyanate ؛ ثيو سيانات thiocyanate ؛ B(OH)2، أو O(ألكيل) أمينو كاربونيل (alkyl)aminocarbonyl.

مجموعة "سيكلو ألكيل cycloalkyl"هي مجموعة ألكيل مشبعة، أو مشبعة جزئيًا حلقية من ٣ إلى ١٠ من ذرات الكربون بها حلقة أحادية واحدة أو العديد من الحلقات المكثفة أو المقنطرة يمكن أن يكون بها استبدال اختياري بمن ١ إلى ٣ من مجموعات ألكيل. في بعض النماذج، سيكلو مجموعة ألكيل بها ٣ إلى ٨ من الذرات الحلقية، بينما في النماذج الأخرى عدد ذرات الكربون الحلقية يتراوح من ٣ إلى ٥، ٣ إلى ٦، أو ٣ إلى ٧. تتضمن مجموعات سيكلو ألكيل هذه، على سبيل المثال، بُنيَّ أحادية الحلقة مثل سيكلو بروبيل cyclopropyl ، سيكلو بيوتيل cyclobutyl ، سيكلو بنتيل cyclopentyl ، سيكلو هسكيل cyclohexyl ، سيكلو هبتيل cycloheptyl ، سيكلو أوكتيل cyclooctyl ، ١- ميثيل سيكلو بروبيل methylcyclopropyl ، ٢- ميثيل سيكلو بنتيل methylcyclopentyl ، ٢- ميثيل سيكلو أوكتيل methylcyclooctyl ، وما شابه،

أو البُنى الحلقية المتعددة أو المقنطرة مثل ١- باي سيكلو [١. ١. ١] بنتيل -1 bicyclo[1.1.1]pentyl ، باي سيكلو [٢. ١. ١] هكسيل bicyclo[2.1.1]hexyl ، باي سيكلو [٢. ٢. ١]هبتيل bicyclo[2.2.1]heptyl ، باي سيكلو [٢. ٢. ٢]أوكتيل bicyclo[2.2.2]octyl ، أدمانتيل adamantyl وما شابه. تتضمن أمثلة مجموعات سيكلو ألكيل cycloalkyl غير المشبعة سيكلو هكسينيل cyclohexenyl ، سيكلو بنتينيل cyclopentenyl ، سيكلو هكسا داينيل cyclohexadienyl ، بيوتاداينيل butadienyl ، بنتاداينيل pentadienyl ، هكسا داينيل hexadienyl ، من بين أخرى. مجموعة سيكلو ألكيل cycloalkyl يمكن أن يكون بها استبدال أو ليس بها استبدال. تتضمن مجموعات سيكلو ألكيل التي بها استبدال هذه، على سبيل المثال، سيكلو هكسانول cyclohexanol وما شابه.

مجموعة "أريل aryl"هي مجموعة عطرية كربونية حلقية من ٦ إلى ١٤ من ذرات الكربون بها حلقة مفردة (على سبيل المثال، فينيل phenyl) أو العديد من الحلقات المكثفة (على سبيل المثال، نافثيل naphthyl أو أنثريل anthryl). في بعض النماذج، مجموعات أريل تحتوي على ٦-١٤ من ذرات الكربون، وفي أخرى من ٦ إلى ١٢ أو حتى ٦ إلى ١٠ من ذرات الكربون في أجزاء حلقية من المجموعات. تتضمن مجموعات أريل معينة فينيل ، باي فينيل biphenyl ، نافثيل

naphthyl وما شابه. مجموعة أريل يمكن أن يكون بها استبدال أو ليس بها استبدال. تتضمن العبارة "مجموعات أريل" أيضًا مجموعات تحتوي على حلقات مدمجة، مثل أنظمة حلقية عطرية-أليفاتية مدمجة (على سبيل المثال، إندانيل indanyl ، تترا هيدرو نافثيل tetrahydronaphthyl ، وما شابه).

مجموعة "أريل غير متجانسة heteroaryl"هي نظام حلقي من أريل به واحدة إلى أربع من الذرات غير المتجانسة كذرات حلقية في نظام حلقي عطري غير متجانس، حيث بقية الذرات هي ذرات الكربون. في بعض النماذج، تحتوي مجموعات أريل غير المتجانسة على ٣ إلى ٦ من الذرات الحلقية، وفي أخرى من ٦ إلى ٩ أو حتى ٦ إلى ١٠ من الذرات في أجزاء حلقية من المجموعات. تتضمن الذرات غير المتجانسة المناسبة أكسجين، كبريت ونيتروجين. في نماذج معينة، النظام الحلقي من أريل غير المتجانسة يكون أحادي الحلقات أو ثنائي الحلقات. تتضمن الأمثلة غير الحصرية لكن لا تقتصر على، مجموعات مثل مجموعات بيروليل pyrrolyl ، بيرازوليل pyrazolyl ، إيميدازوليل imidazolyl ، ترايازوليل triazolyl ، تترازوليل tetrazolyl ، أوكسازوليل oxazolyl ، أيزاكسازوليل isoxazolyl ، بنز أيزاكسازوليل benzisoxazolyl (على سبيل المثال، بنزو [d]أيزاكسازوليل benzo[d]isoxazolyl)، ثيازوليل thiazolyl ، بيروليل pyrolyl ، بيريدازينيل pyridazinyl ، بيريميديل pyrimidyl ، بيرازينيل pyrazinyl ، ثيو فينيل thiophenyl ، بنزو ثيو فينيل benzothiophenyl ، فيورانيل furanyl ، بنزو فيورانيل benzofuranyl ، إندوليل indolyl (على سبيل المثال، إندوليل-٢-اونيل indolyl-2-onyl أو أيزو إندولين-١-اونيل isoindolin-1-onyl)، أزا إندوليل azaindolyl (بيرولو بيريدنيل pyrrolopyridyl أو 1H- بيرولو[٢، ٣-b] بيريديل (1H-pyrrolo[2,3-b]pyridyl)، ، بنزي ميدازوليل benzimidazolyl (على سبيل المثال، 1H-بنزو [d]إيميدازوليل 1H-benzo[d]imidazolyl)، إيميدازو بيريديل imidazopyridyl (على سبيل المثال، أزا بنزي ميدازوليل azabenzimidazolyl أو 1H-إيميدازو[٤، ٥-b] بيريديل 1H-imidazo[4,5-b]pyridyl)، بيرازولو بيريديل pyrazolopyridyl ، ترايازولو بيريديل triazolopyridyl ، بنزو ترايازوليل benzotriazolyl (على سبيل المثال، 1H-بنزو [d][١، ٢، ٣]ترايازوليل 1H-benzo[d][1,2,3]triazolyl)، بنزاوكسازوليل benzoxazolyl (على سبيل المثال، بنزو

[d]أوكسازوليل benzo[d]oxazolyl)، بنزو ثيازوليل benzothiazolyl ، بنزو ثيا دايازوليل benzothiadiazolyl ، أيزوكسازولو بيريديل isoxazolopyridyl ، ثيا نافثالينيل thianaphthalenyl ، بيورينيل purinyl ، زانثينيل xanthinyl ، أدينينيل adeninyl ، جوانينيل guaninyl ، كينولينيل quinolinyl ، أيزو كينولينيل isoquinolinyl (على سبيل المثال، ٣، ٤-داي هيدرو أيزو كينولاين-١(٢H)-اونيل) (3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-onyl، تترا هيدرو كينولينيل tetrahydroquinolinyl ، كينوكسالينيل quinoxalinyl ، وكينازولينيل quinazolinyl.

"سيكليل غير متجانسة heterocyclyl"هي سيكلو ألكيل cycloalkyl عطرية aromatic (يشار إليها أيضًا باسم أريل غير متجانسة heteroaryl) أو غير عطرية حيث واحدة إلى أربع من ذرات الكربون الحلقية يتم استبدالها على حدة بذرة غير متجانسة من مجموعة تتكون من اوكسجين (O) oxygen ، كبريت (S) sulfur ، أو نيتروجين (N) Nitrogen . في بعض النماذج، تتضمن مجموعات سيكليل غير المتجانسة ٣ إلى ١٠ من الذرات الحلقية، بينما المجموعات الأخرى من هذه بها ٣ إلى ٥، ٣ إلى ٦، أو ٣ إلى ٨ من الذرات الحلقية. يمكن أن ترتبط مجموعات سيكليل غير المتجانسة أيضًا بمجموعات أخرى عند أي ذرة حلقية (أي، عند أي ذرة كربون أو ذرة غير متجانسة من حلقة حلقية غير متجانسة). مجموعة سيكلو ألكيل غير المتجانسة يمكن أن يكون بها استبدال أو ليس بها استبدال. تتضمن مجموعات سيكليل غير المتجانسة أنظمة حلقية غير مشبعة، مشبعة جزئيًا ومشبعة، مثل، على سبيل المثال، مجموعات إيميدازوليل imidazolyl ، إيميدازولينيل imidazolinyl وإيميدازوليدينيل imidazolidinyl (على سبيل المثال، إيميدازوليدين-٤-اون imidazolidin-4-one أو إيميدازوليدين-٢، ٤-داي اونيل imidazolidin-2,4-dionyl). تتضمن العبارة سيكليل غير المتجانسة الأنواع الحلقية المدمجة، بما في ذلك تلك المشتملة على مجموعات مدمجة عطرية وغير عطرية، مثل، على سبيل المثال، ١- و ٢- أمينو تترالاين 1-and 2-aminotetraline ، بنزو ترايازوليل benzotriazolyl (على سبيل المثال، 1H-بنزو [d][١، ٢، ٣]ترايازوليل 1H-benzo[d][1,2,3]triazolyl)، بنزي ميدازوليل benzimidazolyl (على سبيل المثال، 1H-بنزو [d]إيميدازوليل 1H-benzo[d]imidazolyl)، ٢، ٣-داي هيدرو بنزو [١، ٤]داي أوكسينيل 2,3-

dihydrobenzo[l,4]dioxinyl ، وبنزو [١، ٣]داي أوكسوليل benzo[l,3]dioxolyl. تتضمن العبارة أيضًا أنظمة حلقية مقنطرة متعددة الحلقات تحتوي على ذرة غير متجانسة مثل، لكن لا تقتصر على، كينوكليديل quinuclidyl. تتضمن الأمثلة التمثيلية لمجموعة سيكليل غير المتجانسة، لكن لا تقتصر على، مجموعات أزيريدينيل aziridinyl ، أزيتيدينيل azetidinyl ، أزيبانيل azepanyl ، أوكسيتانيل oxetanyl ، بيروليديل pyrrolidyl ، إيميدازوليدينيل imidazolidinyl .

(على سبيل المثال، إيميدازوليدين-٤-اونيل imidazolidin-4-onyl أو إيميدازوليدين-٢، ٤-داي اونيل imidazolidin-2,4-dionyl)، بيرازوليدينيل pyrazolidinyl ، ثيازوليدينيل thiazolidinyl ، تترا هيدرو ثيو فينيل tetrahydrothiophenyl ، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl ، داي أوكسوليل dioxolyl ، فيورانيل furanyl ، ثيو فينيل thiophenyl ، بيروواليل pyrrolyl ، بيروليينيل pyrrolinyl ، إيميدازوليل imidazolyl ، إيميدازوليينيل imidazolinyl ، بيرازوليل pyrazolyl ، بيرازولينيل pyrazolinyl ، ترايازوليل tetrazolyl ، تترازوليل oxazolyl ، أوكسازوليل isoxazolyl ، بنز أيزاكسازوليل benzisoxazolyl (على سبيل المثال، بنزو [d]أيزاكسازوليل benzo[d]isoxazolyl)، ثيازوليل thiazolyl ، ثيازوليينيل thiazolinyl ، أيزو ثيازوليل isothiazolyl ، ثيا دايازوليل thiadiazolyl ، أوكسا دايازوليل oxadiazolyl ، بيبريديل piperidyl ، بيبرازينيل piperazinyl (على سبيل المثال، بيبرازين-٢-اونيل piperazin-2-onyl)، مورفولينيل morpholinyl ، ثيو مورفولينيل thiomorpholinyl ، تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl (على سبيل المثال، تترا هيدرو -H٢-بيرانيل tetrahydro-2H-pyranyl)، تترا هيدرو ثيو بيرانيل tetrahydrothiopyranyl ، أوكسا ثيانيل oxathianyl ، داي أوكسيل dioxyl ، داي ثيانيل dithianyl ، بيرانيل pyranyl ، بيريديل pyridyl ، بيريميديل pyrimidyl ، بيريدازينيل pyridazinyl ، بيرازينيل pyrazinyl ، تراي أزينيل triazinyl ، داي هيدرو بيريديل dihydropyridyl ، داي هيدرو داي ثيينيل dihydrodithiinyl ، داي هيدرو داي ثيونيل dihydrodithionyl ، ١، ٤-داي أوكسا سبيرو [٤. ٥]ديكانيل 1,4-dioxaspiro[4.5]decanyl ، هومو بيبرازينيل homopiperazinyl ، كينوكليديل quinuclidyl ، إندوليل indolyl (على سبيل المثال، إندوليل-٢-اونيل -2-indolyl

onyl أو أيزو إندولين-١-اونيل (isoindolin-1-onyl)، إندولينيل indolinyl ، أيزو إندوليل isoindolyl ، أيزو إندولينيل isoindolinyl ، أزا إندوليل azaindolyl (بيرولو بيريدنيل pyrrolopyridyl أو 1H- بيرولو[٢، ٣-b] بيريديل 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridyl)، إندازوليل indazolyl ، إندوليزينيل indolizinyl ، بنزو ترايازوليل benzotriazolyl (على سبيل المثال 1H-بنزو [d][١، ٢، ٣]ترايازوليل 1H-benzo[d][1,2,3]triazolyl)، بنزي ميدازوليل benzimidazolyl (على سبيل المثال، 1H-بنزو [d]إيميدازوليل 1H-benzo[d]imidazolyl أو 1H-بنزو [d]إيميدازو-٢١(H٣)-اونيل) 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onyl ، بنزو فيورانيل benzofuranyl ، بنزو ثيو فينيل benzothiophenyl ، بنزو ثيازوليل benzothiazolyl ، بنزوكسا دايازوليل benzoxadiazolyl ، بنزوكسازينيل benzoxazinyl ، بنزو داي ثيينيل benzoxathiinyl ، بنزوكساثيينيل benzoxathiinyl ، بنزو ثيازينيل benzothiazinyl ، بنزاوكسازوليل benzoxazolyl (أي، بنزو [d]أوكسازوليل benzo[d]oxazolyl)، بنزو ثيازوليل benzothiazolyl ، بنزو ثيا دايازوليل benzothiadiazolyl ، بنزو [١، ٣]داي أوكسوليل benzo[l,3]dioxolyl ، بيرازولو بيريديل pyrazolopyridyl (على سبيل المثال، 1H-بيرازولو[٣، ٤-b] بيريديل 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridyl ، 1H-بيرازولو[٤، ٣-b] بيريديل 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridyl)، إيميدازو بيريديل imidazopyridyl (على سبيل المثال، أزا بنزي ميدازوليل azabenzimidazolyl أو 1H-إيميدازو[٤، ٥-b] بيريديل 1H-imidazo[4,5-b]pyridyl)، ترايازولو بيريديل triazolopyridyl ، أيزوكسازولو بيريديل isoxazolopyridyl ، بيورينيل purinyl ، زانثينيل xanthinyl ، أدينينيل adeninyl ، جوانينيل guaninyl ، كينولينيل quinolinyl ، أيزو كينولينيل isoquinolinyl (على سبيل المثال، ٣، ٤-داي هيدرو أيزو كينولاين-١(H٢)-اونيل 3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-onyl)، كينوليزينيل quinolizinyl ، كينوكساليل quinoxalinyl ، كينازوليل quinazolinyl ، سينولينيل cinnolinyl ، فثالازينيل phthalazinyl ، نافثيريدينيل naphthyridinyl ، بتريدينيل pteridinyl ، ثيا نافثالينيل thianaphthalenyl ، داي هيدرو بنزو ثيازينيل dihydrobenzothiazinyl ، داي هيدرو بنزو فيورانيل dihydrobenzofuranyl ، داي هيدرو إندوليل dihydroindolyl ، داي هيدرو بنزو داي أوكسينيل dihydrobenzodioxinyl ، تترا هيدرو إندوليل tetrahydroindolyl ، تترا

هيدرو إندازوليل tetrahydroindazolyl ، تترا هيدرو بنزي ميدازوليل tetrahydrobenzimidazolyl ، تترا هيدرو بنزو ترايازوليل tetrahydrobenzotriazolyl ، تترا هيدرو بيرولو بيريدنيل tetrahydropyrrolopyridyl ، تترا هيدرو بيرازولو بيريديل tetrahydropyrazolopyridyl ، تترا هيدرو إيميدازو بيريديل tetrahydroimidazopyridyl ، تترا هيدرو ترايازولو بيريديل tetrahydrotriazolopyridyl ، تترا هيدرو بيريميدين-٢(1H)-اون tetrahydropyrimidin-2(1H)-one وتترا هيدرو كينولينيل tetrahydroquinolinyl. لا تتضمن مجموعات سيكليل غير العطرية غير المتجانسة heterocyclyl التمثيلية الأنواع الحلقية المدمجة التي تشتمل على مجموعة عطرية aromatic مدمجة. تتضمن أمثلة مجموعات سيكليل غير العطرية غير المتجانسة أزيريدينيل aziridinyl ، أزيتيدينيل azetidinyl ، أزيبانيل azepanyl ، بيروليديل pyrrolidyl ، إيميدازوليدينيل imidazolidinyl (على سبيل المثال، إيميدازوليدين-٤-اونيل imidazolidin-4-onyl أو إيميدازوليدين-٢، ٤-داي اونيل imidazolidin-2,4-dionyl)، بيرازوليدينيل pyrazolidinyl ، ثيازوليدينيل thiazolidinyl ، تترا هيدرو ثيو فينيل tetrahydrothiophenyl ، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl ، بيبريديل piperidyl ، بيبرازينيل piperazinyl (على سبيل المثال، بيبرازين-٢-اونيل piperazin-2-onyl)، مورفولينيل morpholinyl ، ثيو مورفولينيل thiomorpholinyl ، تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl (على سبيل المثال، تترا هيدرو -H٢-بيرانيل tetrahydro-2H-pyranyl)، تترا هيدرو ثيو بيرانيل tetrahydrothiopyranyl ، أوكسا ثيانيل oxathianyl ، داي ثيانيل dithianyl ، ١، ٤-داي أوكسا سبيرو [٤. ٥]ديكانيل 1,4-dioxaspiro[4.5]decanyl ، هومو بيبرازينيل homopiperazinyl ، كينوكليديل quinuclidyl ، أو تترا هيدرو بيريميدين-٢(1H)-اون tetrahydropyrimidin-2(1H)-one. مجموعات سيكليل التمثيلية غير المتجانسة التي بها استبدال يمكن أن يكون بها استبدال أحادي أو بها استبدال أكثر من مرة، مثل، لكن لا تقتصر على، بيريديل أو مورفولينيل مجموعات، وهي بها استبدال ٢-، ٣-، ٤-، ٥-، أو ٦- مرة، أو بها استبدال ثنائي بمختلف مجموعات الاستبدال مثل تلك المدرجة أدناه.

مجموعة "سيكلو ألكيل ألكيل cycloalkylalkyl"هي شق له الصيغة: -ألكيل-سيكلو ألكيل alkyl-cycloalkyl ، حيث ألكيل وسيكلو ألكيل تكون كما هو محدد أعلاه. مجموعات سيكلو ألكيل ألكيل بها استبدال يمكن أن يكون بها استبدال عند ألكيل، سيكلو ألكيل، أو كل من أجزاء ألكيل وسيكلو ألكيل من المجموعة . تتضمن مجموعات سيكلو ألكيل ألكيل التمثيلية لكن لا تقتصر على ميثيل سيكلو بروبيل methylcyclopropyl ، ميثيل سيكلو بيوتيل methylcyclobutyl ، ميثيل سيكلو بنتيل methylcyclopentyl ، ميثيل سيكلو هسكيل methylcyclohexyl ، إيثيل سيكلو بروبيل ethylcyclopropyl ، إيثيل سيكلو بيوتيل ethylcyclobutyl ، إيثيل سيكلو بنتيل ethylcyclopentyl ، إيثيل سيكلو هسكيل ethylcyclohexyl ، بروبيل سيكلو بنتيل propylcyclopentyl ، بروبيل سيكلو هسكيل propylcyclohexyl وما شابه.

"أرالكيل aralkyl "مجموعة هي شق له الصيغة: -ألكيل-أريل alkyl-aryl ، حيث ألكيل وأريل يتم تحديدها أعلاه. مجموعات أرالكيل بها استبدال يمكن أن يكون بها استبدال عند ألكيل، أريل، أو كل من أجزاء ألكيل وأريل من المجموعة . تتضمن مجموعات أرالكيل التمثيلية لكن لا تقتصر على مجموعات بنزيل benzyl وفينيثيل phenethyl ومجموعات (سيكلو ألكيل أريل) ألكيل (cycloalkylaryl)alkyl مدمجة مثل ٤-إيثيل -إندانيل 4-ethyl-indanyl.

مجموعة "سيكليل ألكيل غير متجانسة heterocyclylalkyl"هي شق له الصيغة: -ألكيل-سيكليل غير متجانسة alkyl-heterocyclyl ، حيث ألكيل وسيكليل غير متجانسة يتم تحديدها أعلاه. مجموعات سيكليل ألكيل غير المتجانسة التي بها استبدال يمكن أن يكون بها استبدال عند ألكيل، سيكليل غير متجانسة، أو كل من أجزاء ألكيل وسيكليل غير متجانسة من المجموعة . تتضمن مجموعات سيكليل التمثيلية غير متجانسة ألكيل لكن لا تقتصر على ٤-إيثيل -مورفولينيل 4-ethyl-morpholinyl ، ٤- بروبيلمورفولينيل 4-propylmorpholinyl ، فيوران-٢- يل ميثيل furan-2-yl methyl ، فيوران-٣- يل ميثيل furan-3-yl methyl ، بيريدين-٣- يل ميثيل pyridin-3-yl methyl ، تترا هيدرو فيوران-٢- يل إيثيل tetrahydrofuran-2-yl ethyl ، وإندول-٢- يل بروبيل indol-2-yl propyl.

عندما يقال أن المجموعات الموصوفة في الوثيقة الحالية، باستثناء مجموعة ألكيل، "بها استبدال،"فعندئذٍ يمكن أن يكون بها استبدال بأي مجموعة استبدال أو مجموعات استبدال ملائمة.

أمثلة مجموعات الاستبدال التوضيحية هي تلك الموجودة في المركبات المستخدمة كمثال والنماذج التي تم الكشف عنها في الوثيقة الحالية، كما هالوجين halogen (كلورو chloro ، يودو iodo ، برومو bromo ، أو فلورو fluoro)؛ ألكيل alkyl ؛ هيدروكسيل hydroxyl ؛ ألكوكسي alkoxy ؛ ألكوكسي ألكيل alkoxyalkyl ؛ أمين amine ؛ ألكيل أمين alkylamine ؛ كربوكسي carboxy ؛ نيترو nitro ؛ سيانو cyano ؛ ثيول thiol ؛ ثيو إيثر thioether ؛ إيمين imine ؛ إيميد imide ؛ إيميدين amidine ؛ جوانيدين guanidine ؛ إينامين enamine ؛ أمينو كاربونيل aminocarbonyl ؛ أسيل أمينو acylamino ؛ فسفونات phosphonate ؛ فوسفين phosphine ؛ ثيو كاربونيل thiocarbonyl ؛ سولفينيل sulfinyl ؛ سلفون sulfone ؛ سلفونأميد sulfonamide ؛ كيتون ketone ؛ ألدهايد aldehyde ؛ إستر ester ؛ يوريا urea ؛ يوريثان urethane ؛ أوكسيم oxime ؛ هيدروكسيل أمين hydroxyl amine ؛ ألكوكسي أمين alkoxyamine ؛ أرالكوكسي أمين aralkoxyamine ؛ N- أكسيد N-oxide ؛ هيدرازين hydrazine ؛ هيدرازيد hydrazide ؛ هيدرازون hydrazone ؛ أزيد azide ؛ أيزو سيانات isocyanate ؛ أيزو ثيو سيانات isothiocyanate ؛ سيانات cyanate ؛ ثيو سيانات thiocyanate ؛ أكسجين oxygen (=O)؛ B(OH)2، O(ألكيل alkyl) أمينو كاربونيل aminocarbonyl ؛ سيكلو ألكيل cycloalkyl ، التي يمكن أن تكون أحادية الحلقات أو متعددة الحلقات مدمجة أو غير مدمجة (على سبيل المثال، سيكلو بروبيل cyclopropyl ، سيكلو بيوتيل cyclobutyl ، سيكلو بنتيل cyclopentyl ، أو سيكلو هسكيل cyclohexyl)، أو سيكليل غير متجانسة heterocyclyl ، التي يمكن أن تكون أحادية الحلقات أو متعددة الحلقات مدمجة أو غير مدمجة (على سبيل المثال، بيروليديل pyrrolidyl ، بيبريديل piperidyl ، بيبرازينيل piperazinyl ، مورفولينيل morpholinyl ، أو ثيازينيل thiazinyl)؛ أريل أو أريل غير متجانسة أحادي الحلقات أو متعددة الحلقات مدمجة أو غير مدمجة (على سبيل المثال، فينيل phenyl ، نافثيل naphthyl ، بيروليل pyrrolyl ، إندوليل indolyl ، فيورانيل furanyl ، ثيو فينيل thiophenyl ، إيميدازوليل imidazolyl ، أوكسازوليل oxazolyl ، أيزاكسازوليل isoxazolyl ، ثيازوليل thiazolyl ، ترايازوليل triazolyl ، تترازوليل tetrazolyl ، بيرازوليل pyrazolyl ، بيريديل pyridyl ، كينولينيل quinolinyl ، أيزو كينولينيل isoquinolinyl ، أكريدينيل acridinyl ، بيرازينيل pyrazinyl ، بيريدازينيل pyridazinyl ، بيريميديل pyrimidyl ، بنزي

ميدازوليل benzimidazolyl ، بنزو ثيو فينيل benzothiophenyl ، أو بنزو فيورانيل (benzofuranyl) أريل أوكسي aryloxy ؛ أرالكيل أوكسي aralkyloxy ؛ سيكليل غير متجانسة أوكسي heterocyclyloxy ؛ وسيكليل ألكوكسي غير متجانسة heterocyclyl alkoxy.

"هالوجين halogen"هي كلورو chloro ، يودو iodo ، برومو bromo ، أو فلورو fluoro.

٥ مجموعة "هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl"هي مجموعة ألكيل كما هو موصوف أعلاه بها استبدال بواحدة أو أكثر من مجموعات هيدروكسي.

مجموعة "ألكوكسي alkoxy"هي -O-(ألكيل) (alkyl)-O-، حيث ألكيل يتم تحديدها أعلاه.

مجموعة "ألكوكسي ألكيل alkoxyalkyl"هي -(ألكيل)-O-(ألكيل) (alkyl)-O-(alkyl)-، حيث ألكيل يتم تحديدها أعلاه.

١٠ مجموعة "أمين amine "هي شق له الصيغة: $-NH_2$.

مجموعة "هيدروكسيل أمين hydroxyl amine "هي شق له الصيغة: N(R#)OH - أو NHOH-، حيث R# هي مجموعة ألكيل، سيكلو ألكيل، سيكلو ألكيل ألكيل، أريل، أرالكيل، سيكليل غير متجانسة أو سيكليل غير متجانسة ألكيل بها استبدال أو ليس بها استبدال كما هو محدد في الوثيقة الحالية.

١٥ مجموعة "ألكوكسي أمين alkoxyamine" هي شق له الصيغة: -N(R#)O-ألكيل أو -NHO-ألكيل، حيث R# تكون كما هو محدد أعلاه.

"أرالكوكسي أمين aralkoxyamine "مجموعة هي شق له الصيغة: -N(R#)O-أريل أو -NHO-أريل، حيث R# تكون كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "ألكيل أمين alkylamine" هي شق له الصيغة: -NH-ألكيل alkyl أو N-(ألكيل)٢، ٢٠ حيث كل مجموعة ألكيل تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "أمينو كاربونيل aminocarbonyl" هي شق له الصيغة: C(=O)N(R#)2-، C(=O)NH(R#)- أو C(=O)NH2-، حيث كل #R تكون كما هو محدد أعلاه.

مجموعة"أسيل أمينو acylamino " هي شق له الصيغة: NHC(=O)(R#) - أو N-(ألكيل)C(=O)(R#)، حيث كل مجموعة ألكيل و#R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة"O(ألكيل) أمينو كاربونيل O(alkyl)aminocarbonyl" هي شق له الصيغة: O-(ألكيل)C(=O)N(R#)2، C(=O)NH(R#)(ألكيل)O- أو O-(ألكيل)C(=O)NH2، حيث كل #R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "N- أكسيد N-oxide" هي شق له الصيغة: -N+-O-.

مجموعة "كربوكسي carboxy" هي شق له الصيغة: C(=O)OH -.

مجموعة "كيتون ketone" هي شق له الصيغة: C(=O)(R#)-، حيث #R تكون كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "ألدهايد aldehyde" هي شق له الصيغة: CH(=O) -.

مجموعة "إستر ester" هي شق له الصيغة: C(=O)O(R#)- أو OC(=O)(R#)-، حيث #R تكون كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "يوريا urea" هي شق له الصيغة: N(ألكيل)C(=O)N(R#)2-، N(ألكيل)C(=O)NH(R#)-، C(=O)NH2(ألكيل)N-، NHC(=O)N(R#)2-، NHC(=O)NH(R#)-، أو NHC(=O)NH2#-، حيث كل مجموعة ألكيل و#R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "إيمين imine" هي شق له الصيغة: N=C(R#)2- أو C(R#)=N(R#)-، حيث كل #R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة"إيميد imide " هي شق له الصيغة: C(=O)(R#)(R#)N(=O)-C أو N-((C=O)(R#))٢، حيث كل #R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "يوريثان urethane" هي شق له الصيغة: - OC(=O)N(R#)2، -OC(=O)NH(R#)، -N(R#)C(=O)O(R#)-، أو - NHC(=O)O(R#)، حيث كل #R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "إيميدين amidine" هي شق له الصيغة: -C(=N(R#))N(R#)2، -C(=N(R#))NH(R#)، -C(=N(R#))NH2-، - C(=NH)N(R#)2، -C(=NH)NH(R#)، -C(=NH)NH2-، - N=C(R#)N(R#)2، - N=C(R#)NH(R#)، - N=C(R#)NH2، - N(R#)C(R#)=N(R#)، -NHC(R#)=N(R#)-، - N(R#)C(R#)=NH - ، أو - NHC(R#)=NH - ، حيث كل#R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "جوانيدين guanidine" هي شق له الصيغة: -N(R#)C(=N(R#))N(R#)2، -NHC(=N(R#))N(R#)2-، - N(R#)C(=NH)N(R#)2، - N(R#)C(=N(R#))NH(R#)، -N(R#)C(=N(R#))NH2-، - NHC(=NH)N(R#)2-، - NHC(=N(R#))NH(R#)، -NHC(=N(R#))NH2-، - NHC(=NH)NH(R#)، -NHC(=NH)NH2-، - N=C(N(R#)2)2، - N=C(NH(R#))2-، أو - N=C(NH2)2-، حيث كل #R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "إينامين enamine" هي شق له الصيغة: -N(R#)C(R#)=C(R#)2، - NHC(R#)=C(R#)2-، - C(N(R#)2)=C(R#)2 - ، -C(NH(R#))=C(R#)2، - C(NH2)=C(R#)2-، - C(R#)=C(R#)(N(R#)2)-، - C(R#)=C(R#)(NH(R#)) أو - C(R#)=C(R#)(NH2)-، حيث كل#R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "أوكسيم oxime" هي شق له الصيغة: -C(=NO(R#))(R#)، -C(=NOH)(R#)، -CH(=NO(R#))، أو -CH(=NOH)-، حيث كل#R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "هيدرازيد hydrazide " هي شق له الصيغة: -C(=O)N(R#)N(R#)2، -C(=O)NHN(R#)2، -C(=O)N(R#)NH(R#)، -C(=O)N(R#)NH2، -C(=O)NHNH(R#)2، أو -C(=O)NHNH2-، حيث كل #R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "هيدرازين hydrazine" هي شق له الصيغة: -N(R#)N(R#)2، -NHN(R#)2، -N(R#)NH(R#)، -NHNH(R#)2, -N(R#)NH2-، أو -NHNH2-، حيث كل #R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "هيدرازون hydrazone " هي شق له الصيغة: -C(=N-N(R#)2)(R#)2، -C(=N-NH(R#))(R#)2، -C(=N-NH2)(R#)2، -N(R#)(N=C(R#)2)، أو -NH(N=C(R#)2)-، حيث كل #R تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "أزيد azide" هي شق له الصيغة: -N3.

مجموعة "أيزو سيانات isocyanate" هي شق له الصيغة: -N=C=O.

مجموعة "أيزو ثيو سيانات isothiocyanate" هي شق له الصيغة: -N=C=S.

مجموعة "سيانات cyanate" هي شق له الصيغة: -OCN.

مجموعة "ثيو سيانات thiocyanate" هي شق له الصيغة: -SCN.

مجموعة "ثيو إيثر thioether" هي شق له الصيغة؛ -S(R#)-، حيث #R تكون كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "ثيو كاربونيل thiocarbonyl" هي شق له الصيغة: C(=S)(R#) -، حيث R# تكون كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "سولفينيل sulfinyl" هي شق له الصيغة: S(=O)(R#) -، حيث R# تكون كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "سلفون sulfone" هي شق له الصيغة: S(=O)2(R#) -، حيث R# تكون كما هو محدد أعلاه.

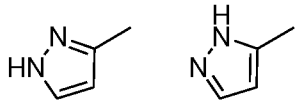
مجموعة "سلفونيل أمينو sulfonylamino "هي شق له الصيغة: NHSO2(R#) - أو -N(ألكيل) SO2(R#)، حيث كل مجموعة ألكيل و R# يتم تحديدها أعلاه.

مجموعة "سلفواميد sulfonamide" هي شق له الصيغة: S(=O)2N(R#)2 -، أو S(=O)2NH(R#) -، أو S(=O)2NH2 -، حيث كل R# تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "فسفونات phosphonate" هي شق له الصيغة: -P(=O)(O(R#))2، -P(=O)(OH)2، -OP(=O)(O(R#))(R#)، أو -OP(=O)(OH)(R#)، حيث كل R# تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

مجموعة "فوسفين phosphine" هي شق له الصيغة: P(R#)2 -، حيث كل R# تكون على حدة كما هو محدد أعلاه.

تشير "مركبات صنوية" إلى الصور الأيزومرية من مركب والتي تكون متوازنة مع بعضها البعض. ستعتمد تركيزات الصور الأيزومرية على البيئة التي يوجد بها المركب وقد تختلف، على سبيل المثال، بناءً على ما إذا كان المركب صلبًا أو في محلول عضوي أو مائي. على سبيل المثال، ففي المحلول اللامائي، يمكن أن تُظهر مركبات البيرازول الصور الأيزومرية التالية، والمشار إليها باسم مركبات صنوية لبعضها البعض:



كما هو معروف بالفعل لأصحاب المهارة في المجال، فيمكن أن تُظهر مجموعة كبيرة من المجموعات الوظيفية والصيغ البنائية الأخرى تزامر ديناميكي وتقع جميع المركبات الصنوية للمركب ١ ضمن مجال الاختراع الحالي.

ما لم يحدد عكس ذلك، المصطلح "تركيبة"كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية يقصد أن يتضمن منتج يشتمل على مكون (مكونات) معين (وبكمية (كميات) معينة، إن حُددت)، كما أي منتج ينتج، مباشرة أو بصورة غير مباشرة، من توليفة مكون (مكونات) معين بكمية (كميات) معينة. يقصد بمصطلح "مقبول صيدلانيًا،" أن المادة المخففة، السواغ، أو المادة الحاملة في الصيغة الصيدلانية يجب أن تتوافق مع المكون (المكونات) الآخر بالصيغة الصيدلانية وتكون غير مضرة لمستقبلها.

المصطلح "صورة صلبة" يشير إلى صورة مادية والتي لا تكون بشكل سائد في حالة سائلة أو غازية. كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية وما لم يتم تحديد خلاف ذلك، المصطلح "صورة صلبة،" عند الاستخدام في الوثيقة الحالية للإشارة إلى المركب ١، يشير إلى صورة مادية تشتمل على المركب ١ والتي لا تكون بشكل سائد في حالة سائلة أو غازية. يمكن أن تكون الصورة الصلبة عبارة عن صورة متبلرة أو خليط من ذلك. في نماذج معينة، يمكن أن تكون الصورة الصلبة عبارة عن بلورة سائلة. في نماذج معينة، يتضمن المصطلح "صور صلبة تشتمل على المركب ١" الصور البلورية التي تشتمل على المركب ١. في نماذج معينة، الصورة الصلبة من المركب ١ تكون عبارة عن الصورة "أ"، الصورة "ب"، الصورة "ج"، الصورة "د" أو الصورة "هـ"، الصورة "و"، الصورة "ز"، الصورة "ح"، الصورة "ط"، الصورة غير المتبلرة، أو خليط مما سبق.

كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية وما لم يحدد عكس ذلك، المصطلح "بلوري" عند استخدامه لوصف مركب، جوهر، تعديل، مادة، مكون أو منتج، ما لم يتم تحديد خلاف ذلك، أن المركب، الجوهر، التعديل، المادة، المكون أو المنتج بلوري إلى حد كبير على النحو المحدد بواسطة حيود أشعة X. انظر، على سبيل المثال، Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd ed., 1843-1844 (1995).

يشير المصطلح "الصورة البلورية"أو "الصورة المتبلرة "إلى صورة صلبة تكون متبلرة. في نماذج معينة، الصورة البلورية من المادة يمكن أن تكون خالية إلى حدٍ كبير من المواد الصلبة غير المتبلرة و/ أو الصور البلورية الأخرى. في نماذج معينة، يمكن أن تحتوي الصورة البلورية من المادة على أقل من حوالي ١%، أقل من حوالي ٢%، أقل من حوالي ٣%، أقل من حوالي ٤%، أقل من حوالي ٥%، أقل من حوالي ٦%، أقل من حوالي ٧%، أقل من حوالي ٨%، أقل من حوالي ٩%، أقل من حوالي ١٠%، أقل من حوالي ١٥%، أقل من حوالي ٢٠%، أقل من حوالي ٢٥%، أقل من حوالي ٣٠%، أقل من حوالي ٣٥%، أقل من حوالي ٤٠%، أقل من حوالي ٤٥%، أو أقل من حوالي ٥٠% بالوزن من واحدة أو أكثر من المواد الصلبة غير المتبلرة و/ أو الصور البلورية الأخرى. في نماذج معينة، الصورة البلورية من المادة يمكن أن تكون نقية ماديًا و/ أو كيميائيًا. في نماذج معينة، الصورة البلورية من المادة يمكن أن تكون نقية ماديًا و/ أو كيميائيًا بمقدار حوالي ٩٩%، حوالي ٩٨%، حوالي ٩٧%، حوالي ٩٦%، حوالي ٩٥%، حوالي ٩٤%، حوالي ٩٣%، حوالي ٩٢%، حوالي ٩١%، أو حوالي ٩٠%.

ما لم يحدد عكس ذلك، يعني المصطلح "غير متبلر"أو "مادة صلبة غير متبلرة" أن المادة، المكون، أو المنتج محل الاهتمام لا يكون متبلرًا إلى حدٍ كبير كما هو محدد بواسطة حيود أشعة X. على وجه التحديد، يصف المصطلح "مادة صلبة غير متبلرة" صورة صلبة بها اضطراب، أي، صورة صلبة تفتقر إلى ترتيب بلوري ذو نطاق طويل. في نماذج معينة، يمكن أن تكون المادة الصلبة غير المتبلرة من المادة خالية إلى حدٍ كبير من المواد الصلبة غير المتبلرة و/ أو الصور البلورية الأخرى. في نماذج معينة، يمكن أن تحتوي المادة الصلبة غير المتبلرة من المادة على أقل من حوالي ١%، أقل من حوالي ٢%، أقل من حوالي ٣%، أقل من حوالي ٤%، أقل من حوالي ٥%، أقل من حوالي ١٠%، أقل من حوالي ١٥%، أقل من حوالي ٢٠%، أقل من حوالي ٢٥%، أقل من حوالي ٣٠%، أقل من حوالي ٣٥%، أقل من حوالي ٤٠%، أقل من حوالي ٤٥%، أو أقل من حوالي ٥٠% بالوزن من واحدة أو أكثر من الأخرى المواد الصلبة غير المتبلرة و/ أو الصور البلورية على أساس الوزن. في نماذج معينة، يمكن أن تكون المادة الصلبة غير المتبلرة نقية ماديًا و/ أو كيميائيًا. في نماذج معينة، تكون المادة الصلبة غير المتبلرة نقية ماديًا و/ أو

كيميائيًا بمقدار حوالي ٩٩%، حوالي ٩٨%، حوالي ٩٧%، حوالي ٩٦%، حوالي ٩٥%، حوالي ٩٤%، حوالي ٩٣%، حوالي ٩٢%، حوالي ٩١%، أو حوالي ٩٠%.

يعني "JNK" بروتين أو صورة أسوية مما سبق يتم التعبير عنها بواسطة جين JNK1، JNK2، أو JNK3 (Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B. and Davis, R.J. The EMBO J. 15:2760-2770 (1996)).

"علاج"كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، يعني تخفيف، في المجمل أو جزئيًا، اضطراب، مرض أو حالة مرضية، أو واحدة أو أكثر من الأعراض المرتبطة باضطراب، مرض، أو حالة مرضية، أو إبطاء أو إيقاف مزيد من تقدم أو سوء تلك الأعراض، أو تخفيف أو القضاء على سبب (أسباب) الاضطراب، المرض، أو الحالة المرضية نفسها. في أحد النماذج، الاضطراب هو حالة مرضية يمكن علاجها أو يمكن الوقاية منها بواسطة تثبيط مسار JNK، كما هو موصوف في الوثيقة الحالية. في نموذج آخر، يتم اختيار الاضطراب من تليف رئوي خلالي pulmonary fibrosis ، تصلب جهازي systemic sclerosis ، تصلب الجلد scleroderma ، اعتلال الكلى المزمن chronic allograft nephropathy الناجم عن طعم خيفي، رفض عضو مزروع يسببه جسم مضاد، أو الذئبة lupus. في نموذج آخر كذلك، الاضطراب هو اضطراب تليفي بالكبد liver fibrotic disorder ، أو داء السكري diabetes و/ أو متلازمة الأيض metabolic syndrome مما يؤدي إلى اضطرابات الكبد التليفية، كما هو موصوف في الوثيقة الحالية. في بعض النماذج، الاضطراب هو اضطراب تليفي بالكبد liver fibrotic disorders ، مثل تليف الكبد غير المرتبط بالكحول، تنكس دهني (أي الكبد الدهني fatty liver)، تشمع الكبد cirrhosis ، التهاب الأوعية الصفراوية الأولي primary sclerosing cholangitis ، تشمع الكبد الصفراوي الأولي primary biliary cirrhosis ، التهاب الكبد hepatitis ، سرطانة الخلايا الكبدية hepatocellular carcinoma ، أو تليف الكبد المتزامن مع تعاقر الكحول المزمن أو المتكرر (التهاب الكبد المرتبط بتعاقر الكحول)، مع العدوى (على سبيل المثال، العدوى الفيروسية مثل HCV)، مع زراعة الكبد، أو مع إصابة الكبد المستحثة بعقار (على سبيل المثال، التسمم بأسيتامينوفين acetaminophen toxicity). في بعض النماذج، "علاج"يعني تخفيف، في المجمل أو جزئيًا، الاضطراب، المرض أو الحالة المرضية، أو الأعراض المرتبطة بداء السكري أو

متلازمة الأيض مما يؤدي إلى اضطرابات الكبد التليفية، مثل تليف الكبد غير المرتبط بالكحول، تنكس دهني (أي الكبد الدهني)، التهاب الكبد أو تشمع الكبد، أو إبطاء، أو إيقاف مزيد من تقدم أو سوء تلك الأعراض. في أحد النماذج، symptom is jaundice.

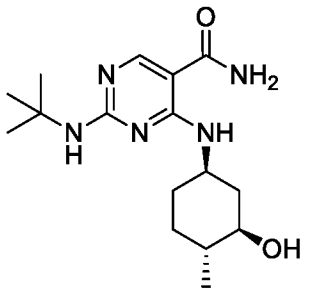
"الوقاية من"كما هو مستخدم في الوثيقة الحالية، يعني طريقة لتأخير و/ أو عرقلة بدء، معاودة أو انتشار، في المجمل أو جزئيًا، الاضطراب، المرض أو الحالة المرضية؛ مانعًا خاضع من الإصابة باضطراب، مرض، أو حالة مرضية؛ أو مقللًا خطر إصابة الخاضع باضطراب، مرض، أو حالة مرضية. في أحد النماذج، الاضطراب هو حالة مرضية يمكن علاجها أو يمكن الوقاية منها بواسطة تثبيط مسار JNK، كما هو موصوف في الوثيقة الحالية. في نموذج آخر، يتم اختيار الاضطراب من تليف رئوي خلالي، تصلب جهازي، تصلب الجلد، اعتلال الكلى المزمن الناجم عن طعم خيفي، رفض عضو مزروع يسببه جسم مضاد، أو الذئبة. في أحد النماذج، الاضطراب هو اضطراب تليفي بالكبد، أو داء السكري أو متلازمة الأيض مما يؤدي إلى اضطرابات الكبد التليفية، كما هو موصوف في الوثيقة الحالية، أو أعراض ما سبق.

يعني المصطلح "كمية فعالة "فيما يخص صورة صلبة من المركب ١ كمية قادرة على علاج أو الوقاية من اضطراب، مرض أو حالة مرضية، أو أعراض ما سبق، والتي تم الكشف عنها في الوثيقة الحالية.

يتم تحديد "مريض"أو "خاضع" في الوثيقة الحالية ليتضمن حيوانات، مثل الثدييات، بما في ذلك، لكن لا تقتصر على، الرئيسيات (على سبيل المثال، البشر)، البقر، الخراف، الماعز، الخيول، الكلاب، القطط، الأرانب، الجرذان، الفئران، القردة، الدجاج، الديوك الرومي، السمان، أو الخنازير الغينية وما شابه، في أحد النماذج كائن ثديي، في نموذج آخر بشر. في أحد النماذج، يكون الخاضع بشر مصاب أو يعاني من خطر الإصابة بتليف رئوي خلالي ، تصلب جهازي، تصلب الجلد، اعتلال الكلى المزمن الناجم عن طعم خيفي، رفض عضو مزروع يسببه جسم مضاد، أو الذئبة. في آخر، الخاضع يكون بشر مصاب أو يعاني من خطر الإصابة باضطرابات الكبد التليفية أو داء السكري أو متلازمة الأيض مما يؤدي إلى اضطرابات الكبد التليفية، أو حالة مرضية، يمكن علاجها أو يمكن الوقاية منها بواسطة تثبيط مسار JNK، أو عرض مما سبق.

المركب ١

تتعلق صور صلبة، صيغ صيدلانية وطرق للاستخدام توفرت في الوثيقة الحالية بصور صلبة (على سبيل المثال، صور بلورية متعددة) من المركب ١:



١

له أسماء بديلة ٢-(T- بيوتيل أمينو)-٤-((R٤،R٣،R١))-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل أمينو)- بيريميدين -٥- كاربوكساميد أو ٢-[(١، ١- داي ميثيل إيثيل) أمينو]-٤-[[(R٤،R٣،R١)]-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل] أمينو]-٥- بيريميدين كاربوكساميد 2-(tert-butylamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexylamino)-pyrimidine-5-carboxamide or 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-4-[[(1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexyl]amino]-5-pyrimidinecarboxamide ، بما في ذلك مركبات صنوية مما سبق.

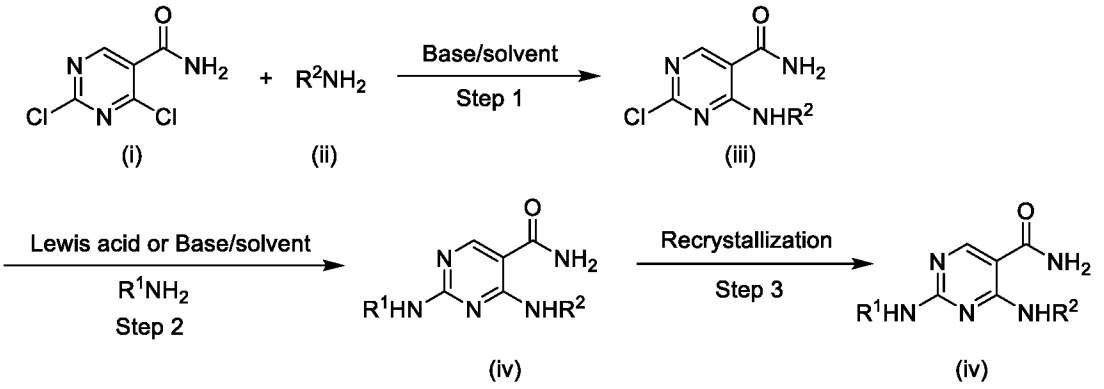
في جانب آخر، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركبات معينة، بما في ذلك المركب ١ كما هو موصوف في الوثيقة الحالية، كما المركبات الوسيطة المفيدة في هذه الطرق.

يمكن تحضير المركب ١ باستخدام الكواشف والطرق المعروفة في الفن، بما في ذلك الطرق التي توفرت في نشرة طلب البراءة الأمريكية رقم ٠٠٢٩٩٨٧/٢٠١٣، المنشورة بتاريخ ٣١ يناير، ٢٠١٣، ونشرة طلب البراءة الدولي رقم ١٤٥٥٦٩/٢٠١٢، المدرجة محتويات كل منها في الوثيقة الحالية كمرجع.

يجدر ملاحظة أنه إن كان هناك تعارض بين البنية المصورة والاسم مع العلم بأنه سوف يعين للبنية، البنية المصورة مزيد من الوزن. بالإضافة إلى ذلك، إن لم تحدد الكيمياء التجاسمية للبنية أو جزء من البنية باستخدام، على سبيل المثال، خط عريض أو خطوط متقطعة، سوف توضح البنية أو جزء من البنية على أنها تتضمن جميع الأيزومرات التجاسمية منها.

طرق لتشكيل المركب ١

على سبيل المثال وليس الحصر، يمكن تحضير مركبات داي أمينو بيريميدين Diaminopyrimidine لها الصيغة (iv) كما هو مبَّين في المخطط ١ الموضح أدناه، كما في الأمثلة الموضحة في الوثيقة الحالية.



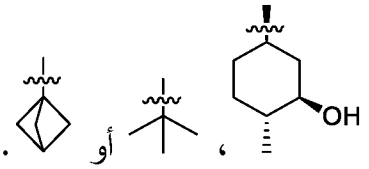
المخطط ١

في نماذج معينة لها الصيغة (iv)، R2 تكون عبارة عن C1-8 ألكيل بها استبدال أو ليس بها استبدال، أو سيكلو ألكيل مشبعة بها استبدال أو ليس بها استبدال. في نماذج معينة لها الصيغة (iv)، R1 تكون عبارة عن C1-8 ألكيل بها استبدال أو ليس بها استبدال، أو سيكلو ألكيل بها استبدال أو ليس بها استبدال.

في بعض النماذج، R2 تكون عبارة عن (R١،R٣،R٤)-٣- هيدروكسيل-٤- ميثيل - سيكلو هسكيل، T- بيوتيل أو ١- باي سيكلو [١. ١. ١] بنتيل

(1R,3R,4R)-3-hydroxyl-4-methyl-cyclohexyl, tert-butyl or 1-bicyclo[1.1.1]pentyl.

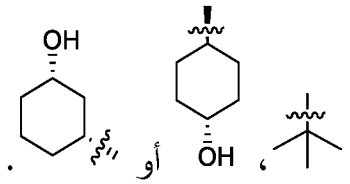
في بعض النماذج، R2 تكون عبارة عن



في بعض النماذج، R1 تكون عبارة عن T- بيوتيل، ترانس-٤- هيدروكسيل- سيكلو هسكيل أو (S٣،R١)-٣- هيدروكسيل- سيكلو هسكيل

tert-butyl, trans-4-hydroxyl-cyclohexyl or (1R,3S)-3-hydroxyl-cyclohexyl.

في بعض النماذج، R1 تكون عبارة عن

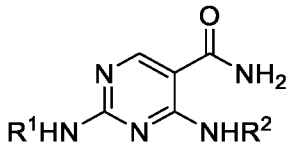


في أحد النماذج، مركب له الصيغة (iv) هو المركب ١.

توفر معالجة ٢، ٤- داي كلورو بيريميدين -٥- كاربوكساميد 2,4-dichloropyrimidine-5-carboxamide(i) باستخدام R2NH2 (ii) في مذيب (على سبيل المثال، تترا هيدرو فيوران tetrahydrofuran (THF)، N- ميثيل -٢- بيروليدون N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) أو ماء) في وجود مادة قاعدية (على سبيل المثال، داي أيزو بروبيل إيثيل أمين diisopropylethylamine ، كربونات البوتاسيوم potassium carbonate ، فوسفات بوتاسيوم ثنائي القاعدية potassium phosphate dibasic ، فوسفات بوتاسيوم ثلاثي القاعدية potassium phosphate tribasic أو بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate) عند حوالي صفر درجة مئوية إلى حوالي ٢٥ درجة مئوية إدخال سلسلة جانبية R2 للحصول على مركبات لها الصيغة (iii). يتم اشتقاق مركب الأيزومر النطاقي المطلوب كذلك بواسطة معالجة تالية باستخدام R1NH2 في مذيب عضوي (على سبيل المثال، أسيتو نيتريل acetonitrile ، EtOAc، THF، NMP، داي ميثيل سلفوكسيد dimethyl sulfoxide (DMSO) أو سلفولان

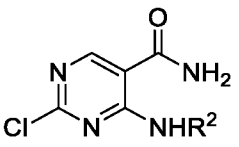
sulfolane) في وجود مادة قاعدية (على سبيل المثال، t- بيوتيل أمين t-butylamine أو كربونات الصوديوم sodium carbonate) أو حمض لويس Lewis (على سبيل المثال، ZnCl2) عند درجة حرارة مرتفعة (على سبيل المثال، حوالي ٦٠ درجة مئوية إلى حوالي ٨٥ درجة مئوية)، اختياريًا تحت ضغط النيتروجين nitrogen pressure ، مما يوفر إدخال سلسلة جانبيةR1 للحصول على مركبات لها الصيغة (iv). توفر إعادة بلورة مركبات لها الصيغة (iv) في نظام إذابة (على سبيل المثال، ٢- بروبانول propanol /ماء أو إيثانول ethanol /ماء) مركبات لها الصيغة (iv) ذات درجة نقاء محسنة.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (iv):



(iv)،

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (iii)



(iii)،

مع R1NH2 في وجود مادة قاعدية أو حمض لويس Lewis في مذيب؛

حيث R1 تكون عبارة عن C1-8 ألكيل alkyl بها استبدال أو ليس بها استبدال، أو سيكلو ألكيل cycloalkyl مشبعة بها استبدال أو ليس بها استبدال؛ و

R2 تكون عبارة عن C1-8 ألكيل بها استبدال أو ليس بها استبدال، أو سيكلو ألكيل مشبعة بها استبدال أو ليس بها استبدال.

في بعض النماذج، المذيب solvent هو DMSO، سلفولان sulfolane ، أسيتو نيتريل acetonitrile ، DMF، DMAc، NMP، EtOH، n-PrOH، IPA، n-BuOH، t-BuOH،

EtOAc، IPAc، تولوين toluene ، 2-MeTHF، THF، DCM، أو مذيبات مختلطة، مثل: THF/ماء، THF/NMP، سلفولان solvents /ماء، DMSO/ماء، IPA/ماء، EtOH/ماء. في بعض النماذج، المذيب هو أسيتو نيتريل acetonitrile ، EtOAc، THF، NMP، DMSO أو سلفولان sulfolane.

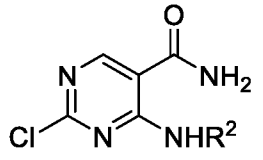
في بعض النماذج، المادة القاعدية هي N،N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين diisopropylethylamine ، DBU، تراي إيثيل أمين triethylamine ، T- بيوتيل أمين butylamine ، كربونات الصوديوم sodium carbonate ، كربونات البوتاسيوم potassium carbonate ، كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate ، أسيتات الصوديوم sodium acetate ، أو فوسفات البوتاسيوم potassium phosphate. في بعض النماذج، المادة القاعدية هي t- بيوتيل أمين أو كربونات الصوديوم.

في بعض النماذج، حمض Lewis هو ZnCl2، ZnBR2، AlCl3، Zn(OTf)2. في بعض النماذج، حمض لويس هو ZnCl2.

في بعض النماذج، تتم الملامسة عند درجة حرارة مرتفعة، على سبيل المثال، حوالي ٦٠ درجة مئوية إلى حوالي ٨٥ درجة مئوية.

في بعض النماذج، تتم الملامسة تحت ضغط النيتروجين .

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (iii)

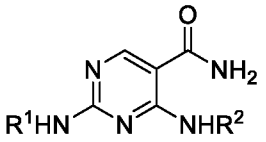


(iii)،

تشتمل الطرق على ملامسة ٢، ٤- داي كلورو بيريميدين -٥- كاربوكساميد 2,4-dichloropyrimidine-5-carboxamide (i) مع R2NH2 (ii) في وجود مادة قاعدية في مذيب.

في بعض النماذج، المذيب هو THF، NMP، ماء أو مذيبات مختلطة، مثل THF/ماء أو NMP/ماء. في أحد النماذج، المذيب هو THF، NMP أو THF/ماء. في بعض النماذج، المادة القاعدية هي N،N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين diisopropylethylamine ، كربونات البوتاسيوم، فوسفات بوتاسيوم ثنائي القاعدية، فوسفات بوتاسيوم ثلاثي القاعدية أو بيكربونات الصوديوم. في بعض النماذج، المادة القاعدية هي N،N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين، كربونات البوتاسيوم، أو بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate. في بعض النماذج، تتم الملامسة عند حوالي صفر درجة مئوية إلى حوالي ٢٥ درجة مئوية.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتنقية مركب له الصيغة (iv):



(iv)،

حيث R1 تكون عبارة عن C1-8 ألكيل بها استبدال أو ليس بها استبدال، أو سيكلو ألكيل بها استبدال أو ليس بها استبدال؛ و

R2 تكون عبارة عن C1-8 ألكيل بها استبدال أو ليس بها استبدال، أو سيكلو ألكيل بها استبدال أو ليس بها استبدال،

تشتمل الطريقة على ١) إذابة مركب له الصيغة (iv) في مذيب أول عند درجة حرارة أولى؛ ٢) إضافة مذيب ثاني في محلول ناتج؛ ٣) تبريد المحلول إلى درجة حرارة ثانية؛ و٤) تجميع المادة الصلبة.

في بعض النماذج، تشتمل الطريقة بالإضافة إلى ذلك على النثر بالصورة "أ". في نماذج معينة، تشتمل الطريقة بالإضافة إلى ذلك على النثر بالصورة "أ" بعد الخطوة ٢) وقبل الخطوة ٣). في نماذج معينة، تشتمل الطريقة بالإضافة إلى ذلك على النثر بالصورة "أ" أثناء الخطوة ٣). في نماذج معينة، تشتمل الطريقة بالإضافة إلى ذلك على النثر بالصورة "أ" بعد الخطوة ٣) وقبل الخطوة ٤). في بعض هذه النماذج، يتم تحويل الصورة "أ" إلى حجم الميكرون. في نماذج معينة،

تشتمل الطريقة بالإضافة إلى ذلك على النثر بالصورة المحولة إلى حجم الميكرون A بعد الخطوة ٢) وقبل الخطوة ٣).

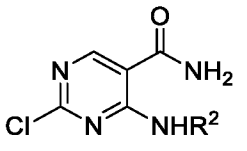
في بعض النماذج، المذيب الأول هو: i) خليط من ٢- بروبانول propanol وماء (على سبيل المثال، حيث النسبة بالحجم من ٢- بروبانول وماء في الخليط تساوي حوالي ٣: ١)؛ ii) DMSO؛ أو iii) إيثانول.

في بعض النماذج، المذيب الثاني هو الماء.

في بعض النماذج، تتراوح درجة الحرارة الأولى من حوالي ٦٠ درجة مئوية إلى حوالي ٧٠ درجة مئوية.

في بعض النماذج، تتراوح درجة الحرارة الثانية من حوالي صفر درجة مئوية إلى حوالي ٢٥ درجة مئوية.

يتم في الوثيقة الحالية توفير المركبات التي لها الصيغة التالية (iii):



(iii)

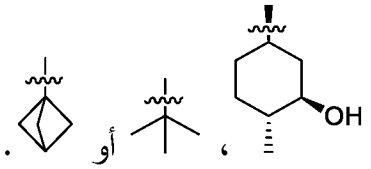
ومركبات صنوية مما سبق،

حيث R2 تكون عبارة عن C1-8 ألكيل بها استبدال أو ليس بها استبدال، أو سيكلو ألكيل مشبعة بها استبدال.

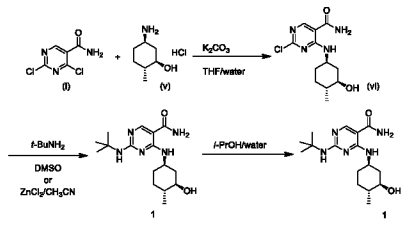
في نماذج معينة لها الصيغة (iii)، R2 تكون عبارة عن (R١،R٣،R٤)-٣- هيدروكسيل-٤- ميثيل - سيكلو هسكيل، T- بيوتيل أو ١- باي سيكلو [١. ١. ١] بنتيل

(1R,3R,4R)-3-hydroxyl-4-methyl-cyclohexyl, tert-butyl or 1-bicyclo[1.1.1]pentyl

في نماذج معينة لها الصيغة (iii)، R2 تكون عبارة عن



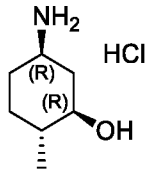
في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير طريقة لتحضير المركب ١ كما هو موصوف في المخطط ٢ الموضح أدناه، كما في الأمثلة الموضحة في الوثيقة الحالية.



المخطط ٢

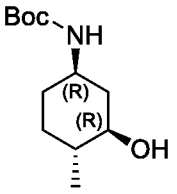
في أحد النماذج، توفر معالجة ٢، ٤- داي كلورو بيريميدين -٥- كاربوكساميد -2,4 dichloropyrimidine-5-carboxamide (i) باستخدام هيدروكلوريد (5R،2R،R١)-٥-أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol hydrochloride (v) في THF في وجود كربونات البوتاسيوم potassium carbonate عند حوالي صفر درجة مئوية إلى حوالي ٢٥ درجة مئوية إدخال سلسلة جانبية من (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol للحصول على المركب (vi). توفر معالجة تالية باستخدام t-BuNH2 في DMSO عند حوالي ٦٨ درجة مئوية أو باستخدام t-BuNH2 في وجود ZnCl2 في ACN إدخال سلسلة جانبية من t-BuNH2 للحصول على المركب ١. توفر إعادة بلورة المركب ١ في خليط من IPA وماء عند حوالي ٧٠ درجة مئوية المركب ١ الذي له درجة نقاء محسنة.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (أ):



(A)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٩أ):

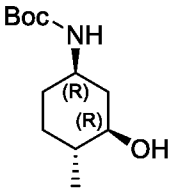


(9a)

مع حمض هيدروكلوريك في مذيب.

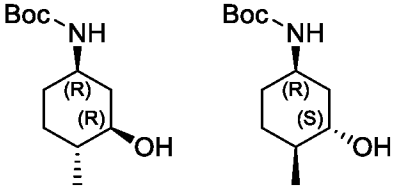
في بعض النماذج، المذيب هو ميثانول methanol ، ٢- بروبانول propanol ، إيثر ether أو داي أوكسان dioxane.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٩أ):



(9a)

تشتمل الطرق على فصل خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغ (٩أ و ٩ب):

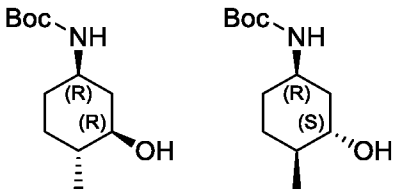


(9a) (9b)

باستخدام طريقة الفصل الكيرالي chiral separation.

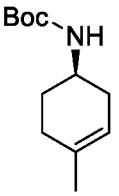
في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج supercritical fluid chromatography (SFC)، إعادة بلورة recrystallization ، HPLC كيرالي، LC كيرالي، أو إذابة كيرالية. في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC). في أحد النماذج، الخليط مزدوج التجاسم هو خليط ١: ١.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغ (٩أ و ٩ب):



(9a) (9b)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٨):

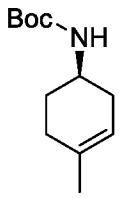


(8)

مع عامل معالجة بالبورون والهيدروجين hydroborating agent ، يتبع ذلك المعالجة بعامل مؤكسد oxidant ، في مذيب solvent ، في وجود مادة قاعدية base.

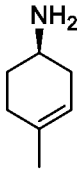
في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو BH3/THF، B2H6، 9-BBN، BCl3/Me3SiH، أو (+)- داي أيزو بينوكافيل بوران diisopinocampheylborane. في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو BH3/THF. في أحد النماذج، العامل المؤكسد هو H2O2 أو أوكسون oxone. في آخر، العامل المؤكسد هو H2O2. في نموذج آخر، المذيب هو THF أو EtOH. في نموذج آخر، المذيب هو THF. في نموذج آخر كذلك، المادة القاعدية هي NaOH.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٨):



(8)

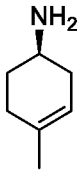
تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٧):



(7)

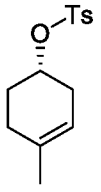
مع Boc2O في مذيب عضوي، اختياريًا في وجود مادة قاعدية. في أحد النماذج، المذيب العضوي هو DCM أو إيثر. في أحد النماذج، المادة القاعدية هي تراي إيثيل أمين triethylamine.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٧):



(7)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٦):

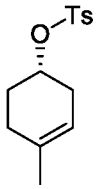


(6)

مع عامل معالجة بأزيد في مذيب عضوي، يتبع ذلك اختزال مشتق الأزيد azide الناتج في مذيب عضوي.

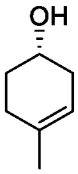
في أحد النماذج، عامل المعالجة بأزيد هو NaN3. في آخر، عامل الاختزال هو LiAlH4. في بعض النماذج، يتم اختيار المذيب من DMF، تولوين toluene ، ACN، DCM، THF، أو إيثر ether.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٦):



(6)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٥):

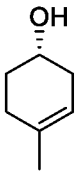


(5)

مع كلوريد توزيل في مذيب عضوي، في وجود مادة قاعدية.

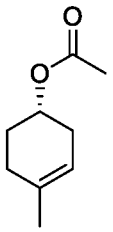
في بعض النماذج، يتم اختيار المذيب العضوي من DMF، تولوين، ACN، DCM، THF، أو إيثر. في أخرى، المادة القاعدية هي تراي إيثيل أمين triethylamine أو بيريدين pyridine.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٥):



(5)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٤):

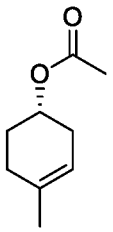


(4)

مع عامل اختزال في مذيب.

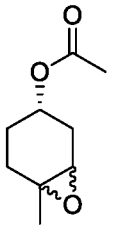
في بعض النماذج، عامل الاختزال هو LiAlH4. في أخرى، المذيب هو THF أو إيثر.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٤):



(4)

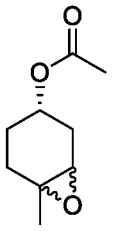
تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣):



(3)

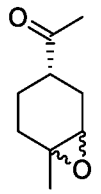
مع Zn و NaI، في وجود حمض أسيتيك acetic acid.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣):



(3)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٢):

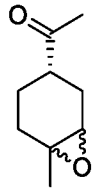


(2)

مع حمض فائق الأكسدة، في مذيب.

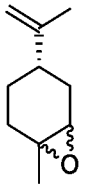
في بعض النماذج، الحمض فائق الأكسدة هو m-CPBA. في أخرى، المذيب هو DCM.

٥ في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٢):



(2)

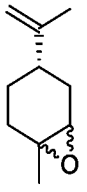
تشتمل الطرق على تفكيك بالأوزون ozonolyzing لمركب له الصيغة (Y):



(Y)

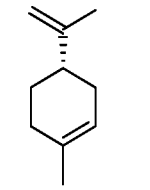
في وجود الأوزون.

١٠ في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (Y):



(Y)

تشتمل الطرق على ملامسة (-)-ليمونين limonene له الصيغة:

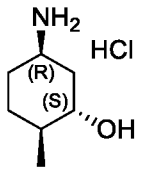


(-)-limonene

مع حمض فائق الأكسدة، في مذيب.

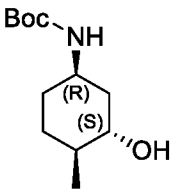
في بعض النماذج، الحمض فائق الأكسدة هو m-CPBA. في أخرى، المذيب هو DCM.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (١٠):



(10)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٩ب):

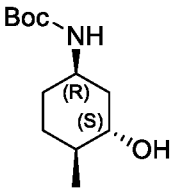


(9b)

مع حمض هيدروكلوريك في مذيب.

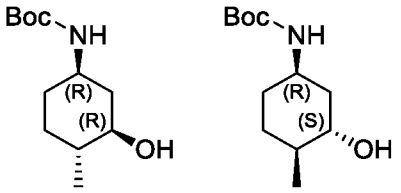
في بعض النماذج، المذيب هو ٢- بروبانول، ميثانول، إيثر أو داي أوكسانdioxane .

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٩ب):



(9b)

تشتمل الطرق على فصل خليط مزدوج التجاسم diastereomeric من مركبات لها الصيغ (٩أ و ٩ب):

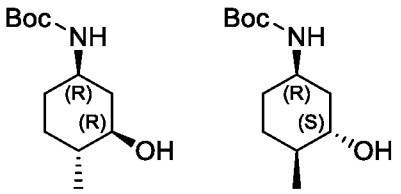


(9a) (9b)

باستخدام طريقة الفصل الكيرالي.

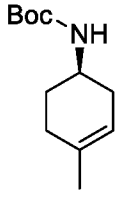
في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC)، إعادة بلورة، HPLC كيرالي، LC كيرالي، أو إذابة كيرالية. في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC). في أحد النماذج، الخليط مزدوج التجاسم هو خليط ١: ١.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغ (٩أ و ٩ب):



(9a) (9b)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٨):

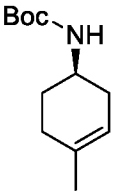


(8)

مع عامل معالجة بالبورون والهيدروجين يتبع ذلك المعالجة بعامل مؤكسد، في وجود مادة قاعدية، في مذيب.

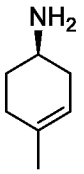
في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو BH3/THF، B2H6، 9-BBN، BCl3/Me3SiH، أو (+)- داي أيزو بينوكافيل بوران. في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو BH3/THF. في أحد النماذج، العامل المؤكسد هو H2O2 أو أوكسون. في آخر، العامل المؤكسد هو H2O2. في نموذج آخر كذلك، المادة القاعدية هي NaOH. في نموذج آخر، المذيب هو THF أو EtOH. في نموذج آخر، المذيب هو THF.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٨):



(8)

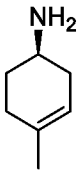
تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٧):



(7)

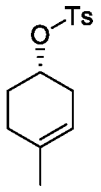
مع Boc2O في مذيب عضوي، اختياريًا في وجود مادة قاعدية. في أحد النماذج، المذيب العضوي هو DCM أو إيثر. في أحد النماذج، المادة القاعدية هي تراي إيثيل أمين.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٧):



(7)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٦):

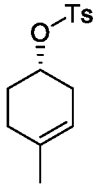


(6)

مع عامل معالجة بأزيد في مذيب عضوي، يتبع ذلك اختزال مشتق الأزيد الناتج في مذيب عضوي.

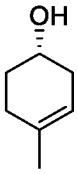
في أحد النماذج، عامل المعالجة بأزيد هو NaN3. في آخر، عامل الاختزال هو LiAlH4. في بعض النماذج، يتم اختيار المذيب من DMF، تولوين، ACN، DCM، THF، أو إيثر.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٦):



(6)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٥):

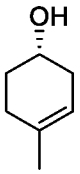


(5)

مع كلوريد توزيل tosyl chloride في مذيب عضوي، في وجود مادة قاعدية.

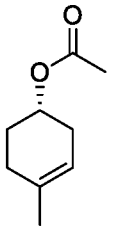
في بعض النماذج، يتم اختيار المذيب العضوي من DMF، تولوين، ACN، DCM، THF، أو إيثر. في أخرى، المادة القاعدية هي تراي إيثيل أمين أو بيريدين.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٥):



(5)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٤):

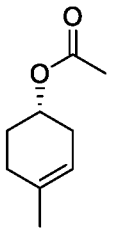


(4)

مع عامل اختزال في مذيب.

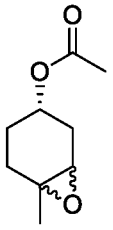
٥ في بعض النماذج، عامل الاختزال هو $LiAlH_4$. في أخرى، المذيب هو THF أو إيثر.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٤):



(4)

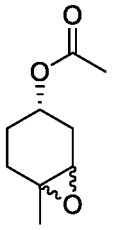
تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣):



(3)

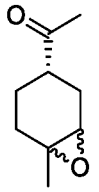
١٠ مع Zn و NaI، في وجود حمض أسيتيك.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣):



(3)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٢):

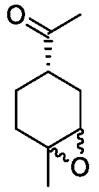


(2)

مع حمض فائق الأكسدة في مذيب.

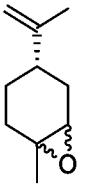
في بعض النماذج، الحمض فائق الأكسدة هو m-CPBA. في أخرى، المذيب هو DCM.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٢):



(2)

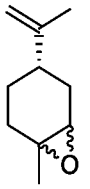
تشتمل الطرق على تفكيك بالأوزون لمركب له الصيغة (Y):



(Y)

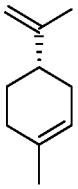
في وجود الأوزون.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (Y):



(Y)

تشتمل الطرق على ملامسة (−)-ليمونين له الصيغة:

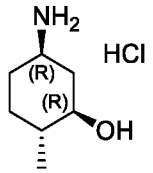


(-)-limonene

مع حمض فائق الأكسدة في مذيب.

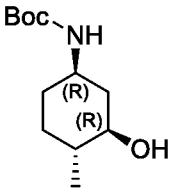
في بعض النماذج، الحمض فائق الأكسدة هو m-CPBA. في أخرى، المذيب هو DCM.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (أ):



(A)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٩أ):

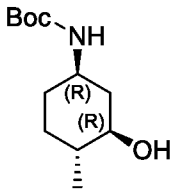


(9a)

مع حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid في مذيب.

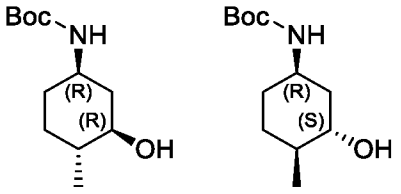
في بعض النماذج، المذيب هو ٢- بروبانول، ميثانول، إيثر أو داي أوكسان.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٩أ):



(9a)

تشتمل الطرق على فصل خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغ (٩أ و ٩ب):

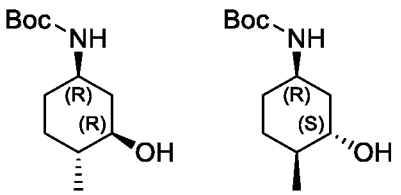


(9a) **(9b)**

٥ باستخدام طريقة الفصل الكيرالي.

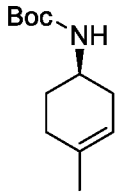
في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC)، HPLC كيرالي، LC كيرالي، إعادة البلورة، أو إذابة كيرالية. في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي إعادة بلورة في مذيب، والمذيب هو MTBE.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغ ١٠ (٩أ و ٩ب):



(9a) **(9b)**

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٨):

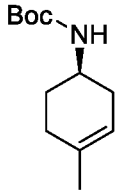


(8)

مع عامل معالجة بالبورون والهيدروجين، يتبع ذلك المعالجة بعامل مؤكسد، في مذيب، في وجود مادة قاعدية مائية.

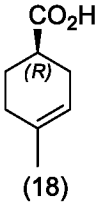
في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو BH3/THF، B2H6، 9-BBN، BCl3/Me3SiH، أو (+)- داي أيزو بينوكافيل بوران diisopinocampheylborane . في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو (+)- داي أيزو بينوكافيل بوران. في نموذج آخر، المذيب هو THF أو EtOH. في آخر، المذيب هو THF. في بعض النماذج، العامل المؤكسد هو H2O2 أو أوكسون. في بعض النماذج، العامل المؤكسد هو H2O2. في أخرى، المادة القاعدية هي NaOH.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٨):



(8)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (١٨):

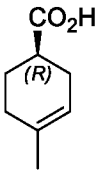


(18)

باستخدام داي فينيل فسفوريل أزيد diphenylphosphoryl azide في مذيب عضوي، في وجود مادة قاعدية، يتبع ذلك إضافة t- بيوتانول butanol وCuCl.

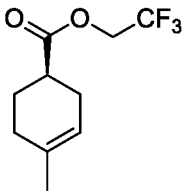
في بعض النماذج، المذيب العضوي هو تولوين. في أخرى، المادة القاعدية هي تراي إيثيل أمين.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (١٨):



(18)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (١٧):

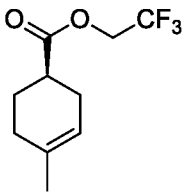


(17)

مع مادة قاعدية مائية، في مذيب.

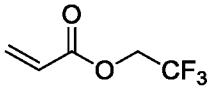
في أحد النماذج، المادة القاعدية هي LiOH أو NaOH. في آخر، المذيب هو MeOH.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (١٧):



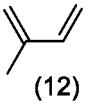
(17)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (١١):



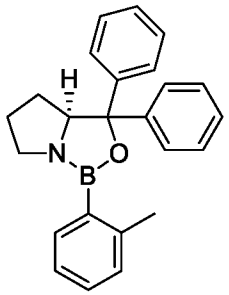
(11)

مع مركب له الصيغة (١٢):

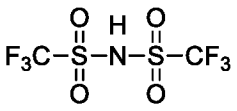


(12)

في مذيب، في وجود المحفزات لها الصيغ (١٥ و١٦):



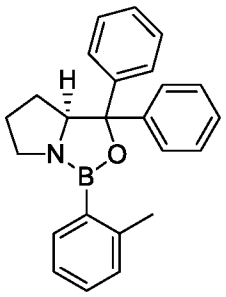
(15)



(16)

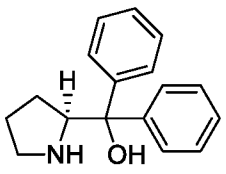
في أحد النماذج تكون كمية المحفز (١٦) المستخدمة في التفاعل أقل من كمية المحفز (١٥). في آخر، يتراوح حمل المحفز (١٥) بين ٥-٢٠ % مول. في بعض النماذج، المذيب هو تولوين. في أخرى، تتم الملامسة عند درجة حرارة تساوي حوالي -٢٠ درجة مئوية إلى حوالي صفر درجة مئوية. في نموذج آخر كذلك، تتم الملامسة عند درجة حرارة تساوي حوالي -١٥ درجة مئوية.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (١٥):



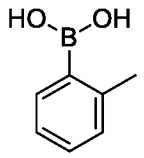
(15)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (١٣):



(13)

مع مركب له الصيغة (١٤):

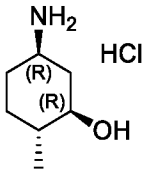


(14)

في مذيب.

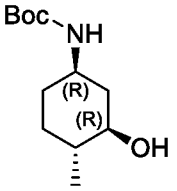
في أحد النماذج، المذيب هو تولوين. في آخر، تتم الملامسة عند درجة حرارة الإرجاع.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (أ):



(A)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٩أ):

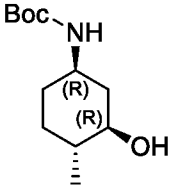


(9a)

مع حمض هيدروكلوريك في مذيب.

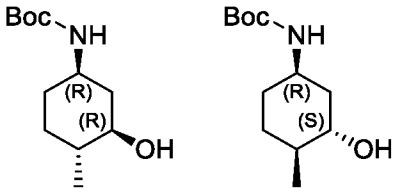
في بعض النماذج، المذيب هو ٢- بروبانول، ميثانول، إيثر أو داي أوكسان.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٩أ):



(9a)

تشتمل الطرق على فصل خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغ (٩أ و٩ب):

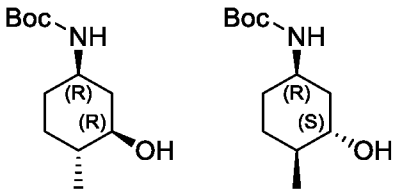


(9a) (9b)

باستخدام طريقة الفصل الكيرالي.

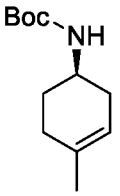
في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC)، إعادة بلورة، HPLC كيرالي، LC كيرالي، أو إذابة كيرالية. في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي إعادة بلورة في مذيب. في أحد النماذج مذيب إعادة البلورة هو MTBE.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغ (٩أ و ٩ب):



(9a) (9b)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٨):



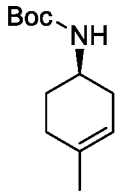
(8)

مع عامل معالجة بالبورون والهيدروجين، يتبع ذلك المعالجة بعامل مؤكسد، في مذيب، في وجود مادة قاعدية.

في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو BH3/THF، B2H6، 9-BBN، BCl3/Me3SiH، أو (+)- داي أيزو بينوكافيل بوران. في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو B2H6، 9-BBN، BCl3/Me3SiH، أو (+)- داي أيزو بينوكافيل بوران. في

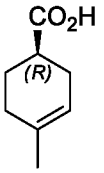
آخر، العامل المؤكسد هو H2O2 أو أوكسون . في نموذج آخر، المذيب هو THF أو EtOH. في نموذج آخر، المذيب هو THF. في نموذج آخر كذلك، المادة القاعدية هي NaOH.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٨):



(8)

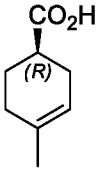
٥ تشتمل الطرق على إجراء إعادة ترتيب حسب Curtius لمركب له الصيغة (١٨):



(18)

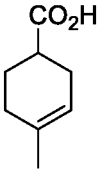
باستخدام CDI، NH2OH، وtBuOH.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (١٨):



(18)

١٠ تشتمل الطرق على إذابة مركب له الصيغة (٢٠):

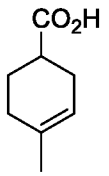


(20)

باستخدام أمين كيرالي.

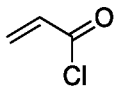
في أحد النماذج، الأمين الكيرالي هو (S)- فينيل إيثان أمين (S)-phenylethanamine أو (R)- فينيل إيثان أمين (R)-phenylethanamine.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٢٠):



(20)

٥ تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (١٩):



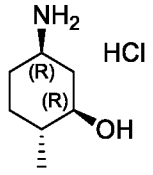
(19)

مع مركب له الصيغة (١٢):

(12)

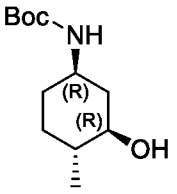
يتبع ذلك المعالجة باستخدام مادة قاعدية، يتبع ذلك معالجة بالحمض. في أحد النماذج، المادة ١٠ القاعدية هي NaOH. في آخر، يتم إجراء المعالجة بالحمض باستخدام H2SO4. في بعض النماذج، تتم الملامسة عند درجة حرارة تساوي حوالي ٢٥ درجة مئوية.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (أ):



(A)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٩أ):

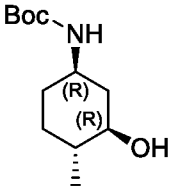


(9a)

مع حمض هيدروكلوريك في مذيب.

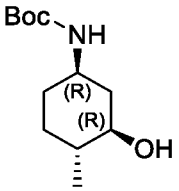
في بعض النماذج، المذيب هو ٢- بروبانول، ميثانول، إيثر أو داي أوكسان.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٩أ):

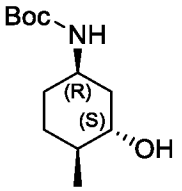


(9a)

تشتمل الطرق على فصل خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغ (٩أ و ٩ب):



(9a)

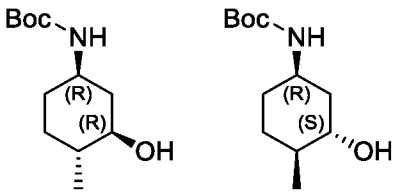


(9b)

باستخدام طريقة الفصل الكيرالي.

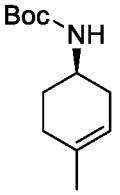
في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC)، إعادة بلورة، HPLC كيرالي، LC كيرالي أو إذابة كيرالية. في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي إعادة بلورة في مذيب. في أحد النماذج، مذيب إعادة البلورة هو MTBE.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغ (٩أ و ٩ب):



(9a) (9b)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٨):

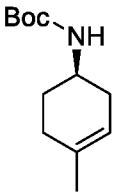


(8)

مع عامل معالجة بالبورون والهيدروجين، يتبع ذلك المعالجة بعامل مؤكسد، في مذيب، في وجود مادة قاعدية.

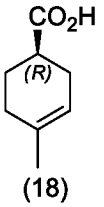
في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو BH3/THF، B2H6، 9-BBN، BCl3/Me3SiH، أو (+)- داي أيزو بينوكافيل بوران. في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو B2H6، 9-BBN، BCl3/Me3SiH، أو (+)- داي أيزو بينوكافيل بوران. في آخر، العامل المؤكسد هو H2O2 أو أوكسون. في نموذج آخر، المذيب هو THF أو EtOH. في نموذج آخر، المذيب هو THF. في نموذج آخر كذلك، المادة القاعدية هي NaOH.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٨):



(8)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (١٨):

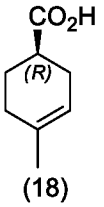


(18)

باستخدام داي فينيل فسفوريل أزيد في مذيب عضوي، في وجود مادة قاعدية، يتبع ذلك إضافة t-بيوتانول وCuCl.

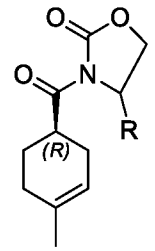
في بعض النماذج، المذيب العضوي هو تولوين. في أخرى، المادة القاعدية هي تراي إيثيل أمين.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (١٨):



(18)

تشتمل الطرق على التحليل بالماء لمركب له الصيغة (٢٢):

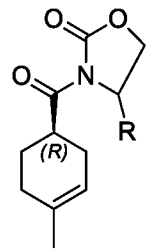


(22)

بواسطة المعالجة باستخدام مادة قاعدية وعامل مؤكسد.

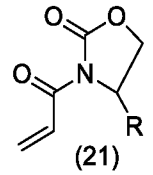
في أحد النماذج، R تكون عبارة عن iPr أو CH2Ph. في أحد النماذج المادة القاعدية هي LiOH. في نموذج آخر، العامل المؤكسد هو H2O2.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٢٢):



(22)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٢١):



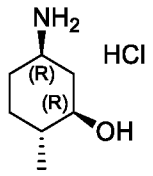
(21)

مع مركب له الصيغة (١٢):

(12)

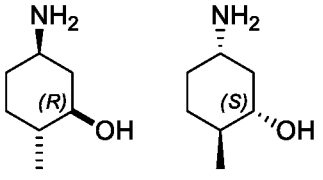
في ظروف مناسبة لتفاعل Diels Alder.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (أ):



(A)

تشتمل الطرق على فصل متشاكلات لها الصيغ (٢٦أ و٢٦ب):

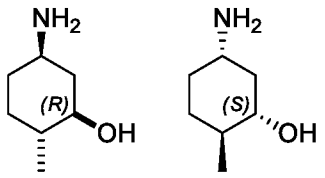


(26a) (26b)

باستخدام طريقة الفصل الكيرالي.

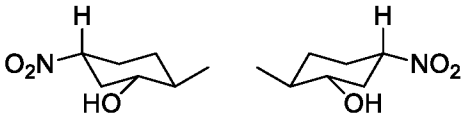
في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC)، إعادة بلورة، HPLC كيرالي، LC كيرالي، أو إذابة كيرالية. في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC) أو إذابة كيرالية.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير خليط من متشاكلات لها الصيغ (٢٦أ و٢٦ب):



(26a) (26b)

تشتمل الطرق على ملامسة خليط من متشاكلات لها الصيغة (٢٥أ و٢٥ب):

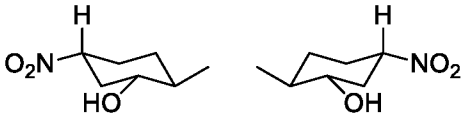


(25a) (25b)

مع عامل اختزال.

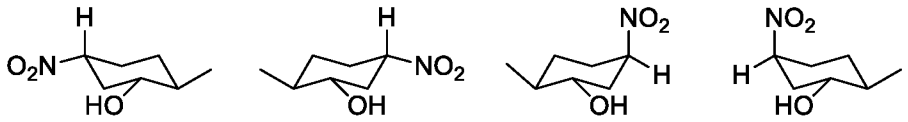
في أحد النماذج، عامل الاختزال هو الهيدروجين في وجود Pd/C. في آخر، عامل الاختزال هو Zn في EtOH في وجود حمض أسيتيك .

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير خليط من متشاكلات لها الصيغ (٢٥أ و٢٥ب):



(25a) (25b)

تشتمل الطرق على تحويل راسيمي لخليط من أربعة مزدوجات تجاسم لها الصيغ (٢٥أ، ٢٥ب، ٢٥ج، و٢٥د):

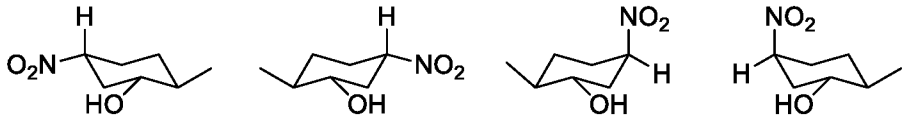


(25a) (25b) (25c) (25d)

بواسطة المعالجة باستخدام مادة قاعدية.

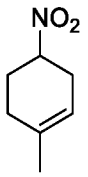
في بعض النماذج، يتم اختيار المادة القاعدية من NaOH، NaOEt، أو tBuOK.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير خليط من أربعة مزدوجات تجاسم لها الصيغ (٢٥أ، ٢٥ب، ٢٥ج، و٢٥د):



(25a) (25b) (25c) (25d)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٢٤):

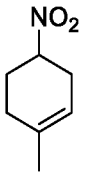


(24)

مع عامل معالجة بالبورون والهيدروجين، يتبع ذلك المعالجة بعامل مؤكسد، في مذيب، في وجود مادة قاعدية.

في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو BH3/THF، B2H6، 9-BBN، BCl3/Me3SiH، أو (+)- داي أيزو بينوكافيل بوران. في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو BH3. في آخر، العامل المؤكسد هو H2O2 أو أوكسون. في آخر، العامل المؤكسد هو H2O2. في نموذج آخر، المذيب هو THF أو EtOH. في نموذج آخر، المذيب هو THF. في نموذج آخر كذلك، المادة القاعدية هي NaOH.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٢٤):

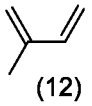


(24)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٢٣):

(23)

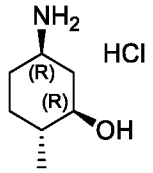
مع مركب له الصيغة (١٢):



(12)

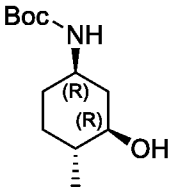
بواسطة في ظروف مناسبة لتفاعل Diels–Alder.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (أ):



(A)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٩أ):

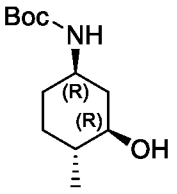


(9a)

مع حمض هيدروكلوريك في مذيب.

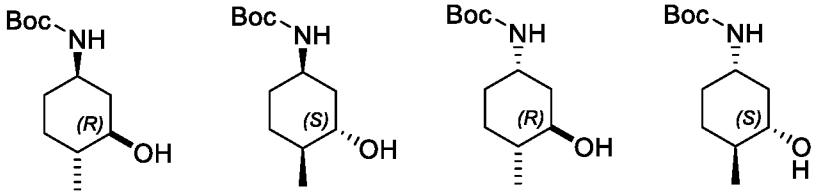
في بعض النماذج، المذيب هو ٢- بروبانول، ميثانول، إيثر، أو داي أوكسان.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٩أ):



(9a)

تشتمل الطرق على فصل خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغ (٩أ، ٩ب، ٩ج، و٩د):

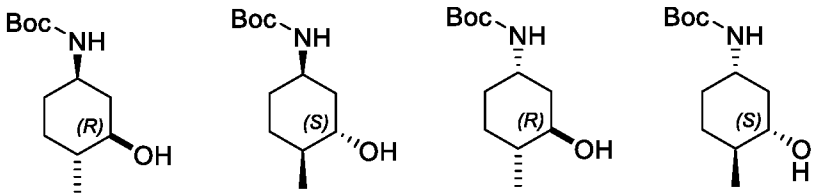


(9a) (9b) (9c) (9d)

باستخدام طريقة الفصل الكيرالي.

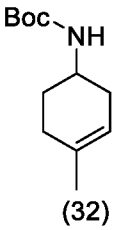
في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC)، إعادة بلورة، HPLC كيرالي، LC كيرالي، أو إذابة كيرالية. في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC).

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغ (٩أ، ٩ب، ٩ج، و٩د):



(9a) (9b) (9c) (9d)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣٢):

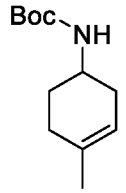


(32)

مع عامل معالجة بالبورون والهيدروجين، يتبع ذلك المعالجة بعامل مؤكسد، في مذيب، في وجود مادة قاعدية.

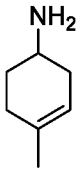
في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو BH3/THF، B2H6، 9-BBN، BCl3/Me3SiH، أو (+)- داي أيزو بينوكافيل بوران. في أحد النماذج، عامل المعالجة بالبورون والهيدروجين هو BH3. في نموذج آخر، المذيب هو THF أو EtOH. في آخر، المذيب هو THF. في آخر، العامل المؤكسد هو H2O2 أو أوكسون. في بعض النماذج، العامل المؤكسد هو H2O2. في آخر، المادة القاعدية هي NaOH. في نموذج آخر كذلك، المذيب هو EtOH.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣٢):



(32)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣١):

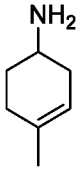


(31)

مع Boc2O في مذيب، اختياريًا في وجود مادة قاعدية.

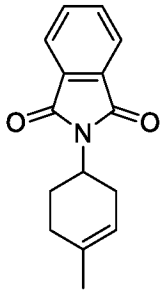
في أحد النماذج، المذيب هو DCM. في آخر، المادة القاعدية هي تراي إيثيل أمين.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣١):



(31)

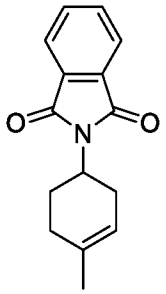
تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣٠):



(30)

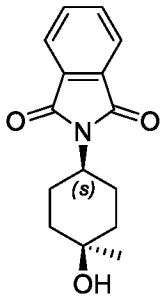
مع هيدرازين.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣٠):



(30)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٢٩):

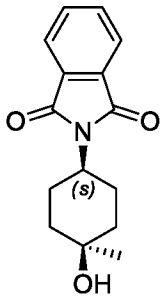


(29)

مع عامل نزع إماهة dehydrating agent.

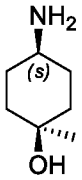
في أحد النماذج، عامل نزع الإماهة هو KHSO4 أو H2SO4.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٢٩):



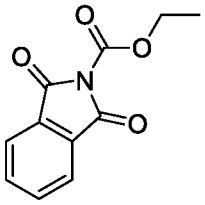
(29)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٢٧):



(27)

مع مركب له الصيغة (٢٨):



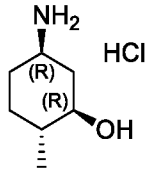
(28)

٥

في وجود مادة قاعدية.

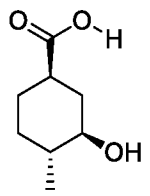
في أحد النماذج، المادة القاعدية هي K2CO3.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (أ):



(A)

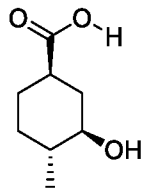
١٠ تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣٦):



(36)

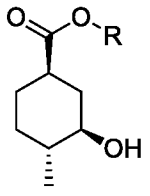
باستخدام داي فينيل فسفوريل أزيد في وجود ماء.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣٦):



(36)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣٥):



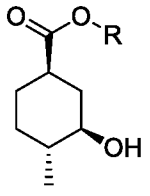
(35)

مع مادة قاعدية،

حيث R = Me أو iPr.

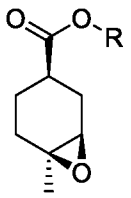
في بعض النماذج المادة القاعدية هي NaOH.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣٥):



(35)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣٤):

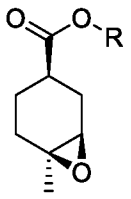


(34)

مع Ti(OiPr)4، Mg، وTMS-Cl،

حيث R = Me أو iPr.

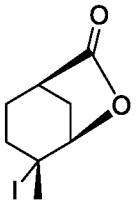
في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣٤):



(34)

٥

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣٣):

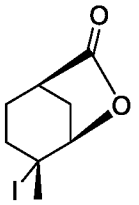


(33)

مع ألكوكسيد.

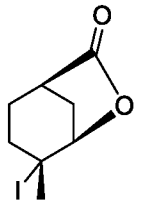
في أحد النماذج الألكوكسيد هو NaOMe أو NaOiPr.

١٠ في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغ (٣٣):



(33)

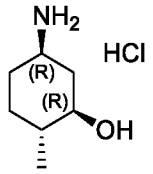
تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (١٨):



(33)

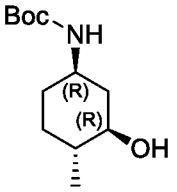
مع KI3 في وجود NaHCO3.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (أ):



(A)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٩أ):

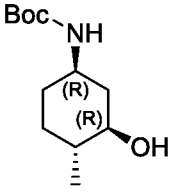


(9a)

مع حمض هيدروكلوريك في مذيب.

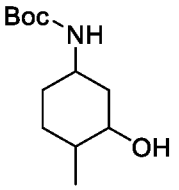
في بعض النماذج، المذيب هو ٢- بروبانول، ميثانول، إيثر، أو داي أوكسان.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٩أ):



(9a)

تشتمل الطرق على فصل خليط مزدوج التجاسم من مركبات لها الصيغة (٤٠):

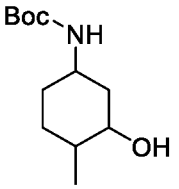


(40)

باستخدام طريقة الفصل الكيرالي.

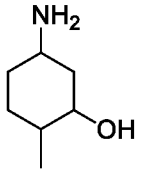
في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC)، إعادة بلورة، HPLC كيرالي، LC كيرالي، أو إذابة كيرالية. في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC).

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٤٠):



(40)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣٩):

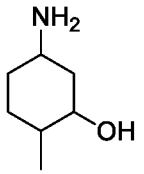


(39)

مع Boc2O في مذيب، اختياريًا في وجود مادة قاعدية.

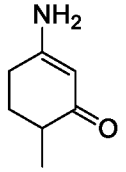
في أحد النماذج، المذيب هو DCM. في آخر، المادة القاعدية هي تراي إيثيل أمين.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣٩):



(39)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣٨):

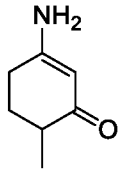


(38)

مع عامل اختزال.

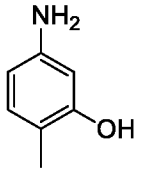
٥ في أحد النماذج، عامل الاختزال هو NaBH4.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣٨):



(38)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣٧):

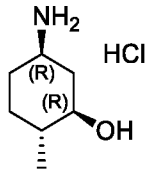


(37)

١٠ مع الهيدروجين، في وجود محفز.

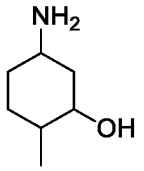
في بعض النماذج، المحفز هو Pd/C أو Pd(OH)2/C.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (أ):



(A)

تشتمل الطرق على تنقية مركب له الصيغة (٣٩):

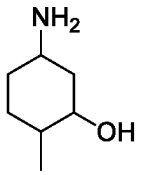


(39)

باستخدام طريقة الفصل الكيرالي.

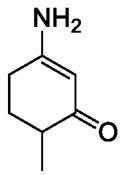
في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC)، إعادة بلورة، HPLC كيرالي، LC كيرالي، أو إذابة كيرالية. في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC).

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣٩):



(39)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣٨):

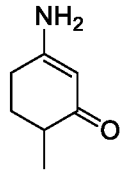


(38)

مع عامل اختزال.

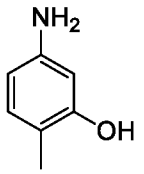
في أحد النماذج، عامل الاختزال هو NaBH4.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٣٨):



(38)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٣٧):

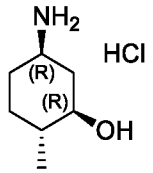


(37)

مع الهيدروجين، في وجود محفز catalyst.

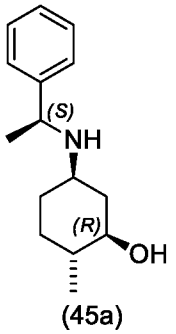
في بعض النماذج، المحفز هو Pd/C أو Pd(OH)2/C.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (أ):



(A)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٤٥أ):

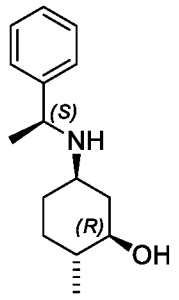


(45a)

مع الهيدروجين، في وجود محفز.

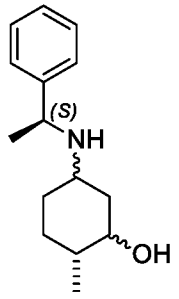
في بعض النماذج، المحفز هو Pd/C.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٤٥أ):



(45a)

تشتمل الطرق على فصل مزدوجات تجاسم من مركب له الصيغة (٤٥):

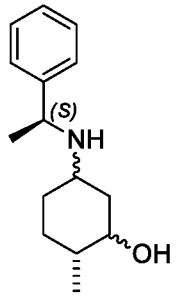


(45)

باستخدام طريقة الفصل الكيرالي.

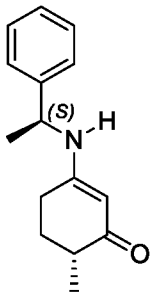
في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC)، إعادة بلورة، HPLC كيرالي، LC كيرالي، أو إذابة كيرالية. في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC).

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٤٥):



(45)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٤٤أ):

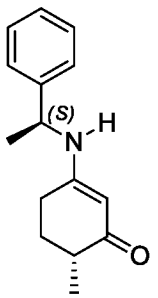


(44a)

مع عامل اختزال.

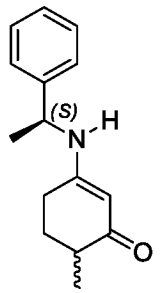
٥ في أحد النماذج، عامل الاختزال هو NaBH4.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٤٤أ):



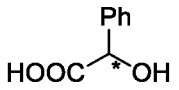
(44a)

تشتمل الطرق على فصل خليط مزدوج التجاسم من مركب له الصيغة (٤٤):

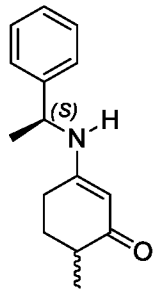


(44)

باستخدام الإذابة مع مركب له الصيغة:

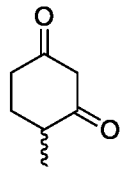


في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٤٤):



(44)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٤٣):

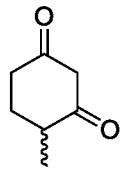


(43)

مع أمين كيرالي chiral amine.

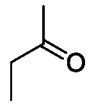
في أحد النماذج، الأمين الكيرالي هو (S)- فينيل إيثان أمين (S)-phenylethanamine أو (R)- فينيل إيثان أمين (R)-phenylethanamine.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٤٣):



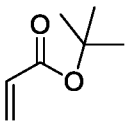
(43)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٤٢):



(42)

مع مركب له الصيغة (٤١):



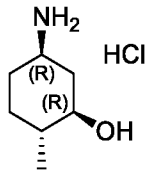
(41)

٥

في وجود مادة قاعدية.

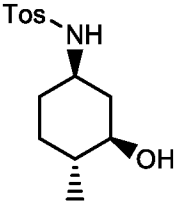
في أحد النماذج، المادة القاعدية هي KOtBu.

في أحد الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير مركب له الصيغة (أ):



(A)

١٠ تشتمل الطرق على نزع التوزيل detosylating من مركب له الصيغة (٥٢):

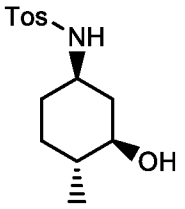


(52)

بواسطة المعالجة باستخدام مادة قاعدية وثيو فينول thiophenol.

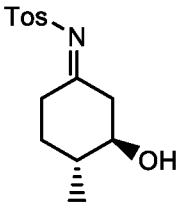
في أحد النماذج، المادة القاعدية هي K2CO3 أو DBU.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٥٢):



(52)

تشتمل الطرق على اختزال بشكل غير متماثل مركب له الصيغة (٥١):

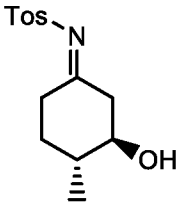


(51)

بواسطة المعالجة باستخدام Pd(CF3CO2)2 وS-SegPhos في جو من الهيدروجين، في مذيب.

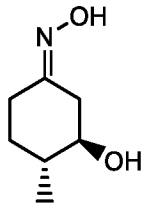
في أحد النماذج، المذيب هو TFE.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٥١):



(51)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٥٠):

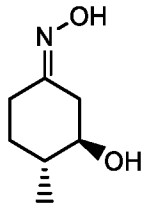


(50)

مع TosCN في مذيب، في وجود مادة قاعدية.

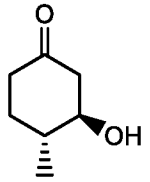
في بعض النماذج، المذيب هو CCl4. في أخرى، المادة القاعدية هي تراي إيثيل أمين. في بعض النماذج، يتم إجراء الطريقة عند درجة حرارة تساوي حوالي -٢٣ درجة مئوية.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٥٠):



(50)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٤٩):

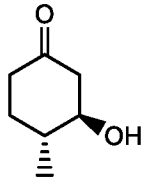


(49)

مع NH4Cl و Amberlyst A21، في مذيب.

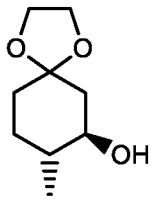
في بعض النماذج، المذيب هو إيثانول.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٤٩):



(49)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٤٨أ):

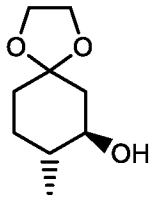


(48a)

مع $FeCl_3$، في مذيب.

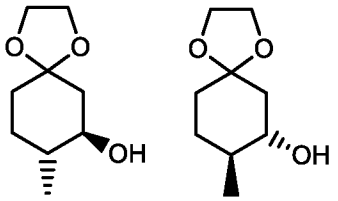
في بعض النماذج، المذيب هو DCM.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تنقية مركب له الصيغة (٤٨أ):



(48a)

تشتمل الطرق على فصل خليط من مركبات لها الصيغ (٤٨أ و٤٨ب):

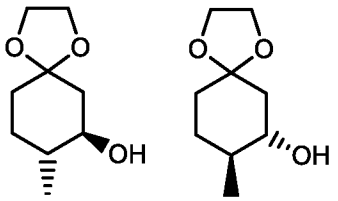


(48a) (48b)

باستخدام طريقة الفصل الكيرالي.

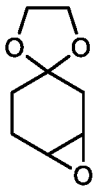
في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC)، إعادة بلورة، HPLC كيرالي، LC كيرالي، أو إذابة كيرالية. في أحد النماذج، طريقة الفصل الكيرالي هي كروماتوجراف كيرالي به مائع فوق حرج (SFC) أو إذابة كيرالية.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير خليط من مركبات لها الصيغ (٤٨أ و٤٨ب):



(48a) (48b)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٤٧):

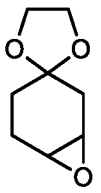


(47)

مع MeLi، في وجود AlMe3، في مذيب.

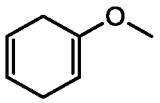
٥ في أحد النماذج، المذيب هو هبتان.

في بعض النماذج، تشتمل الطرق كذلك على تحضير مركب له الصيغة (٤٧):



(47)

تشتمل الطرق على ملامسة مركب له الصيغة (٤٦):



(46)

١٠ مع كمية حفزية من p-TsOH، في مذيب، يتبع ذلك المعالجة بعامل مؤكسد.

في أحد النماذج، العامل المؤكسد هو m-CPBA. في بعض النماذج، المذيب هو DCM.

صور صلبة من المركب ١

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير صور صلبة من المركب ١. في نماذج معينة، تكون الصورة الصلبة متبلرة. في نماذج معينة، تكون الصورة الصلبة عبارة عن صورة صلبة أحادية المكونات. في نماذج معينة، تكون الصورة الصلبة عبارة عن ذوابة.

مع عدم وجود نية للتقيد بنظرية معينة، تتسم صور صلبة معينة بخصائص مادية، على سبيل المثال، الاستقرار، القابلية للذوبان ومعدل الذوبان، ملائمة لصور الجرعات الصيدلانية والعلاجية. علاوة على ذلك، مع عدم وجود نية للتقيد بنظرية معينة، تتسم صور صلبة معينة بخصائص مادية (على سبيل المثال، الكثافة، القابلية للانضغاط، الصلابة، الشكل البلوري، الانقسام، الالتصاق، القابلية للذوبان، امتصاص الماء، خصائص كهربية، سلوك حراري، التفاعلية في الحالة الصلبة، الاستقرار المادي، والاستقرار الكيميائي) تؤثر على عمليات معينة (على سبيل المثال، الحصيلة، الترشيح، الغسل، التجفيف، الطحن، الخلط، التحويل إلى أقراص، القابلية للتدفق، الذوبان، الصياغة، والتجفيف بالتجميد) مما يجعل صورًا صلبة معينة مناسبة لتصنيع صورة جرعة صلبة. ويمكن تحديد هذه السمات باستخدام آليات كيميائية تحليلية محددة، بما في ذلك الآليات التحليلية في الحالة الصلبة (على سبيل المثال، حيود أشعة X، الفحص المجهري، الفحص الطيفي والتحليل الحراري)، كما هو موصوف في الوثيقة الحالية ومعروف في الفن.

يمكن تحديد سمات الصور الصلبة الواردة في الوثيقة الحالية (على سبيل المثال، الصورة "أ"، الصورة "ب"، الصورة "ج"، الصورة "د"، الصورة "هـ"، الصورة "و"، الصورة "ز"، الصورة "ح"، الصورة "ط"، ومادة صلبة غير متبلرة من المركب ١) باستخدام عدد من الطرق المعروفة للشخص الماهر في الفن، بما في ذلك، لكن لا تقتصر على، حيود أشعة X ببلورة واحدة، حيود أشعة X بالمسحوق X-ray powder diffraction (XRPD)، الفحص المجهري (على سبيل المثال، القياس المجهري الإلكتروني التفرسي scanning electron microscopy (SEM))، التحليل الحراري thermal analysis (على سبيل المثال، قياس السعرات الحرارية التفرسي التفريقي differential scanning calorimetry (DSC)، امتزاز البخار الديناميكي (DVS)، تحليل الثقل النوعي الحراري dynamic vapor sorption (TGA)، والفحص المجهري في المرحلة الساخنة)، قياس الطيف (على سبيل المثال، الأشعة تحت الحمراء، Raman، ورنين مغناطيسي نووي في الحالة الصلبة)، كروماتوجراف سائل فائق الأداء ultra-high performance liquid

chromatography (UHPLC)، وطيف رنين مغناطيسي نووي بروتوني proton nuclear magnetic resonance (1H NMR). يمكن تحديد الحجم الجسيمي والتوزيع الحجمي للصورة الصلبة الواردة في الوثيقة الحالية بالطرق التقليدية، مثل تقنيات تشتيت أشعة الليزر.

يمكن تحديد نقاء الصور الصلبة الواردة في الوثيقة الحالية بواسطة الطرق التحليلية القياسية، مثل كروماتوجراف رقيق الطبقات thin layer chromatography (TLC)، الاستشراد الكهربي للجل gel electrophoresis ، كروماتوجراف الغاز gas chromatography ، كروماتوجراف سائل فائق الأداء ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC)، وقياس طيف الكتلة mass spectrometry (MS).

ينبغي إدراك أن القيم العددية لقمم نمط حيود أشعة X في المسحوق يمكن أن تختلف بشكل طفيف من آلة إلى أخرى أو من عينة إلى أخرى، ومن ثم لا ينبغي تفسير القيم المذكورة باعتبارها مطلقة، لكن بتفاوت مسموح به، مثل ±٠,٢° ٢ سيتا (انظر United State Pharmacopoeia، page 2228 (2003)).

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتشكيل صورة صلبة من المركب ١، تشتمل على ١) الحصول على ملاط من الصورة "أ" في مذيب؛ ٢) تقليب الملاط لفترة من الزمن (على سبيل المثال، حوالي ٢٤ ساعة) عند درجة حرارة معينة (على سبيل المثال، حوالي ٢٥ درجة مئوية أو حوالي ٥٠ درجة مئوية)؛ و٣) تجميع المواد الصلبة من الملاط بواسطة الترشيح واختياريًا التجفيف. في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتشكيل صورة صلبة من المركب ١، تشتمل على ١) الحصول على ملاط من الصورة "أ" في مذيب؛ ٢) تقليب الملاط لمدة حوالي ٢٤ ساعة عند حوالي ٢٥ درجة مئوية أو حوالي ٥٠ درجة مئوية؛ و٣) تجميع المواد الصلبة من الملاط بواسطة الترشيح عبر مرشحات محقنية PTFE بطول ٠,٤٥ ميكرو متر واختياريًا التجفيف بالهواء. في نماذج معينة، طرق لتشكيل صورة صلبة من المركب ١ تكون عبارة عن تجارب معادلة، مثل تجارب للملاط.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتشكيل صورة صلبة من المركب ١، تشتمل على ١) إذابة الصورة "أ" في مذيب للحصول على محلول ؛ ٢) ترشيح المحلول إن لم تذب

الصورة "أ" بالكامل؛ و٣) تبخير المحلول في ضغط هواء معين (على سبيل المثال، حوالي ١ جوي) عند درجة حرارة معينة (على سبيل المثال، حوالي ٢٥ درجة مئوية أو حوالي ٥٠ درجة مئوية) للحصول على المادة الصلبة. في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتشكيل صورة صلبة من المركب ١، تشتمل على ١) إذابة الصورة "أ" في مذيب للحصول على محلول؛ ٢) ترشيح المحلول عبر مرشحات محقنية PTFE بطول ٠,٤٥ ميكرو متر إن لم تذب الصورة "أ" بالكامل؛ و٣) تبخير المحلول في ضغط هواء حوالي ١ جوي عند حوالي ٢٥ درجة مئوية أو حوالي ٥٠ درجة مئوية في وجود نيتروجين للحصول على المادة الصلبة. في نماذج معينة، طرق لتشكيل صورة صلبة من المركب ١ هي تجارب التبخير.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتشكيل صورة صلبة من المركب ١، تشتمل على ١) الحصول على محلول مشبع من الصورة "أ" في مذيب عند درجة حرارة أولى (على سبيل المثال، حوالي ٦٠ درجة مئوية)؛ ٢) تقليب محلول عند درجة حرارة أولى لفترة من الزمن (على سبيل المثال، ١٠ دقائق)؛ ٣) ترشيح المحلول؛ ٤) تبريد المحلول ببطء إلى درجة حرارة ثانية (على سبيل المثال، حوالي -٥ درجة مئوية إلى حوالي ١٥ درجة مئوية)؛ و٥) عزل المواد الصلبة من المحلول واختياريًا التجفيف. في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتشكيل صورة صلبة من المركب ١، تشتمل على ١) الحصول على محلول مشبع من الصورة "أ" في مذيب عند حوالي ٦٠ درجة مئوية؛ ٢) تقليب المحلول عند حوالي ٦٠ درجة مئوية لمدة ١٠ دقائق؛ ٣) ترشيح المحلول عبر مرشحات محقنية PTFE بطول ٠,٤٥ ميكرو متر؛ ٤) تبريد المحلول ببطء إلى حوالي ٥ درجة مئوية؛ و٥) عزل المواد الصلبة من المحلول واختياريًا التجفيف بالهواء. في نماذج معينة، طرق لتشكيل صورة صلبة من المركب ١ هي تجارب إعادة بلورة بالتبريد.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتشكيل صورة صلبة من المركب ١، تشتمل على ١) الحصول على محلول مشبع من الصورة "أ" في مذيب عند درجة حرارة أولى (على سبيل المثال، حوالي ٦٠ درجة مئوية)؛ ٢) إضافة عامل مضاد للإذابة في محلول مشبع عند درجة حرارة أولى؛ ٣) التبريد إلى درجة حرارة ثانية (على سبيل المثال، حوالي -٥ درجة مئوية إلى حوالي ١٥ درجة مئوية)؛ و٤) تجميع المادة الصلبة إن حدث ترسيب، وتبخير المذيب لتجميع المادة الصلبة إن لم يحدث ترسيب؛ و٥) اختياريًا التجفيف. في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق

لتشكيل صورة صلبة من المركب ١، تشتمل على ١) الحصول على محلول مشبع من الصورة "أ" في مذيب عند حوالي ٦٠ درجة مئوية؛ ٢) إضافة عامل مضاد للإذابة في محلول مشبع عند حوالي ٦٠ درجة مئوية؛ ٣) التبريد إلى حوالي ٥ درجة مئوية؛ و٤) تجميع المادة الصلبة إن حدث ترسيب، وتبخير المذيب لتجميع المادة الصلبة إن لم يحدث ترسيب؛ و٥) اختياريًا التجفيف بالهواء.

في نماذج معينة، النسبة بالحجم من المذيب والعامل المضاد للإذابة هي حوالي ١: ٩. في نماذج معينة، طرق لتشكيل صورة صلبة من المركب ١ هي تجارب إعادة بلورة بعامل مضاد للإذابة.

في نماذج معينة، المذيب هو أسيتون، DCM، EtOAc، EtOH، EtOH/H2O (حوالي ١: ١)، H2O، هبتان، IPA، ACN، ACN/H2O (حوالي ١: ١)، MEK، MeOH، MTBE، n-BuOH، THF، THF/H2O (حوالي ١: ١)، تولوين أو سلفولان.

في نماذج معينة، العامل المضاد للإذابة هو ACN، هبتان، MTBE، أو ماء.

الصورة "أ"

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "أ".

في أحد النماذج، الصورة "أ" هي صورة صلبة من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "أ" هي صورة صلبة متفرعة غير متكافئة العناصر من هيدرات من المركب ١. في نموذج آخر، الصورة "أ" تكون متبلرة.

في نماذج معينة، الصورة "أ" يتم في الوثيقة الحالية توفير الذي تم الحصول عليه بواسطة تجارب الموازنة، تجارب التبخير وتجارب إعادة البلورة بعامل مضاد للإذابة (انظر الجدول ١، الجدول ٢ والجدول ٣). في نماذج معينة، تم الحصول على الصورة "أ" من أنظمة إذابة معينة بما في ذلك MTBE، هبتان، ماء، EtOH/H2O (حوالي ١: ١)، MeOH مع ماء كعامل مضاد للإذابة، EtOH مع ماء كعامل مضاد للإذابة، EtOH مع MTBE كعامل مضاد للإذابة، وIPA مع هبتان كعامل مضاد للإذابة.

في أحد النماذج، تشتمل طريقة لتحضير الصورة "أ" على الخطوات ١) خلط الصورة "ح" مع خليط مذيب (على سبيل المثال، DMSO) يحتوي على ماء (على سبيل المثال، على الأقل حوالي

٧٠% بالحجم من الماء)؛ ٢) تقليب عند درجة حرارة (على سبيل المثال، من حوالي ٢٠ درجة مئوية إلى حوالي ٢٥ درجة مئوية، مثل حوالي ٢٢ درجة مئوية) لفترة من الزمن (على سبيل المثال، من حوالي ساعة إلى حوالي ٦ ساعات، مثل حوالي ٣ ساعات)؛ و٣) تجميع المواد الصلبة واختياريًا التجفيف.

في أحد النماذج، تشتمل طريقة لتحضير الصورة "أ" على الخطوات ١) خلط الصورة "ح" مع خليط مذيب (على سبيل المثال، DMSO) يحتوي على ماء (على سبيل المثال، على الأقل حوالي ٥٠% بالحجم من الماء)؛ ٢) التسخين إلى درجة حرارة (على سبيل المثال، من بين حوالي ٦٠ درجة مئوية إلى حوالي ١٠٠ درجة مئوية، مثل حوالي ٦٠ درجة مئوية أو حوالي ٧٠ درجة مئوية) لفترة من الزمن (على سبيل المثال، من حوالي ساعة إلى حوالي ٦ ساعات، مثل حوالي ٣ ساعات)؛ ٣) التبريد إلى درجة حرارة ثانية (على سبيل المثال، من بين حوالي ١٠ درجة مئوية إلى حوالي ٤٠ درجة مئوية، مثل حوالي ٢٥ درجة مئوية)؛ و٤) تجميع المواد الصلبة واختياريًا التجفيف.

في أحد النماذج، تشتمل طريقة لتحضير الصورة "أ" على الخطوات ١) خلط الصورة "ح" مع خليط مذيب (على سبيل المثال، DMSO) يحتوي على ماء (على سبيل المثال، على الأقل حوالي ٧٠% بالحجم من الماء)؛ ٢) تسخين الخليط الناتج إلى درجة حرارة أولى (على سبيل المثال، من بين حوالي ٦٠ درجة مئوية إلى حوالي ١٠٠ درجة مئوية، مثل حوالي ٦٠ درجة مئوية أو حوالي ٧٠ درجة مئوية) لفترة من الزمن (على سبيل المثال، من حوالي ساعة إلى حوالي ٦ ساعات، مثل ٣ ساعات)؛ ٣) تبريد الخليط إلى درجة حرارة ثانية (على سبيل المثال، من بين حوالي ١٠ درجة مئوية إلى حوالي ٤٠ درجة مئوية، مثل حوالي ٢٥ درجة مئوية)؛ و٤) تجميع المواد الصلبة واختياريًا التجفيف.

في نموذج آخر، تشتمل طريقة لتحضير الصورة "أ" على الخطوات ١) خلط الصورة "ح" مع خليط مذيب (على سبيل المثال، DMSO) يحتوي على على الأقل حوالي ٧٠% بالحجم من الماء؛ ٢) تسخين الخليط الناتج إلى درجة الحرارة (على سبيل المثال، من بين حوالي ٦٠ درجة مئوية إلى حوالي ١٠٠ درجة مئوية، مثل حوالي ٦٠ درجة مئوية أو حوالي ٧٠ درجة مئوية) لمدة من حوالي ساعة إلى حوالي ٦ ساعات، مثل حوالي ٣ ساعات؛ ٣) تبريد الخليط إلى درجة الحرارة (على

سبيل المثال، من بين حوالي ١٠ درجة مئوية إلى حوالي ٤٠ درجة مئوية، مثل حوالي ٢٥ درجة مئوية)؛ و٤) تجميع المواد الصلبة واختياريًا التجفيف.

في نماذج معينة، صورة صلبة الواردة في الوثيقة الحالية، على سبيل المثال، الصورة "أ"، تكون متبلرة إلى حدٍ كبير، كما هو مشار إليه بواسطة، على سبيل المثال، قياسات حيود أشعة X بالمسحوق. في أحد النماذج، الصورة "أ" لها نمط حيود لأشعة X بالمسحوق إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ١. في أحد النماذج، الصورة "أ" تتمتع بواحدة أو أكثر من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٧٤، ١٠,٥٥، ١١,٨٦، ١٢,٩٨، ١٣,٦١، ١٥,٩٠، ١٦,٤١، ١٧,٢٠، ١٧,٨٥، ١٨,٠٤، ١٨,٥٤، ١٩,٢٩، ١٩,٥٦، ١٩,٨٤، ٢٠,١٩، ٢١,٣٧، ٢١,٨٣، ٢٢,٩٠، ٢٣,٤٦، ٢٣,٨٤، ٢٤,٣٦، ٢٤,٨٨، ٢٥,٢٩، ٢٦,١٤، ٢٦,٩٢، ٢٧,٨٣، ٢٨,٣٠، ٢٨,٦٩، ٢٩,٢١، ٣٠,٥٠، ٣١,٦٣، ٣٢,١١، ٣٢,٦٣، ٣٣,١٧، ٣٤,٣٢، ٣٤,٧٤، ٣٦,٠٠، ٣٦,٥٦، ٣٦,٩٥، ٣٧,٢٦، ٣٧,٦١، ٣٨,٤٠، ٣٩,٠٧، ٣٩,٣٤ أو ٣٩,٦٤° ٢ سيتا كما هو مصور في الشكل ١. في نموذج محدد، الصورة "أ" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع أو ثماني من الذروات المميزة لحيود أشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ١٠,٥٥، ١٣,٦١، ١٧,٢٠، ١٧,٨٥، ١٨,٠٤، ١٩,٨٤، ٢٢,٩٠ أو ٢٤,٣٦° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "أ" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أو أربع من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ١٠,٥٥، ١٣,٦١، ١٧,٢٠ أو ١٩,٨٤° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "أ" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع، ثماني، تسع، عشر، إحدى عشر، اثنى عشر، ثلاثة عشر، أربعة عشر، خمسة عشر، ستة عشر، سبعة عشر، ثمانية عشر، تسعة عشر، عشرون، إحدى وعشرون، اثنتان وعشرون، ثلاث وعشرون، أربع وعشرون، خمس وعشرون، ست وعشرون، سبع وعشرون، ثمان وعشرون، تسع وعشرون، ثلاثون، إحدى وثلاثون، اثنتان وثلاثون، ثلاث وثلاثون، أربع وثلاثون، خمس وثلاثون، ست وثلاثون، سبع وثلاثون، ثمان وثلاثون، تسع وثلاثون، أربعون، إحدى وأربعون، اثنتان وأربعون، ثلاث وأربعون، أربع وأربعون أو خمس وأربعون من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق كما هو موضح في الجدول ٨.

يعرض الجدول ٧ ملخص لبيانات المخطط البياني البلوري من عملية تحديد بلورة أحادية البنية. في أحد النماذج، الصورة "أ" لها نمط تغليف بلوري إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ٢. في

أحد النماذج، الصورة "أ" هي صورة صلبة تتبلر في حيز مجموعة P2(١)٢(١)٢(١). في أحد النماذج، الصورة "أ" هي هيدرات متفرعة غير متكافئة العناصر.

في أحد النماذج، الصورة "أ" لها صورة SEM إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ٣.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "أ" لها مخطط حراري TGA مناظر إلى حدٍ كبير للمخطط الحراري TGA التمثيلي كما هو مصور في الشكل ٤. في نماذج معينة، تظهر الصورة المتبلرة مخطط حراري TGA يشتمل على إجمالي فقد كتلة يساوي تقريبًا ٠,٤٥% من إجمالي كتلة العينة بين تقريبًا ٣٠ درجة مئوية وتقريبًا ١٥٠ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٠ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية. بالتالي، في نماذج معينة، تفقد الصورة المتبلرة من حوالي ٠,١% إلى حوالي ٥%، على سبيل المثال، حوالي ٠,٤٥% أو حوالي ٣,٣%، من إجمالي كتلتها عند تسخينها من حوالي درجة الحرارة المحيطة إلى حوالي ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "أ" التي لها مخطط حراري DSC إلى حدٍ كبير كما هو مصور في الشكل ٥ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بدرجة حرارة بدء تساوي حوالي ٢٢٣ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "أ" التي لها مخطط بياني متساوي الحرارة DVS إلى حدٍ كبير كما هو مصور في الشكل ٦.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "أ" التي لها طيف 1H NMR إلى حدٍ كبير كما هو مصور في الشكل ٧.

في نموذج آخر كذلك، الصورة "أ" تكون نقية إلى حدٍ كبير. في نماذج معينة، إلى حدٍ كبير نقية الصورة "أ" تكون خالية إلى حدٍ كبير من الصور الصلبة الأخرى، على سبيل المثال، مادة صلبة غير متبلرة. في نماذج معينة، نقاء الصورة النقية إلى حدٍ كبير "أ" لا يقل عن حوالي ٩٥%، لا يقل عن حوالي ٩٦%، لا يقل عن حوالي ٩٧%، لا يقل عن حوالي ٩٨%، لا يقل عن حوالي ٩٨,٥%، لا يقل عن حوالي ٩٩%، لا يقل عن حوالي ٩٩,٥%، أو لا يقل عن حوالي ٩٩,٨%.

الصورة "ب"

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ب".

في أحد النماذج، الصورة "ب" هي صورة صلبة من المركب ١. في نموذج آخر، الصورة "ب" تكون متبلرة. في أحد النماذج، الصورة "ب" هي صورة مذابة من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "ب" هي صورة مذابة في أسيتون من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "ب" هي صورة شبه مذابة في أسيتون من المركب ١.

في نماذج معينة، الصورة "ب" يتم في الوثيقة الحالية توفير الذي تم الحصول عليه بواسطة تجارب الموازنة، تجارب التبخير وتجارب إعادة البلورة بعامل مضاد للإذابة (انظر الجدول ١، الجدول ٢ والجدول ٣). في نماذج معينة، تم الحصول على الصورة "ب" من أنظمة إذابة معينة بما في ذلك أسيتون، MEK، DCM، THF، THF/H2O (حوالي ١: ١)، وIPA مع هبتان كعامل مضاد للإذابة.

في نماذج معينة، صورة صلبة الواردة في الوثيقة الحالية، على سبيل المثال، الصورة "ب"، تكون متبلرة إلى حدٍ كبير، كما هو مشار إليه بواسطة، على سبيل المثال، قياسات حيود أشعة X بالمسحوق. في أحد النماذج، الصورة "ب" لها نمط حيود لأشعة X بالمسحوق إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ١٠. في أحد النماذج، الصورة "ب" تتمتع بواحدة أو أكثر من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٨٠، ١٠,٣٠، ١٢,٢٣، ١٤,٦٢، ١٦,٧٠، ١٧,٢٩، ١٨,٢٣، ١٨,٥٩، ١٩,٦١، ٢٠,١٩، ٢٠,٦٦، ٢٠,٩٤، ٢١,٧٤، ٢٣,٠٣، ٢٣,٨٤، ٢٤,٣٢، ٢٤. ٥٨، ٢٥,٨٨، ٢٦,٢٧، ٢٦,٨٦، ٢٧,٥٢، ٢٨,٣٥، ٢٨,٦٢، ٢٩,٦٣، ٣٠,٥٥، ٣٠,٨٧، ٣١,٤٤، ٣٢,١٢، ٣٣,٧١، ٣٣,٩٥، ٣٤,٩٦، ٣٥,٩٤، ٣٦,١٤، ٣٦,٥٦، ٣٧,٢٢ أو ٣٨,٧٦° ٢ سيتا كما هو مصور في الشكل ١٠. في نموذج محدد، الصورة "ب" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع أو ثماني من الذروات المميزة لحيود أشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٨٠، ١٠,٣٠، ١٤,٦٢، ١٧,٢٩، ١٨,٢٣، ٢٠,٦٦، ٢١,٧٤ أو ٣٠,٥٥° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "ب" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أو أربع من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٨٠، ١٧,٢٩، ١٨,٢٣ أو ٢١,٧٤° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "ب" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع، ثماني، تسع، عشر، إحدى عشر، اثنى عشر، ثلاثة عشر، أربعة عشر، خمسة عشر، ستة عشر، سبعة عشر، ثمانية عشر، تسعة

عشر، عشرون، إحدى وعشرون، اثنتان وعشرون، ثلاث وعشرون، أربع وعشرون، خمس وعشرون، ست وعشرون، سبع وعشرون، ثمان وعشرون، تسع وعشرون، ثلاثون، إحدى وثلاثون، اثنتان وثلاثون، ثلاث وثلاثون، أربع وثلاثون، خمس وثلاثون أو ست وثلاثون من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق كما هو موضح في الجدول ٩.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري TGA مناظر إلى حدٍ كبير للمخطط الحراري TGA التمثيلي كما هو مصور في الشكل ١١. في نماذج معينة، تظهر الصورة المتبلرة مخطط حراري TGA يشتمل على إجمالي فقد كتلة يساوي تقريبًا ٨,٥% من إجمالي كتلة العينة بين تقريبًا ٧٥ درجة مئوية وتقريبًا ١٧٥ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية. بالتالي، في نماذج معينة، تفقد الصورة المتبلرة حوالي ٨,٥% من إجمالي كتلتها عند تسخينها من حوالي درجة الحرارة المحيطة إلى حوالي ٣٠٠ درجة مئوية. في نماذج معينة، تحتوي الصورة المتبلرة على ٠,٥ مكافئات مولارية من المذيب في مركبات لاتكس بلورية تناظر تقريبًا ٠,٥ مول من أسيتون لكل مول من المركب ١. محتوى أسيتون النظري في شبه الذوابة في أسيتون من المركب ١ يساوي ٨,٣ % بالوزن، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. في نماذج معينة، الصورة المتبلرة هي شبه الذوابة في أسيتون من المركب ١.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ١٢ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بحد أقصى عند حوالي ١٤٧ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ١٢ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بدرجة حرارة بدء تساوي حوالي ٢٢٣ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ب" التي لها طيف 1H NMR إلى حدٍ كبير كما هو مصور في الشكل ١٣.

في نموذج آخر كذلك، تكون الصورة "ب" نقية إلى حدٍ كبير. في نماذج معينة، تكون الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ب" خالية إلى حدٍ كبير من الصور الصلبة الأخرى، على سبيل المثال، مادة

صلبة غير متبلرة. في نماذج معينة، نقاء الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ب" لا يقل عن حوالي ٩٥%، لا يقل عن حوالي ٩٦%، لا يقل عن حوالي ٩٧%، لا يقل عن حوالي ٩٨%، لا يقل عن حوالي ٩٨,٥%، لا يقل عن حوالي ٩٩%، لا يقل عن حوالي ٩٩,٥%، أو لا يقل عن حوالي ٩٩,٨%.

الصورة "ج"

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ج".

في أحد النماذج، الصورة "ج" هي صورة صلبة من المركب ١. في نموذج آخر، تكون الصورة "ج" متبلرة. في أحد النماذج، الصورة "ج" هي صورة مذابة من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "ج" هي صورة مذابة في إيثانول من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "ج" هي صورة شبه مذابة في إيثانول من المركب ١.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ج" التي تم الحصول عليها بواسطة تجارب الموازنة، تجارب التبخير، تجارب إعادة البلورة بالتبريد وتجارب إعادة البلورة بعامل مضاد للإذابة (انظر الجدول ١، الجدول ٢ والجدول ٣). في نماذج معينة، تم الحصول على الصورة "ج" من أنظمة إذابة معينة بما في ذلك ACN، ACN/H2O (حوالي ١: ١)، EtOH، EtOH/H2O (حوالي ١: ١)، IPA، MEK، EtOH مع MTBE كعامل مضاد للإذابة، EtOH مع هبتان كعامل مضاد للإذابة، EtOH مع ACN كعامل مضاد للإذابة وIPA مع هبتان كعامل مضاد للإذابة.

في نماذج معينة، تكون الصورة الصلبة الواردة في الوثيقة الحالية، على سبيل المثال، الصورة "ج"، متبلرة إلى حدٍ كبير، كما هو مشار إليه بواسطة، على سبيل المثال، قياسات حيود أشعة X بالمسحوق. في أحد النماذج، الصورة "ج" لها نمط حيود لأشعة X بالمسحوق إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ١٤. في أحد النماذج، تتمتع الصورة "ج" بواحدة أو أكثر من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٨٣، ١٠,٢١، ١٢,١٦، ١٤,٦٦، ١٥,٥٢، ١٦,٥٠، ١٧,٢٦، ١٧,٦١، ١٧,٩١، ١٨,١٨، ١٨,٦٥، ١٩,٦٧، ١٩,٩٩، ٢٠,٤٦، ٢١,٨٦، ٢٣,٣٢، ٢٣,٧٨، ٢٤,٤٤، ٢٥,٦٥، ٢٥,٨١، ٢٦,٢٨، ٢٦,٧٢، ٢٧,٤٦، ٢٨,٠٤، ٢٨,٣٠،

٢٨,٦٠، ٢٩,٥٦، ٣٠,٤٧، ٣٠,٧٠، ٣١,٢٩، ٣١,٧٧، ٣٢,١٦، ٣٢,٩٤، ٣٣,٥٥، ٣٤,٠٠، ٣٤,٨٥، ٣٥,١٤، ٣٥,٥٧، ٣٥,٩٠، ٣٦,٦٢، ٣٧,٧٦ أو ٣٨,٩٣° ٢ سيتا كما هو مصور في الشكل ١٤. في نموذج محدد، الصورة "ج" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع أو ثماني من الذروات المميزة لحيود أشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٨٣، ١٠,٢١، ١٢,١٦، ١٧,٢٦، ١٧,٦١، ١٨,١٨، ٢٠,٤٦ أو ٢١,٨٦° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "ج" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أو أربع من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٨٣، ١٠,٢١، ١٧,٢٦ أو ٢١,٨٦° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "ج" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع، ثماني، تسع، عشر، إحدى عشر، اثنى عشر، ثلاثة عشر، أربعة عشر، خمسة عشر، ستة عشر، سبعة عشر، ثمانية عشر، تسعة عشر، عشرون، إحدى وعشرون، اثنتان وعشرون، ثلاث وعشرون، أربع وعشرون، خمس وعشرون، ست وعشرون، سبع وعشرون، ثمان وعشرون، تسع وعشرون، ثلاثون، إحدى وثلاثون، اثنتان وثلاثون، ثلاث وثلاثون، أربع وثلاثون، خمس وثلاثون، ست وثلاثون، سبع وثلاثون، ثمان وثلاثون، تسع وثلاثون، أربعون، إحدى وأربعون أو اثنتان وأربعون من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق كما هو موضح في الجدول ١٠.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري TGA مناظر إلى حدٍ كبير للمخطط الحراري TGA التمثيلي كما هو مصور في الشكل ١٥. في نماذج معينة، تظهر الصورة المتبلرة مخطط حراري TGA يشتمل على إجمالي فقد كتلة يساوي تقريبًا ٧,٣% من إجمالي كتلة العينة بين تقريبًا ٧٥ درجة مئوية وتقريبًا ١٧٥ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية. بالتالي، في نماذج معينة، تفقد الصورة المتبلرة حوالي ٧,٣% من إجمالي كتلتها عند تسخينها من حوالي درجة الحرارة المحيطة إلى حوالي ٣٠٠ درجة مئوية. في نماذج معينة، تحتوي الصورة المتبلرة على ٠,٥ مكافئات مولارية من المذيب في مركبات لاتكس بلورية تناظر تقريبًا ٠,٥ مول من إيثانول لكل مول من المركب ١. محتوى الإيثانول النظري بشبه ذوابة في إيثانول من المركب ١ يساوي ٦,٧% بالوزن، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. في نماذج معينة، تكون الصورة المتبلرة شبه ذوابة في إيثانول من المركب ١.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ١٦ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بحد أقصى عند حوالي ١٤٣ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ١٦ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بدرجة حرارة بدء تساوي حوالي ٢٢٤ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ج" التي لها طيف 1H NMR إلى حدٍ كبير كما هو مصور في الشكل ١٧.

في نموذج آخر كذلك، تكون الصورة "ج" نقية إلى حدٍ كبير. في نماذج معينة، تكون الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ج" خالية إلى حدٍ كبير من الصور الصلبة الأخرى، على سبيل المثال، مادة صلبة غير متبلرة. في نماذج معينة، نقاء الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ج" لا يقل عن حوالي ٩٥%، لا يقل عن حوالي ٩٦%، لا يقل عن حوالي ٩٧%، لا يقل عن حوالي ٩٨%، لا يقل عن حوالي ٩٨,٥%، لا يقل عن حوالي ٩٩%، لا يقل عن حوالي ٩٩,٥%، أو لا يقل عن حوالي ٩٩,٨%.

الصورة "د"

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "د".

في أحد النماذج، الصورة "د" هي صورة صلبة من المركب ١. في نموذج آخر، تكون الصورة "د" متبلرة. في أحد النماذج، الصورة "د" هي صورة مذابة من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "د" هي صورة مذابة في ميثانول من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "د" هي صورة شبه مذابة في ميثانول من المركب ١.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "د" التي تم الحصول عليها بواسطة تجارب الموازنة، تجارب التبخير، تجارب إعادة البلورة بالتبريد وتجارب إعادة البلورة بعامل مضاد للإذابة (انظر الجدول ١، الجدول ٢ والجدول ٣). في نماذج معينة، تم الحصول على الصورة "د" من أنظمة إذابة معينة بما في ذلك MeOH وMeOH مع MTBE كعامل مضاد للإذابة.

في نماذج معينة، تكون الصورة الصلبة الواردة في الوثيقة الحالية، على سبيل المثال، الصورة "د"، متبلرة إلى حدٍ كبير، كما هو مشار إليه بواسطة، على سبيل المثال، قياسات حيود أشعة X بالمسحوق. في أحد النماذج، الصورة "د" لها نمط حيود لأشعة X بالمسحوق إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ١٨. في أحد النماذج، تتمتع الصورة "د" بواحدة أو أكثر من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ١٠,٣٧، ١٢,٨٥، ١٣,٤١، ١٥,٦٨، ١٦,٢٥، ١٧,٠٢، ١٧,٥٤، ١٧,٧٣، ١٨,٣٤، ١٩,٥٢، ١٩,٩٣، ٢٠,٧٨، ٢١,٠٩، ٢١,٥٤، ٢٢,٤٧، ٢٣,١١، ٢٣,٥٥، ٢٣,٩٢، ٢٤. ٥١، ٢٤,٩٩، ٢٥,٨١، ٢٦,٤٧، ٢٦,٨٨، ٢٧,٣٣، ٢٧,٨٣، ٢٨,١٩، ٢٨,٦٤، ٣٠,٠٨، ٣٠,٨٢، ٣١,٢٠، ٣١,٦٠، ٣٢,٠٢، ٣٢,٥٠، ٣٣,٥٨، ٣٤,٢٥، ٣٥,٣٩، ٣٥,٨٧، ٣٦,٥٥، ٣٦,٨١، ٣٧,٠٦، ٣٧,٧٧ أو ٣٨,٦٠° ٢ سيتا كما هو مصور في الشكل ١٨. في نموذج محدد، الصورة "د" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع أو ثماني من الذروات المميزة لحيود أشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ١٠,٣٧، ١٣,٤١، ١٧,٥٤، ١٧,٧٣، ١٩,٥٢، ٢١,٥٤، ٢٢,٤٧ أو ٢٣,٩٢° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "د" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أو أربع من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ١٠,٣٧، ١٣,٤١، ١٩,٥٢ أو ٢٢,٤٧° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "د" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع، ثماني، تسع، عشر، إحدى عشر، اثنى عشر، ثلاثة عشر، أربعة عشر، خمسة عشر، ستة عشر، سبعة عشر، ثمانية عشر، تسعة عشر، عشرون، إحدى وعشرون، اثنتان وعشرون، ثلاث وعشرون، أربع وعشرون، خمس وعشرون، ست وعشرون، سبع وعشرون، ثمان وعشرون، تسع وعشرون، ثلاثون، إحدى وثلاثون، اثنتان وثلاثون، ثلاث وثلاثون، أربع وثلاثون، خمس وثلاثون، ست وثلاثون، سبع وثلاثون، ثمان وثلاثون، تسع وثلاثون، أربعون، إحدى وأربعون، اثنتان وأربعون من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق كما هو موضح في الجدول ١١.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري TGA مناظر إلى حدٍ كبير للمخطط الحراري TGA التمثيلي كما هو مصور في الشكل ١٩. في نماذج معينة، تظهر الصورة المتبلرة مخطط حراري TGA يشتمل على إجمالي فقد كتلة يساوي تقريبًا ٤% من إجمالي كتلة العينة بين تقريبًا ١٠٠ درجة مئوية وتقريبًا ١٦٠ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية. بالتالي، في نماذج معينة، تفقد الصورة المتبلرة

حوالي ٤% من إجمالي كتلتها عند تسخينها من حوالي درجة الحرارة المحيطة إلى حوالي ٣٠٠ درجة مئوية. في نماذج معينة، تحتوي الصورة المتبلرة على ٠,٥ مكافئات مولارية من المذيب في مركبات لاتكس بلورية تناظر تقريبًا ٠,٥ مول من ميثانول لكل مول من المركب ١. محتوى ميثانول النظري بشبه ذوابة في ميثانول من المركب ١ يساوي ٤,٧% بالوزن، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. في نماذج معينة، تكون الصورة المتبلرة شبه ذوابة في ميثانول من المركب ١.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٢٠ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بحد أقصى عند حوالي ١٧٠ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٢٠ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بدرجة حرارة بدء تساوي حوالي ٢٢٣ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "د" التي لها طيف 1H NMR إلى حدٍ كبير كما هو مصور في الشكل ٢١.

في نموذج آخر كذلك، تكون الصورة "د" نقية إلى حدٍ كبير. في نماذج معينة، تكون الصورة النقية إلى حدٍ كبير "د" خالية إلى حدٍ كبير من الصور الصلبة الأخرى، على سبيل المثال، مادة صلبة غير متبلرة. في نماذج معينة، نقاء الصورة النقية إلى حدٍ كبير "د" لا يقل عن حوالي ٩٥%، لا يقل عن حوالي ٩٦%، لا يقل عن حوالي ٩٧%، لا يقل عن حوالي ٩٨%، لا يقل عن حوالي ٩٨,٥%، لا يقل عن حوالي ٩٩%، لا يقل عن حوالي ٩٩,٥%، أو لا يقل عن حوالي ٩٩,٨%.

الصورة "هـ"

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "هـ".

في أحد النماذج، الصورة "هـ" هي صورة صلبة من المركب ١. في نموذج آخر، تكون الصورة "هـ" متبلرة. في أحد النماذج، الصورة "هـ" هي صورة مذابة من المركب ١. في أحد النماذج،

الصورة "هـ" هي صورة مذابة في n- بيوتانول من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "هـ" هي صورة شبه مذابة في n- بيوتانول من المركب ١.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "هـ" التي تم الحصول عليها بواسطة تجارب الموازنة وتجارب التبخير (انظر الجدول ١ والجدول ٢). في نماذج معينة، تم الحصول على الصورة "هـ" من أنظمة إذابة معينة بما في ذلك n- بيوتانول.

في نماذج معينة، تكون الصورة الصلبة الواردة في الوثيقة الحالية، على سبيل المثال، الصورة "هـ"، متبلرة إلى حدٍ كبير، كما هو مشار إليه بواسطة، على سبيل المثال، قياسات حيود أشعة X بالمسحوق. في أحد النماذج، الصورة "هـ" لها نمط حيود لأشعة X بالمسحوق إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ٢٢. في أحد النماذج، الصورة "هـ" تتمتع بواحدة أو أكثر من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٨,٧٠، ٩,٩٢، ١٠,٣٦، ١١,٩٧، ١٤. ٥٠، ١٥,٥١، ١٦,٣٩، ١٧,٢٩، ١٨,٣٧، ١٩,٥٥، ٢٠,١٠، ٢١,٨١، ٢٣,٢١، ٢٣,٤٥، ٢٤,١٧، ٢٤,٦١، ٢٥,٤٤، ٢٥,٨٣، ٢٦,٢٣، ٢٦,٤٥، ٢٦,٦١، ٢٧,٦٤، ٢٨,٤٨، ٢٩,١٩، ٢٩,٩٧، ٣٠,٣٩، ٣٠,٨١، ٣١,٣٦، ٣١,٦٦، ٣٢,٦٢، ٣٣,٦٧، ٣٤,٧٥، ٣٥,٢٤، ٣٥,٩٦، ٣٦,٤٨، ٣٧,٢٠، ٣٧,٦٢، ٣٨,٩٣ أو ٣٩,٢٠ ° ٢ سيتا كما هو مصور في الشكل ٢٢. في نموذج محدد، الصورة "هـ" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع أو ثماني من الذروات المميزة لحيود أشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٩٢، ١٠,٣٦، ١١,٩٧، ١٤. ٥٠، ١٧,٢٩، ١٨,٣٧، ٢٠,١٠ أو ٢١,٨١° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "هـ" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أو أربع من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٩٢، ١٧,٢٩، ١٨,٣٧ أو ٢١,٨١° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "هـ" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع، ثماني، تسع، عشر، إحدى عشر، اثنى عشر، ثلاثة عشر، أربعة عشر، خمسة عشر، ستة عشر، سبعة عشر، ثمانية عشر، تسعة عشر، عشرون، إحدى وعشرون، اثنتان وعشرون، ثلاث وعشرون، أربع وعشرون، خمس وعشرون، ست وعشرون، سبع وعشرون، ثمان وعشرون، تسع وعشرون، ثلاثون، إحدى وثلاثون، اثنتان وثلاثون، ثلاث وثلاثون، أربع وثلاثون، خمس وثلاثون، ست وثلاثون، سبع وثلاثون، ثمان وثلاثون أو تسع وثلاثون من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق كما هو موضح في الجدول ١٢.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري TGA مناظر إلى حدٍ كبير للمخطط الحراري TGA التمثيلي كما هو مصور في الشكل ٢٣. في نماذج معينة، تظهر الصورة المتبلرة مخطط حراري TGA يشتمل على إجمالي فقد كتلة يساوي تقريبًا ١٠,٣% من إجمالي كتلة العينة بين تقريبًا ٧٥ درجة مئوية وتقريبًا ١٧٥ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية. بالتالي، في نماذج معينة، تفقد الصورة المتبلرة حوالي ١٠,٣% من إجمالي كتلتها عند تسخينها من حوالي درجة الحرارة المحيطة إلى حوالي ٣٠٠ درجة مئوية. في نماذج معينة، تحتوي الصورة المتبلرة على ٠,٥ مكافئات مولارية من المذيب في مركبات لاتكس بلورية تناظر تقريبًا ٠,٥ مول من n- بيوتانول لكل مول من المركب ١. محتوى n- بيوتانول النظري بشبه ذوابة في n- بيوتانول من المركب ١ يساوي ١٠,٣% بالوزن، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. في نماذج معينة، تكون الصورة المتبلرة شبه ذوابة في n- بيوتانول من المركب ١.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٢٤ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بحد أقصى عند حوالي ١٢٤ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراريDSC كما هو مصور في الشكل ٢٤ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بدرجة حرارة بدء تساوي حوالي ٢٢٤ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "هـ" التي لها طيف 1H NMR إلى حدٍ كبير كما هو مصور في الشكل ٢٥.

في نموذج آخر كذلك، تكون الصورة "هـ" نقية إلى حدٍ كبير. في نماذج معينة، تكون الصورة النقية إلى حدٍ كبير "هـ" خالية إلى حدٍ كبير من الصور الصلبة الأخرى، على سبيل المثال، مادة صلبة غير متبلرة. في نماذج معينة، نقاء الصورة النقية إلى حدٍ كبير "هـ" لا يقل عن حوالي ٩٥%، لا يقل عن حوالي ٩٦%، لا يقل عن حوالي ٩٧%، لا يقل عن حوالي ٩٨%، لا يقل عن حوالي ٩٨,٥%، لا يقل عن حوالي ٩٩%، لا يقل عن حوالي ٩٩,٥%، أو لا يقل عن حوالي ٩٩,٨%.

الصورة "و"

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "و".

في أحد النماذج، الصورة "و" هي صورة صلبة من المركب ١. في نموذج آخر، تكون الصورة "و" متبلرة. في أحد النماذج، الصورة "و" هي صورة مذابة من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "و" هي صورة مذابة في تولوين من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "و" هي صورة مذابة في تولوين بتركيز ٠,٣ مولار من المركب ١.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "و" التي تم الحصول عليها بواسطة تجارب الموازنة (انظر الجدول ١). في نماذج معينة، تم الحصول على الصورة "و" من أنظمة إذابة معينة بما في ذلك تولوين.

في نماذج معينة، الصورة الصلبة الواردة في الوثيقة الحالية، على سبيل المثال، تكون الصورة "و"، متبلرة إلى حدٍ كبير، كما هو مشار إليه بواسطة، على سبيل المثال، قياسات حيود أشعة X بالمسحوق. في أحد النماذج، الصورة "و" لها نمط حيود لأشعة X بالمسحوق إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ٢٦. في أحد النماذج، الصورة "و" تتمتع بواحدة أو أكثر من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٨,٠٧، ٩,٢١، ١٠,٥٨، ١٠,٨٨، ١٢,٠٦، ١٤. ٥٦، ١٤,٨٧، ١٦,٢٨، ١٧,٤٥، ١٧,٧٩، ١٨,٥٣، ١٩,٦٥، ٢٠,٠٥، ٢٠,٨٥، ٢١,١٠، ٢٣,٧٢، ٢٤,٤١، ٢٥,١١، ٢٥,٩٨، ٢٦,٦١، ٢٧,٩٤، ٢٩,٢٥، ٣٠,٤٠، ٣٢,٠٠، ٣٤,٠٦، ٣٥,٧٢، ٣٦,٥٨ أو ٣٧,٥٩° ٢ سيتا كما هو مصور في الشكل ٢٦. في نموذج محدد، الصورة "و" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع أو ثماني من الذروات المميزة لحيود أشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٨,٠٧، ٩,٢١، ١٢,٠٦، ١٧,٤٥، ١٧,٧٩، ١٨,٥٣، ٢٠,٨٥ أو ٢١,١٠° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "و" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أو أربع من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ١٧,٤٥، ١٨,٥٣، ٢٠,٨٥ أو ٢١,١٠° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "و" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع، ثماني، تسع، عشر، إحدى عشر، اثنى عشر، ثلاثة عشر، أربعة عشر، خمسة عشر، ستة عشر، سبعة عشر، ثمانية عشر، تسعة عشر، عشرون، إحدى وعشرون، اثنتان وعشرون، ثلاث وعشرون، أربع وعشرون،

خمس وعشرون، ست وعشرون، سبع وعشرون أو ثمان وعشرون من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق كما هو موضح في الجدول ١٣.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري TGA مناظر إلى حدٍ كبير للمخطط الحراري TGA التمثيلي كما هو مصور في الشكل ٢٧. في نماذج معينة، تظهر الصورة المتبلرة مخطط حراري TGA يشتمل على إجمالي فقد كتلة يساوي تقريبًا ٦,٩% من إجمالي كتلة العينة بين تقريبًا ٧٥ درجة مئوية وتقريبًا ١٧٥ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية. بالتالي، في نماذج معينة، تفقد الصورة المتبلرة حوالي ٦,٩% من إجمالي كتلتها عند تسخينها من حوالي درجة الحرارة المحيطة إلى حوالي ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٢٨ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بحد أقصى عند حوالي ١١٣ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٢٨ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بدرجة حرارة بدء تساوي حوالي ٢٢٣ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "و" التي لها طيف 1H NMR إلى حدٍ كبير كما هو مصور في الشكل ٢٩. في أحد النماذج، طيف 1H NMR للصورة "و" يوضح الصورة "و" التي تحتوي على حوالي ٠,٣ مكافئات مولارية من تولوين. في نماذج معينة، الصورة "و" هي مكافئات بتركيز ٠,٣ مولار من ذوابة من تولوين من المركب ١.

في نموذج آخر كذلك، تكون الصورة "و" نقية إلى حدٍ كبير. في نماذج معينة، تكون الصورة النقية إلى حدٍ كبير "و" خالية إلى حدٍ كبير من الصور الصلبة الأخرى، على سبيل المثال، مادة صلبة غير متبلرة. في نماذج معينة، نقاء الصورة النقية إلى حدٍ كبير "و" لا يقل عن حوالي ٩٥%، لا يقل عن حوالي ٩٦%، لا يقل عن حوالي ٩٧%، لا يقل عن حوالي ٩٨%، لا يقل عن حوالي ٩٨,٥%، لا يقل عن حوالي ٩٩%، لا يقل عن حوالي ٩٩,٥%، أو لا يقل عن حوالي ٩٩,٨%.

الصورة G

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ز".

في أحد النماذج، الصورة "ز" هي صورة صلبة من المركب ١. في نموذج آخر، تكون الصورة "ز" متبلرة. في أحد النماذج، الصورة "ز" هي صورة مذابة من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "ز" هي صورة مذابة في EtOAc من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "ز" هي صورة شبه مذابة في EtOAc من المركب ١.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ز" التي تم الحصول عليها بواسطة تجارب الموازنة، تجارب التبخير وتجارب إعادة البلورة بعامل مضاد للإذابة (انظر الجدول ١، الجدول ٢ والجدول ٣). في نماذج معينة، الصورة "ز" تم الحصول على من أنظمة إذابة معينة بما في ذلك EtOAc.

في نماذج معينة، تكون الصورة الصلبة الواردة في الوثيقة الحالية، على سبيل المثال، الصورة "ز"، متبلرة إلى حدٍ كبير، كما هو مشار إليه بواسطة، على سبيل المثال، قياسات حيود أشعة X بالمسحوق. في أحد النماذج، الصورة "ز" لها نمط حيود لأشعة X بالمسحوق إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ٣٠. في أحد النماذج، الصورة "ز" تتمتع بواحدة أو أكثر من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٨,٦٣، ٩,٥١، ١٠,٣٤، ١٢,١٤، ١٤,٤٣، ١٦,٤٤، ١٦,٩٤، ١٧,٣٣، ١٧,٩٠، ١٨,٥٨، ١٩,١٠، ٢٠,٠٩، ٢٠,٤١، ٢٠,٨٠، ٢١,٢٨، ٢٢,٦٦، ٢٣,٦٢، ٢٤,٣٣، ٢٥,٥٥، ٢٥,٦٥، ٢٦,٤٢، ٢٦,٨٩، ٢٧,٠٠، ٢٧,٧٨، ٢٨,٨٣، ٢٩,٨٦، ٣١,٢٢، ٣١,٧٧، ٣٢,٦٧، ٣٣,٩٠، ٣٤,٢٨، ٣٥,٠٤، ٣٥,٤٤، ٣٦,٢٤، ٣٦,٥٧، ٣٧,٥٩، ٣٨,٠٠ أو ٣٨,٧٦° ٢ سيتا كما هو مصور في الشكل ٣٠. في نموذج محدد، الصورة "ز" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع أو ثماني من الذروات المميزة لحيود أشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٥١، ١٠,٣٤، ١٦,٩٤، ١٧,٣٣، ١٧,٩٠، ٢١,٢٨، ٢٨,٨٣ أو ٣١,٢٢° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "ز" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أو أربع من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٥١، ١٠,٣٤، ١٧,٩٠ أو ٢١,٢٨° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "ز" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع، ثماني، تسع، عشر،

إحدى عشر، اثنى عشر، ثلاثة عشر، أربعة عشر، خمسة عشر، ستة عشر، سبعة عشر، ثمانية عشر، تسعة عشر، عشرون، إحدى وعشرون، اثنتان وعشرون، ثلاث وعشرون، أربع وعشرون، خمس وعشرون، ست وعشرون، سبع وعشرون، ثمان وعشرون، تسع وعشرون، ثلاثون، إحدى وثلاثون، اثنتان وثلاثون، ثلاث وثلاثون، أربع وثلاثون، خمس وثلاثون، ست وثلاثون، سبع وثلاثون أو ثمان وثلاثون من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق كما هو موضح في الجدول ١٤.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري TGA مناظر إلى حدٍ كبير للمخطط الحراري TGA التمثيلي كما هو مصور في الشكل ٣١. في نماذج معينة، تظهر الصورة المتبلرة مخطط حراري TGA يشتمل على إجمالي فقد كتلة يساوي تقريبًا ١١,٩% من إجمالي كتلة العينة بين تقريبًا ٧٥ درجة مئوية وتقريبًا ١٧٥ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية. بالتالي، في نماذج معينة، تفقد الصورة المتبلرة حوالي ١١,٩% من إجمالي كتلتها عند تسخينها من حوالي درجة الحرارة المحيطة إلى حوالي ٣٠٠ درجة مئوية. في نماذج معينة، تحتوي الصورة المتبلرة على ٠,٥ مكافئات مولارية من المذيب في مركبات لاتكس بلورية تناظر تقريبًا ٠,٥ مول من EtOAc لكل مول من المركب ١. محتوى EtOAc النظري بشبه ذوابة في EtOAc من المركب ١ يساوي ١٢,١% بالوزن، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. في نماذج معينة، تكون الصورة المتبلرة شبه ذوابة في EtOAc من المركب ١.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٣٢ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بحد أقصى عند حوالي ١١٦ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٣٢يشتمل على حدث ثابت الحرارة بدرجة حرارة بدء تساوي حوالي ٢٢٣ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ز" التي لها طيف 1H NMR إلى حدٍ كبير كما هو مصور في الشكل ٣٣. في أحد النماذج، طيف 1H NMR للصورة "ز" يوضح الصورة "ز" التي تحتوي على حوالي ٠,٥ مكافئات مولارية من EtOAc. في نماذج معينة، الصورة "ز" هي شبه ذوابة في EtOAc من المركب ١.

في نموذج آخر كذلك، الصورة "ز" تكون نقية إلى حدٍ كبير. في نماذج معينة، الصورة النقية إلى حدٍ كبير G تكون خالية إلى حدٍ كبير من الصور الصلبة الأخرى، على سبيل المثال، مادة صلبة غير متبلرة. في نماذج معينة، نقاء الصورة النقية إلى حدٍ كبير G لا يقل عن حوالي ٩٥%، لا يقل عن حوالي ٩٦%، لا يقل عن حوالي ٩٧%، لا يقل عن حوالي ٩٨%، لا يقل عن حوالي ٩٨,٥%، لا يقل عن حوالي ٩٩%، لا يقل عن حوالي ٩٩,٥%، أو لا يقل عن حوالي ٩٩,٨%.

الصورة "ح"

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ح".

في أحد النماذج، الصورة "ح" هي صورة صلبة من المركب ١. في نموذج آخر، تكون الصورة "ح" متبلرة. في أحد النماذج، الصورة "ح" هي صورة مذابة من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "ح" هي صورة مذابة في DMSO من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "ح" هي صورة شبه مذابة في DMSO من المركب ١.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ح" التي تم الحصول عليها بواسطة تجارب الموازنة، تجارب التبخير، تجارب إعادة البلورة بالتبريد وتجارب إعادة البلورة بعامل مضاد للإذابة. في نماذج معينة، تم الحصول على الصورة "ح" من أنظمة إذابة معينة بما في ذلك DMSO.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتحضير الصورة "ح" تشتمل على الخطوات ١) خلط ٢- كلورو -٤-((R١،R٣،R٤)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل أمينو) بيريميدين -٥- كاربوكساميد مع T- بيوتيل أمين وDMSO؛ ٢) التسخين إلى درجة حرارة (على سبيل المثال، من بين حوالي ٥٥ إلى حوالي ٨٠ درجة مئوية، مثل حوالي ٦٨ درجة مئوية) لفترة من الزمن (على سبيل المثال، من حوالي ٤٠ ساعة إلى حوالي ٨٠ ساعة، مثل حوالي ٦٠ ساعة)؛ ٣) التبريد إلى درجة الحرارة المحيطة؛ ٤) إضافة ماء؛ و٥) تجميع المواد الصلبة واختياريًا

التجفيف. في أحد النماذج، تتراوح درجة الحرارة من بين حوالي ٥٥ إلى حوالي ٨٠ درجة مئوية، مثل حوالي ٦٨ درجة مئوية. في أحد النماذج، تتراوح الفترة الزمنية من حوالي ٤٠ ساعة إلى حوالي ٨٠ ساعة، مثل حوالي ٦٠ ساعة. في نموذج آخر، تمت إضافة ماء على مدار من حوالي ساعة إلى حوالي ٤ ساعات، مثل حوالي ٢ ساعة.

في نماذج معينة، تكون الصورة الصلبة الواردة في الوثيقة الحالية، على سبيل المثال، الصورة "ح"، متبلرة إلى حدٍ كبير، كما هو مشار إليه بواسطة، على سبيل المثال، قياسات حيود أشعة X بالمسحوق. في أحد النماذج، الصورة "ح" لها نمط حيود لأشعة X بالمسحوق إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ٣٤. في أحد النماذج، الصورة "ح" تتمتع بواحدة أو أكثر من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٨,٦٩، ٩,٧٤، ١٠,٢٣، ١٢,١٧، ١٤,٦٤، ١٥,٣٨، ١٦,٣٣، ١٧,٢٢، ١٨,٠٤، ١٨,٥٥، ٢٠,١٠، ٢٠,٦٢، ٢١,٧٦، ٢٣,١٠، ٢٤,١٨، ٢٥,٦٥، ٢٦,١٨، ٢٦,٧٨، ٢٧,٢٧، ٢٧,٨٣، ٢٨,٤٣، ٢٩,٥٠، ٣٠,٠٠، ٣٠,٥٤، ٣١,٠٣، ٣٢,٠٧، ٣٢,٦٥، ٣٣,٤١، ٣٣,٧٤، ٣٤,٨٦، ٣٥,٢٥، ٣٥,٧٧، ٣٦,٢٢، ٣٦,٦٢، ٣٧,٠٨، ٣٧,٥٩ أو ٣٨,٧٨° ٢ سيتا كما هو مصور في الشكل ٣٤. في نموذج محدد، الصورة "ح" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع أو ثماني من الذروات المميزة لحيود أشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٧٤، ١٠,٢٣، ١٤,٦٤، ١٧,٢٢، ١٨,٠٤، ١٨,٥٥، ٢١,٧٦ أو ٢٤,١٨° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "ح" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أو أربع من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٩,٧٤، ١٧,٢٢، ١٨,٠٤ أو ٢١,٧٦° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "ح" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع، ثماني، تسع، عشر، إحدى عشر، اثنى عشر، ثلاثة عشر، أربعة عشر، خمسة عشر، ستة عشر، سبعة عشر، ثمانية عشر، تسعة عشر، عشرون، إحدى وعشرون، اثنتان وعشرون، ثلاث وعشرون، أربع وعشرون، خمس وعشرون، ست وعشرون، سبع وعشرون، ثمان وعشرون، تسع وعشرون، ثلاثون، إحدى وثلاثون، اثنتان وثلاثون، ثلاث وثلاثون، أربع وثلاثون، خمس وثلاثون، ست وثلاثون أو سبع وثلاثون من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق كما هو موضح في الجدول ١٥.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري TGA مناظر إلى حدٍ كبير للمخطط الحراري TGA التمثيلي كما هو مصور في الشكل ٣٥. في نماذج

معينة، تظهر الصورة المتبلرة مخطط حراري TGA يشتمل على إجمالي فقد كتلة يساوي تقريبًا ١١,٢% من إجمالي كتلة العينة بين تقريبًا ٧٥ درجة مئوية وتقريبًا ١٧٥ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية. بالتالي، في نماذج معينة، تفقد الصورة المتبلرة حوالي ١١,٢% من إجمالي كتلتها عند تسخينها من حوالي درجة الحرارة المحيطة إلى حوالي ٣٠٠ درجة مئوية. في نماذج معينة، تحتوي الصورة المتبلرة على ٠,٥ مكافئات مولارية من المذيب في مركبات لاتكس بلورية تناظر تقريبًا ٠,٥ مول من DMSO لكل مول من المركب ١. محتوى DMSO النظري بشبه ذوابة في DMSO من المركب ١ يساوي ١٠,٨% بالوزن، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. في نماذج معينة، تكون الصورة المتبلرة شبه ذوابة في DMSO من المركب ١.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٣٦ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بحد أقصى عند حوالي ١٦٠ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٣٦ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بدرجة حرارة بدء تساوي حوالي ٢٢٢ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في نموذج آخر كذلك، تكون الصورة "ح" نقية إلى حدٍ كبير. في نماذج معينة، تكون الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ح" خالية إلى حدٍ كبير من الصور الصلبة الأخرى، على سبيل المثال، مادة صلبة غير متبلرة. في نماذج معينة، نقاء الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ح" لا يقل عن حوالي ٩٥%، لا يقل عن حوالي ٩٦%، لا يقل عن حوالي ٩٧%، لا يقل عن حوالي ٩٨%، لا يقل عن حوالي ٩٨,٥%، لا يقل عن حوالي ٩٩%، لا يقل عن حوالي ٩٩,٥%، أو لا يقل عن حوالي ٩٩,٨%.

الصورة "ط"

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ط".

في أحد النماذج، الصورة "ط" هي صورة صلبة من المركب ١. في نموذج آخر، تكون الصورة "ط" متبلرة. في أحد النماذج، الصورة "ط" هي صورة مذابة من المركب ١. في أحد النماذج،

الصورة "ط" هي صورة مذابة في سلفولان من المركب ١. في أحد النماذج، الصورة "ط" هي صورة مذابة في ٠,٧٥ مولار من سلفولان من المركب ١.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير الصورة "ط" التي تم الحصول عليها بواسطة تجارب إعادة البلورة بالتبريد وتجارب إعادة البلورة بعامل مضاد للإذابة. في نماذج معينة، تم الحصول على الصورة "ط" من أنظمة إذابة معينة بما في ذلك سلفولان وماء. في نماذج معينة، تم الحصول على الصورة "ط" من مذيب خليط من سلفولان وماء (على سبيل المثال، حوالي ١: ١).

في نماذج معينة، تكون الصورة الصلبة الواردة في الوثيقة الحالية، على سبيل المثال، الصورة "ط"، متبلرة إلى حدٍ كبير، كما هو مشار إليه بواسطة، على سبيل المثال، قياسات حيود أشعة X بالمسحوق. في أحد النماذج، الصورة "ط" لها نمط حيود لأشعة X بالمسحوق إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ٣٨. في أحد النماذج، الصورة "ط" تتمتع بواحدة أو أكثر من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٧,٩٤، ١٠,٥٠، ١٠,٨٠، ١١,٨٦، ١٣,٥٤، ١٣,٩٢، ١٤,٧٩، ١٦,٠٠، ١٧,٢٦، ١٨,٢٧، ١٨,٨٢، ١٩,٤٨، ١٩,٧٨، ٢٠,٦٥، ٢١,٣١، ٢١,٧٨، ٢٢,٨٣، ٢٣,٥٣، ٢٤,١٢، ٢٤,٧٥، ٢٥,٦٦، ٢٦,٢٩، ٢٧,٧١، ٢٨,١٨، ٢٨,٧٣، ٢٩,١٧، ٣٠,٠١، ٣٠,٥٢، ٣١,١٨، ٣١,٦٠، ٣١,٨٥، ٣٢,٣٦، ٣٢,٩٣، ٣٣,٥٩، ٣٤,٢٠، ٣٤,٧٦، ٣٥,٤٢، ٣٦,٥٦ أو ٣٧,٦٧° ٢ سيتا كما هو مصور في الشكل ٣٨. في نموذج محدد، الصورة "ط" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع أو ثماني من الذروات المميزة لحيود أشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٧,٩٤، ١٠,٥٠، ١١,٨٦، ١٦,٠٠، ١٧,٢٦، ١٨,٢٧، ٢٠,٦٥ أو ٢٤,١٢° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "ط" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أو أربع من من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق عند تقريبًا ٧,٩٤، ١٦,٠٠، ١٨,٢٧ أو ٢٠,٦٥° ٢ سيتا. في نموذج آخر، الصورة "ط" لها واحدة، اثنتان، ثلاث، أربع، خمس، ست، سبع، ثماني، تسع، عشر، إحدى عشر، اثنى عشر، ثلاثة عشر، أربعة عشر، خمسة عشر، ستة عشر، سبعة عشر، ثمانية عشر، تسعة عشر، عشرون، إحدى وعشرون، اثنتان وعشرون، ثلاث وعشرون، أربع وعشرون، خمس وعشرون، ست وعشرون، سبع وعشرون، ثمان وعشرون، تسع وعشرون، ثلاثون، إحدى وثلاثون، اثنتان وثلاثون، ثلاث وثلاثون، أربع وثلاثون، خمس وثلاثون، ست وثلاثون، سبع

وثلاثون، ثمان وثلاثون أو تسع وثلاثون من ذروات الحيود المميزة لأشعة X بالمسحوق كما هو موضح في الجدول ١٦.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٣٩ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بحد أقصى عند حوالي ١١٨ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير صورة متبلرة من المركب ١ لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٣٩ يشتمل على حدث ثابت الحرارة بدرجة حرارة بدء تساوي حوالي ٢١٣ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في نموذج آخر كذلك، تكون الصورة "ط" نقية إلى حدٍ كبير. في نماذج معينة، تكون الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ط" خالية إلى حدٍ كبير من الصور الصلبة الأخرى، على سبيل المثال، مادة صلبة غير متبلرة. في نماذج معينة، نقاء الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ط" لا يقل عن حوالي ٩٥%، لا يقل عن حوالي ٩٦%، لا يقل عن حوالي ٩٧%، لا يقل عن حوالي ٩٨%، لا يقل عن حوالي ٩٨,٥%، لا يقل عن حوالي ٩٩%، لا يقل عن حوالي ٩٩,٥%، أو لا يقل عن حوالي ٩٩,٨%.

مادة صلبة غير متبلرة

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير مادة صلبة غير متبلرة من المركب ١.

في نماذج معينة، يتم في الوثيقة الحالية توفير مادة صلبة غير متبلرة تم الحصول عليها بواسطة المعالجة بالتسخين للصورة "أ". في نماذج معينة، تشتمل عملية معالجة بالتسخين على: (١) موازنة درجة حرارة الصورة "أ" عند درجة حرارة معينة (على سبيل المثال، حوالي ٢٥ درجة مئوية)؛ (٢) التسخين إلى درجة حرارة أولى (على سبيل المثال، حوالي ٢٣٥ درجة مئوية) عند سرعة أولى (على سبيل المثال، حوالي ١٠ درجة مئوية في الدقيقة)؛ (٣) الاحتجاز بشكل متساوي الحرارة لفترة أولى من الزمن (على سبيل المثال، حوالي دقيقتان)؛ (٤) التبريد إلى درجة حرارة ثانية (على سبيل المثال، حوالي -١٠ درجة مئوية) عند سرعة ثانية (على سبيل المثال، حوالي ٣٠ درجة مئوية في الدقيقة)؛ (٥) موازنة درجة الحرارة عند سرعة ثالثة (على سبيل المثال، حوالي ٠,٦٤ درجة مئوية كل ٤٠ ثانية)؛ (٦) الاحتجاز بشكل متساوي الحرارة لفترة ثانية من الزمن (على سبيل المثال،

حوالي ٥ دقائق)؛ (٧) التسخين إلى درجة حرارة ثالثة (على سبيل المثال، حوالي ٢١٣ درجة مئوية) عند سرعة رابعة (على سبيل المثال، حوالي ٣ درجة مئوية في الدقيقة)؛ و(٨) تجميع المادة الصلبة الناتجة.

في أحد النماذج، المادة الصلبة غير المتبلرة لها طيف حيود أشعة X بالمسحوق إلى حدٍ كبير كما هو موضح في الشكل ٤١.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير مادة صلبة غير متبلرة من المركب ١ التي لها مخطط حراري DSC كما هو مصور في الشكل ٤٢ تشتمل على درجة حرارة تحول زجاج تساوي ١٠٦,٦ درجة مئوية عند تسخينها من تقريبًا ٢٥ درجة مئوية إلى تقريبًا ٣٠٠ درجة مئوية.

في نموذج آخر كذلك، تكون المادة الصلبة غير المتبلرة من المركب ١ نقية إلى حدٍ كبير. في نماذج معينة، تكون المادة الصلبة غير المتبلرة من المركب ١ النقية إلى حدٍ كبير خالية إلى حدٍ كبير من الصور الصلبة الأخرى، على سبيل المثال، الصورة "أ"، الصورة "ب"، الصورة "ج"، الصورة "د"، الصورة "هـ"، الصورة "و"، الصورة "ز"، الصورة "ح"، والصورة "ط". في نماذج معينة، نقاء إلى حدٍ كبير نقية مادة صلبة غير متبلرة لا يقل عن حوالي ٩٥%، لا يقل عن حوالي ٩٦%، لا يقل عن حوالي ٩٧%، لا يقل عن حوالي ٩٨%، لا يقل عن حوالي ٩٨,٥%، لا يقل عن حوالي ٩٩%، لا يقل عن حوالي ٩٩,٥%، أو لا يقل عن حوالي ٩٩,٨%.

طرق الاستخدام

تستخدم الصور الصلبة من المركب ١ كمستحضرات صيدلانية لعلاج، الوقاية من أو تحسين حالات مرضية في حيوانات أو بشر. علاوة على ذلك، تكون الصور الصلبة من المركب ١ نشطة ضد إنزيمات كيناز للبروتين، على وجه التحديد JNK1 و/ أو JNK2. وفقًا لذلك، يتم في الوثيقة الحالية توفير استخدامات عديدة للصور الصلبة من المركب ١، بما في ذلك علاج أو الوقاية من تلك الأمراض الموضحة أدناه. تشتمل الطرق الواردة في الوثيقة الحالية على إعطاء كمية فعالة من واحدة أو أكثر من الصور (الصورة) الصلبة من المركب ١ إلى خاضع في حاجة لذلك.

في أحد الجوانب يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لتثبيط كيناز في خلية تعبر عن كيناز المذكور، تشتمل على ملامسة الخلية المذكورة مع كمية فعالة من الصورة الصلبة من المركب ١. في أحد

النماذج كيناز هو JNK1، JNK2، أو طفرات أو صور إسوية مما سبق، أو توليفة مما سبق. على سبيل المثال، الصورة الصلبة من المركب "أ" هي الصورة "أ"، الصورة "ب"، الصورة "ج"، الصورة "د"، الصورة "هـ"، الصورة "و"، الصورة "ز"، الصورة "ح"، الصورة "ط"، مادة صلبة غير متبلرة أو خليط مما سبق. في جانب آخر يتم في الوثيقة الحالية توفير صور صلبة من المركب ١ للاستخدام في طرق تثبيط كيناز kinase هذه في خلية تعبر عن كيناز المذكور.

في جانب آخر يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لعلاج أو الوقاية من واحد أو أكثر من الاضطرابات المختارة من تليف رئوي خلالي، تصلب جهازي، تصلب الجلد، اعتلال الكلى المزمن الناجم عن طعم خيفي، رفض عضو مزروع يسببه جسم مضاد، أو الذئبة، تشتمل على إعطاء إلى خاضع في حاجة لذلك كمية فعالة من الصورة الصلبة من المركب ١. في بعض هذه النماذج، الذئبة هي ذئبة حمامية lupus erythematosus (مثل ذئبة حمامية قرصية discoid lupus erythematosus ، أو ذئبة حمامية جلدية cutaneous lupus erythematosus) أو ذئبة جهازية systemic lupus. في جانب آخر يتم في الوثيقة الحالية توفير صور صلبة من المركب ١ للاستخدام في هذه الطرق لعلاج أو الوقاية من واحد أو أكثر من الاضطرابات المختارة من تليف رئوي خلالي، تصلب جهازي، تصلب الجلد، اعتلال الكلى المزمن الناجم عن طعم خيفي، رفض عضو مزروع يسببه جسم مضاد، أو الذئبة.

في جانب آخر يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لعلاج أو الوقاية من اضطرابات الكبد التليفية، مثل تليف الكبد غير المرتبط بالكحول، تنكس دهني (أي الكبد الدهني)، تشمع الكبد، التهاب الأوعية الصفراوية الأولي، تشمع الكبد الصفراوي الأولي، التهاب الكبد، سرطانة الخلايا الكبدية، وتليف الكبد المتزامن مع تعاقر الكحول المزمن أو المتكرر (التهاب الكبد المرتبط بتعاقر الكحول)، مع العدوى (على سبيل المثال، العدوى الفيروسية مثل HCV)، مع زراعة الكبد، أو مع إصابة الكبد المستحثة بعقار (على سبيل المثال، التسمم بأسيتامينوفين ر)، تشتمل على إعطاء إلى خاضع في حاجة لذلك كمية فعالة من الصورة الصلبة من المركب ١. في بعض هذه الجوانب، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لعلاج أو الوقاية من داء السكري أو متلازمة الأيض مما يؤدي إلى اضطرابات الكبد التليفية، مثل تليف الكبد غير المرتبط بالكحول، تنكس دهني (أي الكبد الدهني)، تشمع الكبد، التهاب الأوعية الصفراوية الأولي، تشمع الكبد الصفراوي الأولي، والتهاب الكبد،

تشتمل على إعطاء إلى خاضع في حاجة لذلك كمية فعالة من الصورة الصلبة من المركب ١. في جانب آخر يتم في الوثيقة الحالية توفير صور صلبة من المركب ١ للاستخدام في هذه الطرق.

في جانب آخر يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لعلاج أو الوقاية من حالات مرضية يمكن علاجها أو يمكن الوقاية منها بواسطة تثبيط JNK1 و/ أو JNK2، تشتمل الطريقة على إعطاء إلى خاضع في حاجة لذلك كمية فعالة من الصورة الصلبة من المركب ١. تتضمن أمثلة هذه الحالات المرضية التهاب المفاصل الروماتيدي rheumatoid arthritis ؛ التهاب الفقار الروماتيدي rheumatoid spondylitis ؛ التهاب المفاصل العظمي osteoarthritis ؛ الربو asthma ، التهاب الشعب الهوائية bronchitis. التهاب الأنف التحسسي allergic rhinitis ؛ مرض الانسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease. التليف الكيسي cystic fibrosis ؛ مرض التهاب الأمعاء inflammatory bowel disease ؛ متلازمة القولون العصبي irritable bowel syndrome ؛ التهاب القولون المخاطي mucous colitis. التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis ؛ مرض كرون Crohn's disease ؛ مرض هنتنغتون Huntington's disease ؛ التهاب الكبد الفيروسي hepatitis ؛ التهاب البنكرياس pancreatitis. التهاب الكلية nephritis ؛ التصلب المتعدد multiple sclerosis. الذئبة الحمامية lupus erythematosus ؛ داء السكري diabetes من النوع الثاني؛ السمنة المفرطة obesity ؛ تصلب الشرايين atherosclerosis ؛ عودة التضيق بعد رأب الأوعية restenosis following angioplasty ، تضخم البطين الأيسر left ventricular hypertrophy احتشاء عضلة القلب myocardial infarction ، السكتة الدماغية stroke ؛ الأضرار الدماغية بالقلب heart والرئة lung والأمعاء gut والكلى kidney والكبد liver والبنكرياس pancreas والطحال spleen والمخ brain ؛ رفض زرع الأعضاء الحاد أو المزمن acute or chronic organ transplant rejection ؛ الحفاظ على العضو للزرع ؛ تعطل عمل عضو الجسم أو فقد أحد الأطراف (على سبيل المثال، بما في ذلك، لكن لا تقتصر على، الناتجة من الإصابة بنقص التروية ischemia-reperfusion injury ، والصدمات النفسية trauma ، والإصابة الجسدية الجسيمة، حادث سيارة، وإصابة نتيجة لتحطم المركبة أو فشل زراعة العضو)؛ مرض العائل نتيجة للطعم graft versus host disease ؛ صدمة الذيفان الداخلي endotoxin shock. فشل

العديد من أجهزة الجسم. الصدفية psoriasis. حرق من التعرض لنار، ومواد كيميائية أو أشعة؛ الأكزيما eczema ؛ التهاب الجلد dermatitis ؛ طعم بالجلد؛ نقص التروية؛ الحالات المرضية الناتجة عن نقص التروية المرتبطة بالتعرض لجراحة أو إصابة شديدة (على سبيل المثال، حادث مركبة، جرح نتيجة لإطلاق النار أو تهشم الأطراف)؛ الصرع. مرض الزهايمر Alzheimer's disease ؛ مرض الشلل الرعاش Parkinson's disease ؛ استجابة المناعية للعدوى البكتيرية أو الفيروسية bacterial or viral infection ؛ دنف cachexia ؛ الأمراض الوعائية والتكاثرية angiogenic and proliferative diseases ؛ ورم صلب solid tumor ؛ وأنواع السرطان من مجموعة متنوعة من الأنسجة مثل القولون colon ، المستقيم rectum ، البروستاتا prostate ، الكبد liver ، الرئة lung ، القصبات الهوائية bronchus ، البنكرياس pancreas ، المخ brain ، الرأس head ، العنق neck ، المعدة stomach ، الجلد skin ، الكلى kidney ، عنق الرحم cervix ، الدم blood ، الحنجرة larynx ، المريء esophagus ، الفم mouth ، البلعوم pharynx ، المثانة البولية urinary bladder ، المبيض ovary أو الرحم uterine. في جانب آخر يتم في الوثيقة الحالية توفير صور صلبة من المركب ١ للاستخدام في هذه الطرق. بصفة عامة، تكون جميع مركبات الاختراع الحالي مخصصة للاستخدام في طريقة لعلاج جميع الأمراض التي تم الكشف عنها.

التركيبات الصيدلانية وطرق الإعطاء

يمكن إعطاء الصور الصلبة من المركب ١ إلى الخاضع عن طريق الفم، موضعيًا أو عن طريق غير القناة الهضمية بطريقة تقليدية من المستحضرات، مثل كبسولات، كبسولات مجهرية، أقراص، حبيبات، مسحوق، أقراص استحلاب، حبوب دواء، تحاميل، عوامل حقن، معلقات، أدوية شرب، ضمادات، كريمات، لوشن، مراهم، جلات، رشاشات، محاليل ومستحلبات. يمكن تحضير الصيغ المناسبة بواسطة الطرق التي تستخدم عادةً، مواد الإضافة العضوية وغير العضوية، مثل السواغات (مثل، سكروز sucrose ، نشا، مانيتول mannitol ، سوربيتول sorbitol ، لاكتوز lactose ، جلوكوز glucose ، سليولوز cellulose ، تلك talc ، فوسفات الكالسيوم calcium phosphate أو كربونات الكالسيوم calcium carbonate)، مادة ربط binder (مثل، سليولوز، ميثيل سليولوز methylcellulose ، هيدروكسي ميثيل سليولوز

hydroxymethylcellulose ، بولي بروبيل بيروليدون polypropylpyrrolidone ، بولي فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone ، جيلاتين gelatin ، صمغ عربي gum arabic ، بولي إيثيلين جليكول polyethyleneglycol ، سكروز sucrose أو نشا)، عامل تفتت disintegrator (مثل، نشا، كربوكسي ميثيل سليولوز carboxymethylcellulose ، هيدروكسي بروبيل نشا hydroxypropylstarch ، هيدروكسي بروبيل سليولوز hydroxypropylcellulose بها استبدال بعدد ذرات منخفض، بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate ، فوسفات الكالسيوم calcium phosphate أو سيترات الكالسيوم calcium citrate)، مادة مزلقة lubricant (مثل، ستيارات الماغنسيوم magnesium stearate ، حمض سلسيليك لا مائي خفيف light anhydrous silicic acid ، تلك talc أو صوديوم لوريل كبريتات sodium lauryl sulfate)، عامل إكساب نكهة flavoring agent (مثل، حمض سيتريك citric acid ، منتول menthol ، مسحوق جليسين glycine أو برتقال orange)، مواد حافظة (مثل، بنزوات الصوديوم sodium benzoate ، صوديوم باي سلفيت sodium bisulfite ، ميثيل بارابين methylparaben أو بروبيل بارابين propylparaben)، مادة تثبيت stabilizer (مثل، حمض سيتريك citric acid ، سيترات الصوديوم sodium citrate أو حمض أسيتيك acetic acid)، عامل تعليق suspending agent (مثل، ميثيل سليولوز methylcellulose ، بولي فينيل بيروليكلون polyvinyl pyrroliclone أو ستيارات ألومنيوم aluminum stearate)، عامل تشتت dispersing agent (مثل، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropylmethylcellulose)، مادة مخففة diluent (مثل، ماء)، وشمع قاعدي (مثل، زبدة كاكاو، بترول أبيض white petrolatum أو بولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol). يمكن أن تكون الكمية الفعالة في التركيبة الصيدلانية عند مستوى تحقيق التأثير المطلوب؛ على سبيل المثال، حوالي ٠,٠٠٥ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع إلى حوالي ١٠ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع في صورة وحدة جرعة لكل من الإعطاء عبر الفم وعبر طريق غير القناة الهضمية.

تكون جرعة الصورة الصلبة من المركب ١ المراد إعطاؤها إلى خاضع متغيرة على نطاق واسع ويمكن أن تخضع لرأي طبيب الرعاية الصحية. في العموم، يمكن إعطاء الصور الصلبة من

المركب ١ من مرة إلى أربع مرات في اليوم في جرعة تبلغ حوالي ٠,٠٠٥ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع إلى حوالي ١٠ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع في حالة، ولكن تتغير الجرعة السابقة بصورة ملائمة على أساس العمر، وزن الجسم الحالة الصحية للخاضع ونوع الإعطاء. في أحد النماذج، تبلغ الجرعة حوالي ٠,٠١ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع إلى حوالي ٥ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع، حوالي ٠,٠٥ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع إلى حوالي ١ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع، حوالي ٠,١ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع إلى حوالي ٠,٧٥ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع أو حوالي ٠,٢٥ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع إلى حوالي ٠,٥ مجم/ كجم من وزن جسم الخاضع. في أحد النماذج، يتم إعطاء جرعة واحدة في اليوم. في أي حالة محددة، سوف تعتمد كمية الصورة الصلبة من المركب ١ على تلك العوامل مثلقابلية ذوبان المكون الفعال، الصيغة المستخدمة وطريقة الإعطاء. في أحد النماذج، يؤدي استخدام تركيزات موضعية إلى معدلات تعرض داخل الخلية أو تركيزات تبلغ حوالي ٠,٠١ – ١٠ ميكرو مولار.

في نموذج آخر، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لعلاج أو الوقاية من مرض أو اضطراب تشتمل على إعطاء حوالي ٠,٣٧٥ مجم/ اليوم إلى حوالي ٧٥٠ مجم/ اليوم، حوالي ٠,٧٥ مجم/ اليوم إلى حوالي ٣٧٥ مجم/ اليوم، حوالي ٣,٧٥ مجم/ اليوم إلى حوالي ٧٥ مجم/ اليوم، حوالي ٧,٥ مجم/ اليوم إلى حوالي ٥٥ مجم/ اليوم أو حوالي ١٨ مجم/ اليوم إلى حوالي ٣٧ مجم/ اليوم من الصورة الصلبة من المركب ١ إلى خاضع في حاجة لذلك.

في نموذج آخر، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لعلاج أو الوقاية من مرض أو اضطراب تشتمل على إعطاء حوالي ١ مجم/ اليوم إلى حوالي ١٢٠٠ مجم/ اليوم، حوالي ١٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ١٢٠٠ مجم/ اليوم، حوالي ١٠٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ١٢٠٠ مجم/ اليوم، حوالي ٤٠٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ١٢٠٠ مجم/ اليوم، حوالي ٦٠٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ١٢٠٠ مجم/ اليوم، حوالي ٤٠٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ٨٠٠ مجم/ اليوم، حوالي ٦٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ٧٢٠ مجم/ اليوم، حوالي ٢٤٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ٧٢٠ مجم/ اليوم أو حوالي ٦٠٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ٨٠٠ مجم/ اليوم من الصورة الصلبة من المركب ١ إلى خاضع في حاجة لذلك.

في نموذج معين، تشتمل الطرق التي تم الكشف عنها في الوثيقة الحالية على إعطاء ٤٠٠ مجم/

اليوم، ٦٠٠ مجم/ اليوم أو ٨٠٠ مجم/ اليوم من الصورة الصلبة من المركب ١ إلى خاضع في حاجة لذلك.

في نموذج آخر، يتم في الوثيقة الحالية توفير طرق لعلاج أو الوقاية من مرض أو اضطراب تشتمل على إعطاء حوالي ١٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ٧٢٠ مجم/ اليوم، حوالي ١٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ٤٨٠ مجم/ اليوم، حوالي ٦٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ٧٢٠ مجم/ اليوم أو حوالي ٢٤٠ مجم/ اليوم إلى حوالي ٧٢٠ مجم/ اليوم من الصورة الصلبة من المركب ١ إلى خاضع في حاجة لذلك.

في نموذج آخر، يتم في الوثيقة الحالية توفير صيغة وحدة جرعة تشتمل على بين حوالي ١٠ مجم و١٠٠ مجم، حوالي ١ مجم و٢٠٠ مجم، حوالي ٣٥ مجم وحوالي ١٤٠٠ مجم، حوالي ١٢٥ مجم وحوالي ١٠٠٠ مجم، حوالي ٢٥٠ مجم وحوالي ١٠٠٠ مجم، أو حوالي ٥٠٠ مجم وحوالي ١٠٠٠ مجم من الصورة الصلبة من المركب ١.

في نموذج معين، يتم في الوثيقة الحالية توفير صيغة وحدة جرعة تشتمل على حوالي ١٠٠ مجم أو ٤٠٠ مجم من الصورة الصلبة من المركب ١.

في نموذج آخر، يتم في الوثيقة الحالية توفير صيغة وحدة جرعة تشتمل على حوالي ١ مجم، ٥ مجم، ١٠ مجم، ١٥ مجم، ٢٠ مجم، ٣٠ مجم، ٣٥ مجم، ٥٠ مجم، ٦٠ مجم، ٧٠ مجم، ١٠٠ مجم، ١٢٠ مجم، ١٢٥ مجم، ١٤٠ مجم، ١٧٥ مجم، ٢٠٠ مجم، ٢٤٠ مجم، ٢٥٠ مجم، ٢٨٠ مجم، ٣٥٠ مجم، ٤٨٠ مجم، ٥٠٠ مجم، ٥٦٠ مجم، ٧٠٠ مجم، ٧٢٠ مجم، ٧٥٠ مجم، ١٠٠٠ مجم أو ١٤٠٠ مجم من الصورة الصلبة من المركب ١.

في نموذج آخر، يتم في الوثيقة الحالية توفير صيغة وحدة جرعة تشتمل على حوالي ١٠ مجم، ٣٠ مجم أو ١٠٠ مجم من الصورة الصلبة من المركب ١.

يمكن إعطاء الصورة الصلبة من المركب ١ مرة واحدة، أو مرتين، أو ثلاث مرات، أو أربع مرات أو أكثر يوميًا. في نموذج معين، يتم إعطاء جرعات تبلغ ٦٠٠ مجم أو أقل في صورة جرعة يومية واحدة أو يتم إعطاء جرعات تزيد عن ٦٠٠ مجم مرتين في اليوم بكمية مساوية لنصف إجمالي

الجرعة اليومية. في أحد النماذج، يمكن إعطاء الصورة الصلبة من المركب ١ مرة يوميًا لمدة ١٤ يوم.

يمكن إعطاء الصورة الصلبة من المركب ١ عن طريق الفم بغرض الملائمة. في أحد النماذج، عند الإعطاء عبر الفم، يتم إعطاء الصورة الصلبة من المركب ١ مع الوجبة وماء. في نموذج آخر، يتم تشتت الصورة الصلبة من المركب ١ في ماء أو عصير (مثل، عصير تفاح أو عصير برتقال) وإعطاؤها عبر الفم في صورة معلق.

يمكن إعطاء الصورة الصلبة من المركب ١ أيضًا في الجلد، في العضل، داخل الغشاء البريتوني، عبر الجلد، في الوريد، تحت الجلد، عبر الأنف، في الجافية، تحت اللسان، داخل المخ، في المهبل، عبر الأدمة، عبر المستقيم، عبر الغشاء المخاطي، بواسطة الاستنشاق، أو موضعيًا على الأذن، الأنف، العين، أو الجلد. يترك نمط الإعطاء لتمييز طبيب الرعاية الصحية، ويمكن أن يعتمد بشكل جزئي على موضع الحالة الطبية.

في أحد النماذج، يتم في الوثيقة الحالية توفير كبسولات تحتوي على الصورة الصلبة من المركب ١ بدون مادة حاملة carrier إضافية، أو سواغ excipient، أو مادة ناقلة vehicle.

في نموذج آخر، يتم في الوثيقة الحالية توفير تركيبات تشتمل على كمية فعالة من الصورة الصلبة من المركب ١ ومادة حاملة أو مادة ناقلة مقبولة صيدلانيًا، حيث يمكن أن تشتمل المادة الحاملة أو المادة الناقلة المقبولة صيدلانيًا على سواغ، مادة مخففة، أو خليط مما سبق. في أحد النماذج، تكون التركيبة عبارة عن تركيبة صيدلانية.

يمكن أن تكون التركيبات في صورة أقراص، أقراص قابلة للمضغ، كبسولات، محاليل، محاليل حقن، أقراص استحلاب، تحاميل ومعلقات وما شابه ذلك. يمكن تشكيل التركيبات لتتضمن جرعة يومية، أو جزء مناسب من الجرعة اليومية، في وحدة جرعة، والتي تكون عبارة عن قرص أو كبسولة مفردة أو حجم ملائم من السائل. في أحد النماذج، يتم تحضير المحاليل من أملاح قابلة للذوبان في الماء، مثل ملح هيدروكلوريد hydrochloride . بوجهٍ عام، يتم تحضير جميع التركيبات وفقًا للطرق المعروفة في مجال الصيدلة. يمكن تحضير الكبسولات بواسطة خلط الصورة الصلبة من المركب ١ مع مادة حاملة أو مادة مخففة وملء كميات ملائمة من الخليط في

الكبسولات. تتضمن المواد الحاملة والمواد المخففة المعتادة، لكن لا تقتصر على، مواد مسحوقة خاملة مثل نشا من العديد من الأنواع المختلفة، سيلولوز مسحوق، على وجه الخصوص سيلولوز بلوري ودقيق البلورات crystalline and microcrystalline cellulose ، سكريات مثل الفركتوز fructose ، مانيتول mannitol وسكروز sucrose ، دقيق القمح grain flours ومساحيق صالحة للأكل مشابهة.

يمكن تحضير الأقراص بواسطة الضغط المباشر، أو التحبب الرطب wet granulation ، أو بواسطة التحبب الجاف. عادةً تتضمن صيغ الأقراص مواد مخففة ، عوامل ربط، مزلقات وعوامل تفتت بالإضافة إلى المركب. بصورة نمطية، تتضمن المواد المخففة، على سبيل المثال، أنواع متعددة من نشا، لاكتوز، مانيتول، كاولين kaolin ، فوسفات الكالسيوم calcium phosphate أو كبريتات sulfate ، أملاح غير عضوية مثل كلوريد الصوديوم sodium chloride وسكر مسحوق. كما تكون مشتقات السيلولوز المسحوق نافعة أيضًا. تكون عوامل ربط القرص النمطية عبارة عن مواد مثل نشا، جيلاتين وسكريات مثل لاكتوز، فركتوز، جلوكوز وما شابه ذلك. تكون أنواع الصمغ الطبيعية والتخليقية مناسبة أيضًا، بما في ذلك الصمغ العربي، ألجينات alginates ، ميثيل سليولوز، بولي فينيل بيروليدين وما شابه ذلك. كما يعمل بولي إيثيلين جليكول، إيثيل سليولوز ethylcellulose وأنواع الشمع كعوامل ربط binders.

يمكن أن تكون المادة المزلقة ضرورية في صيغة القرص لمنع القرص والثقوب الموجودة فيه من الالتصاق بالقالب. كما يمكن اختيار المادة المزلقة من المواد الصلبة الزلقة مثل تلك talc ، وماغنسيوم magnesium وستيارات الكالسيوم calcium stearate ، وحمض ستياريك stearic acid والزيوت النباتية المهدرجة hydrogenated vegetable oils. تكون عوامل تفتت القرص عبارة عن مواد تنتفخ عند ترطيبها لكسر القرص وإطلاق المركب. وتتضمن أنواع النشا، الطمي، سليولوز، ألجينات وأصماغ. بشكل أكثر تحديدًا، يمكن استخدام نشا الذرة والبطاطس، ميثيل سليولوز، آجار agar ، بنتونيت bentonite ، سليولوز خشبي wood cellulose ، اسفنج طبيعي مسحوق powdered natural sponge ، راتنجات متبادلة الكاتيونات cation-exchange resins ، حمض ألجينيك alginic acid ، صمغ الجوار

guar gum ، لب حمضي citrus pulp وكربوكسي ميثيل سليولوز carboxymethyl cellulose ، على سبيل المثال، بالإضافة إلى صوديوم لوريل كبريتات sodium lauryl sulfate . يمكن تغليف أقراص بالسكر كنكهة ومادة مانعة للتسرب، أو بعوامل واقية تشكل غلاف رقيق لتعديل خواص الذوبانية للقرص. كما يمكن تشكيل التركيبات في صورة أقراص قابلة للمضغ، على سبيل المثال، باستخدام أي من المواد مثل مانيتول في الصيغة.

عندما يكون من المطلوب إعطاء الصورة الصلبة من المركب ١ في صورة تحميل، يمكن استخدام مواد قاعدية مناسبة. تكون زبدة كاكاو عبارة عن قاعدة تحميلة تقليدية، والتي يمكن تعديلها بواسطة إضافة أنواع الصمغ لزيادة نقطة الانصهار الخاصة بها بصورة طفيفة. تكون قواعد التحميلة القابلة للمزج مع الماء، والتي تشتمل على وجه التحديد على، بولي إيثيلين جليكول له أوزان جزيئية مختلفة واسعة الاستخدام.

في نماذج معينة، تشتمل التركيبات الصيدلانية المتوفرة في الوثيقة الحالية على الصورة "أ"، بما في ذلك الصورة النقية إلى حدٍ كبير "أ".

في نماذج معينة، تشتمل التركيبات الصيدلانية المتوفرة في الوثيقة الحالية على الصورة "ب"، بما في ذلك الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ب".

في نماذج معينة، تشتمل التركيبات الصيدلانية المتوفرة في الوثيقة الحالية على الصورة "ج"، بما في ذلك الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ج".

في نماذج معينة، تشتمل التركيبات الصيدلانية المتوفرة في الوثيقة الحالية على الصورة "د"، بما في ذلك الصورة النقية إلى حدٍ كبير "د".

في نماذج معينة، تشتمل التركيبات الصيدلانية المتوفرة في الوثيقة الحالية على الصورة "هـ"، بما في ذلك الصورة النقية إلى حدٍ كبير "هـ".

في نماذج معينة، تشتمل التركيبات الصيدلانية المتوفرة في الوثيقة الحالية على الصورة "و"، بما في ذلك الصورة النقية إلى حدٍ كبير "و".

في نماذج معينة، تشتمل التركيبات الصيدلانية المتوفرة في الوثيقة الحالية على الصورة "ز"، بما في ذلك الصورة النقية إلى حدٍ كبير G.

في نماذج معينة، تشتمل التركيبات الصيدلانية المتوفرة في الوثيقة الحالية على الصورة "ح"، بما في ذلك الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ح".

في نماذج معينة، تشتمل التركيبات الصيدلانية المتوفرة في الوثيقة الحالية على الصورة "ط"، بما في ذلك الصورة النقية إلى حدٍ كبير "ط".

في نماذج معينة، تشتمل التركيبات الصيدلانية المتوفرة في الوثيقة الحالية على مادة صلبة غير متبلرة، بما في ذلك إلى حدٍ كبير نقية مادة صلبة غير متبلرة.

في نماذج معينة، تشتمل التركيبات الصيدلانية المتوفرة في الوثيقة الحالية على خليط من واحدة أو أكثر من الصور (الصورة) الصلبة من المركب ١، بما في ذلك الصورة "أ"، الصورة "ب"، الصورة "ج"، الصورة "د"، الصورة "هـ"، الصورة "و"، الصورة "ز"، الصورة "ح"، الصورة "ط" ومادة صلبة غير متبلرة، حيث تكون كل توليفة ممكنة من الصور الصلبة من المركب ١ متاحة.

الأمثلة

يتم تقديم الأمثلة التالية للتوضيح، ليس الحصر. الاختصارات التالية يتم استخدام في الوصف والأمثلة:

ACN:	أسيتو نيتريل Acetonitrile
Am:	غير متبلر Amorphous
AmPhos:	p- داي ميثيل أمينو فينيل داي بيوتيل فوسفين p-Dimethylamino phenylditbutylphosphine
API:	المكون الصيدلاني النشط
Boc:	t- بيوتوكسي كاربونيل tert-Butoxycarbonyl

:n-BuOH	n- بيوتانول n-Butanol
:dba	داي بنزيليدين أسيتون Dibenzylidene acetone
:DBU	١، ٨- داي أزا باي سيكلو [٥. ٤. ٠] يوديك-٧-ين 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
:DCM	داي كلورو ميثان Dichloromethane
:DIPEA	N،N- داي أيزو بروبيل إيثيل أمين N,N-Diisopropylethylamine
:DMAc	N،N- داي ميثيل أسيتاميد N,N-Dimethylacetamide
:DMF	N،N- داي ميثيل فورميد N,N-Dimethylformide
:DMSO	داي ميثيل سلفوكسيد Dimethylsulfoxide
:DSC	قياس السعرات الحرارية التفرسي التفريقي
:DVS	امتزاز البخار الديناميكي Dynamic Vapor Sorption
:EDTA	إيثيلين داي أمين تترا أسيتات Ethylenediamine tetraacetate
:ESI	التأيين بالترذيذ الكهربي Electronspray ionization
:EtOAc	إيثيل أسيتات Ethyl acetate
:EtOH	إيثانول Ethanol
:FTIR	قياس طيف الأشعة تحت الحمراء لتحول أربع
:HPLC	كروماتوجراف سائل عالي الأداء
:IPA	٢- بروبانول Propanol

IPAc:	أيزو بروبيل أسيتات Isopropyl acetate
LCMS:	كروماتوجراف سائل مع قياس طيف الكتلة
MEK:	ميثيل إيثيل كيتون Methyl ethyl ketone
MeOH:	ميثانول Methanol
2-MeTHF:	٢- ميثيل تترا هيدرو فيوران 2-Methyl tetrahydrofuran
mp:	نقطة الانصهار
MS:	قياس طيف الكتلة
MTBE:	إيثر T- بيوتيل ميثيل tert-Butyl methyl ether
NBS:	N- برومو سكسناميد N-Bromosuccinimide
NMP:	N- ميثيل -٢- بيروليدون N-Methyl-2-pyrrolidone
NMR:	رنين مغناطيسي نووي Nuclear magnetic resonance
RH:	رطوبة نسبية Relative Humidity
RT:	درجة حرارة الغرفة
Rx	إعادة البلورة Recrystallization
S:	مذيب Solvent
SDTA:	تحليل حراري تفاضلي مفرد
SM:	مادة البدء
S-	(S)-(-)-٥، ٥- بيس (داي فينيل فسفينو)-٤، ٤- باي -١، ٣- بنزو داي

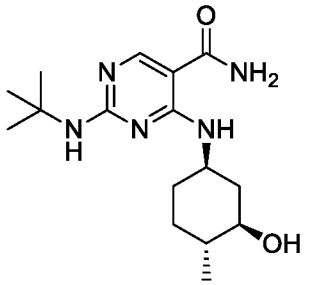
SegPhos	أوكسول (S)-(-)-5,5-Bis(diphenylphosphino)-4,4-bi-1,3-benzodioxole
TA:	تحليل حراري
Tf:	تراي فلات أو تراي فلورو ميثان سلفونيل Triflate or trifluoromethanesulfonyl
TFA:	حمض تراي فلورو أسيتيك Trifluoroacetic acid
TFE:	٢، ٢، ٢-تراي فلورو إيثانول 2,2,2-Trifluoroethanol
TGA:	تحليل الوزن الحراري
TGA-MS/TG-MS:	تحليل الوزن الحراري مقترن مع قياس طيف الكتلة
THF:	تترا هيدرو فيوران Tetrahydrofuran
TLC:	كروماتوجراف رقيق الطبقات
XRPD:	حيود أشعة X بالمسحوق

أمثلة التخليق

توضح أمثلة التخليق غير الحصرية التالية طرق لتحضير المركب ١. ACD/ الاسم (Advanced Chemistry Development، Inc.، Ontario، Canada) تم استخدام لتكوين أسماء للبُنىَّ الكيميائية وChemdraw (Cambridgesoft، Perkin Elmer، Waltham، MA) رسم البُنىَّ الكيميائية.

المثال ١: ٢-(T- بيوتيل أمينو)-٤-{[(R٤،R٣،R١)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل] أمينو } بيريميدين -٥- كاربوكساميد

2-(tert-Butylamino)-4-{[(1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexyl] amino}pyrimidine-5-carboxamide



٢- كلورو -٤-{[(R٤،R٣،R١)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل] أمينو } بيريميدين -٥- كاربوكساميد

2-Chloro-4-{[(1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexyl] amino}pyrimidine-5-carboxamide : إلى مفاعل تمت إضافة هيدروكلوريد (1R,2R,5R)-5-amino-2- ميثيل سيكلو هكسانول -٢- أمينو -٥- (R٥،R٢،R١) methylcyclohexanol hydrochloride (١٦,٠ كجم)، ٢، ٤- داي كلورو بيريميدين -٥- كاربوكساميد 2,4-dichloropyrimidine-5-carboxamide (١٩,٠ كجم)، K2CO3 (١٤,٩ كجم) وTHF (١٦٠ لتر) عند ٢٥ درجة مئوية. تم تبريد الدفعة إلى صفر درجة مئوية، وتمت إضافة ماء (١٦٠ لتر). تم تقليب الدفعة لمدة ساعة إضافية عند صفر درجة مئوية، تدفئتها إلى ٢٥ درجة مئوية واحتجازها لمدة ١٦ ساعة. تمت إضافة ماء (٢٨٨ لتر) إلى الدفعة بينما تم إبقاء الدفعة عند ٢٥ درجة مئوية، وتم تبريد الدفعة إلى ١٥ درجة مئوية وتحريكها لمدة ٤ ساعات إضافية. تم ترشيح الدفعة، شطفها مرتان باستخدام ماء (٨٠X٢ لتر)، وتجفيفها في فرن يعمل بالتفريغ عند ٤٠ درجة مئوية مع تصريف النيتروجين لمدة ٢٤ ساعة لإعطاء ٢- كلورو -٤-{[(R٤،R٣،R١)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل] أمينو } بيريميدين -٥- كاربوكساميد :

2-chloro-4-{[(1R,3R,4R)-3- hydroxy-4-methylcyclohexyl]amino} pyrimidine-5-carboxamide كمسحوق أبيض اللون (٢٣,٣ كجم، ٨٦% حصيلة). 1H NMR (DMSO-d6) δ 0.93 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.97- 1.29 (m, 4H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.75- 1.88 (m, 1H), 2.09-2.13 (m, lH), 3.00-3.08 (m, lH), 3.80-3.95 (m, lH), 4.65 (d, J = 5.1 Hz, lH), 7.69 (br. s., 1H), 8.20 (br. .s., lH), 8.53 (s, 1H), 9.22 (d, J = 7.5 Hz, lH)

٢-(T- بيوتيل أمينو)-٤-{[(R١،R٣،R٤)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل] أمينو } بيريميدين -٥- كاربوكساميد

2-(tert-Butylamino)-4-{[(1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexyl]amino} pyrimidine-5-carboxamide (المركب ١): إلى مفاعل تم شحن ٢- كلورو -٤-{[(R١،R٣،R٤)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل] أمينو } بيريميدين -٥- كاربوكساميد (٤١ كجم)، t- بيوتيل أمين 2-chloro-4-{[(1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexyl]amino}pyrimidine-5-carboxamide (١٠٥,٣ كجم) وDMSO (٢٠٥ لتر). تم تسخين الدفعة إلى ٦٨ درجة مئوية في ظل ١٠ رطل لكل بوصة مربعة قياس من ضغط النيتروجين، احتجازها لمدة ٨٠ ساعة، وتبريدها إلى ٢٥ درجة مئوية. تم ترشيح الدفعة عبر مرشح متحازي بطول ٠,٤٥ ميكرو متر إلى مفاعل ثاني. تم تسخين الدفعة إلى ٦٠ درجة مئوية، وتم شحن ماء (٢٠٥ لتر) عبر مرشح متحازي بطول ٠,٤٥ ميكرو متر. تم نثر الدفعة باستخدام المركب المحول لحجم الميكرون ١ (٨٢٠ جم) تحريكها عند ٦٠ درجة مئوية لمدة تزيد عن ساعة، وتم شحن ماء (٦١٥ لتر) إلى الدفعة عبر مرشح متحازي بطول ٠,٤٥ ميكرو متر في ٣ ساعات عند ٦٠ درجة مئوية. تم تحريك الدفعة لمدة ساعة عند ٦٠ درجة مئوية، تبريدها إلى ٢٥ درجة مئوية على مدار ٦ ساعات، ترشيحها، وغسلها ب ماء (٤١٠ مل)، والتي تم ترشيحها عبر مرشح متحازي بطول ٠,٤٥ ميكرو متر. تم تجفيف المواد الصلبة في فرن يعمل بالتفريغ عند ٤٠ درجة مئوية مع تصريف النيتروجين لمدة تزيد عن ٧٢ ساعة لإعطاء ٢-(T- بيوتيل أمينو)-٤-{[(R١،R٣،R٤)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل] أمينو } بيريميدين -٥- كاربوكساميد 2-(tert-butylamino)-4-{[(1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-

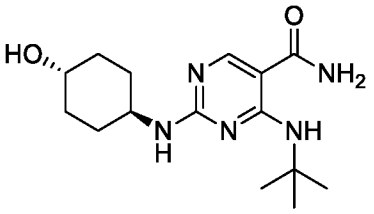
methylcyclohexyl]amino}pyrimidine-5-carboxamide كصورة "أ" ومادة صلبة بيضاء اللون (٤٣,٥ كجم، ٩٤% حصيلة). 1H NMR (DMSO-d6) δ 0.95 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.97- 1.28 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.60- 1.75 (m, lH), 1.83-2.00 (m, lH), 2.06-2.26 (m, lH), 2.86-3.07 (m, 1H), 3.74-4.01 (m, lH), 4. 59 (d, J= 5.7 Hz, lH), 6.65 (br. s., lH), 7.03 (br. s., lH), 7.57 (br. s., lH), 8.36 (s, lH), 8.93 (br. s., lH).

إعادة بلورة ٢-(T- بيوتيل أمينو)-٤-{[(R٤،R٣،R١)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل] أمينو } بيريميدين -٥- كاربوكساميد (1R,3R,4R)-4-(tert-butylamino)-2-{[3-hydroxy-4-methylcyclohexyl]amino}pyrimidine-5-carboxamide (المركب ١): إلى مفاعل تم شحن ٢-(t- بيوتي ١ أمينو)-٤-{[(R٤،R٣،R١)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل] أمينو } بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(tert-buty1amino)-2-{[(1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexyl]amino}pyrimidine-5-carboxamide (٣٠ جم)، ٢- بروبانول propanol (٢٠٣ مل) وماء (٦٧,٥ مل). تم تسخين الدفعة إلى ٣٥ درجة مئوية وترشيحها عبر مرشح متحازي بطول ٠,٤٥ ميكرو متر عند ٣٥ درجة مئوية في مفاعل ثاني. تم شطف باستخدام المفاعل الأول وخطوط النقل خليط من ٢- بروبانول (٣٣,٧٥ مل) وماء (١١,٢٥ مل) تم ترشيحه عبر مرشح بطول ٠,٤٥ ميكرو متر. تم تسخين الدفعة إلى ٧٠ درجة مئوية، وماء (٣٦٠ مل) تم شحن عبر مرشح متحازي بطول ٠,٤٥ ميكرو متر إلى الدفعة مما يحفظ درجة حرارة الدفعة التي تساوي ٧٠ درجة مئوية. تم تبريد الدفعة إلى ٦٠ درجة مئوية، نثرها بملاط من المركب ١ (٠,٩ جم) في خليط ٢- بروبانول : ماء مرشح (٩ مل؛ ١: ٩ حجم/ حجم) عند ٦٠ درجة مئوية. تم تحريك الدفعة عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، تبريدها إلى صفر درجة مئوية، تحريكها عند صفر درجة مئوية لمدة ١٤ ساعة، ترشيحها، وغسلها بخليط ٢- بروبانول : ماء (٦٠ مل؛ ١: ٩ حجم/ حجم ٦٠ مل) عن طريق مرشح متحازي بطول ٠,٤٥ ميكرو متر. تم تجفيف الدفعة في فرن يعمل بالتفريغ عند ٤٠ درجة مئوية مع تصريف النيتروجين لمدة ٧٢ ساعة لإعطاء ٢-(T- بيوتيل أمينو)-٤-{[(R٤،R٣،R١)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل] أمينو } بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(tert-butylamino)-2-

{[(1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexyl]amino}pyrimidine-5-carboxamide كصورة "أ" ومادة صلبة بيضاء اللون (٢٦ جم، ٨٥% حصيلة). 1H NMR (DMSO-d6) δ 0.95 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.97- 1.28 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.60- 1.75 (m, lH), 1.83-2.00 (m, 1H), 2.06-2.26 (m, lH), 2.86-3.07 (m, lH), 3.74-4.01 (m, lH), 4. 59 (d, J= 5.7 Hz, lH), 6.65 (br. s., lH), .7.03 (br. s., 1H), 7.57 (br. s., lH), 8.36 (s, lH), 8.93 (br. s., 1H)

المثال ٢: ٤-(T- بيوتيل أمينو)-٢-((ترانس-٤- هيدروكسي سيكلو هسكيل) أمينو) بيريميدين - ٥- كاربوكساميد

4-(tert-Butylamino)-2-((trans-4-hydroxycyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxamide



٤-(T- بيوتيل أمينو)-٢- كلورو بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(tert-Butylamino)-2-chloropyrimidine-5-carboxamide : تم تقليب خليط من ٢، ٤- داي كلورو- بيريميدين -٥- كاربوكساميد 2,4-dichloro- pyrimidine-5-carboxamide (١٠,٠ جم)، DIPEA (١١ مل) في NMP (٣٠ مل) عند ٢٥ درجة مئوية. تم شحن t- بيوتيل أمين tert-Butylamine (٦,٦ مل) إلى الخليط، وتم تقليب الخليط عند ٢٥ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة. تمت إضافة ماء (١٠٠ مل) إلى الخليط عند ٢٥ درجة مئوية. تم تقليب الخليط لمدة ساعة. تم ترشيح المعلق، غسله بماء (٥٠ مل) وتجفيفه في فرن يعمل بالتفريغ عند ٤٠ درجة مئوية مع تصريف النيتروجين لمدة ٢٤ ساعة لإعطاء ٤-(T- بيوتيل أمينو)-٢- كلورو 4-(tert-butylamino)-2-chloropyrimidine-5- بيريميدين -٥- كاربوكساميد carboxamide كمادة صلبة بيضاء اللون (٨,٧g، ٨٤%). 1H NMR (DMSO-d6) δ .9.41 (s, lH), 8.55 (s, lH), 8.19 (s, 1H), 7.67 (s, lH), 1.42 (s, 9H)

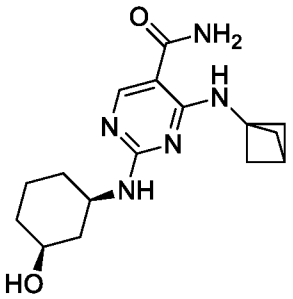
٤-(T- بيوتيل أمينو)-٢-((ترانس-٤- هيدروكسي سيكلو هسكيل) أمينو) بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(tert-Butylamino)-2-((trans-4-hydroxycyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxamide : تم تسخين خليط من ٤-(T- بيوتيل أمينو)-٢- كلورو بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(tert-butylamino)-2-chloropyrimidine-5-carboxamide (٠,٥ جم)، هيدروكلوريد ترانس-٤- أمينو سيكلو هكسانول trans-4-aminocyclohexanol hydrochloride (٠,٤٠ جم)، CO3٢Na (٠,٢٨ جم) في NMP (٣,٥ مل) عند ٨٥ درجة مئوية واحتجازه لمدة ٦ ساعات. تم تبريد الخليط إلى ٣٥ درجة مئوية، وتمت إضافة ماء (١٠ مل). بعد ٣٠ دقيقة، تم تبريد الدفعة إلى ٢٥ درجة مئوية واحتجازها لمدة ساعة. تم ترشيح المعلق، غسله بماء (٢,٥ مل) وتجفيفه في فرن يعمل بالتفريغ عند ٤٠ درجة مئوية مع تصريف النيتروجين لمدة ٢٤ ساعة لإعطاء ٤-(T- بيوتيل أمينو)-٢-((ترانس-٤- هيدروكسي سيكلو هسكيل) أمينو) بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(tert-butylamino)-2-((trans-4-hydroxycyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxamide كمادة صلبة بيضاء اللون (٠,٦ جم، ٨٩%). 1H NMR (DMSO-d6) δ 9.17 (broads, 1 H), 8.32 (s, lH), 7.01 (broads, lH), 4. 52 (d, J = 4. 5 Hz, .lH), 3.70-3.25 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.33-1.16 (m, 4H)

إعادة بلورة ٤-(T- بيوتيل أمينو)-٢-((ترانس-٤- هيدروكسي سيكلو هسكيل) أمينو) بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(tert-butylamino)-2-((trans-4-hydroxycyclohexyl) amino) pyrimidine-5-carboxamide : تم تسخين خليط من ٤-(T- بيوتيل أمينو)-٢-((ترانس-٤- هيدروكسي سيكلو هسكيل) أمينو) بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(tert-butylamino)-2-((trans-4-hydroxycyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxamide (٠,٢ جم) في إيثانول ethanol (١,٠ مل) إلى ٦٠ درجة مئوية واحتجازه لمدة ٣٠ دقيقة. تم شحن ماء (٤ مل) على مدار ساعة. تم تبريد الخليط إلى ٢٥ درجة مئوية على مدار ساعة واحتجازه لمدة ساعة. تم ترشيح المعلق، غسله بماء (٤ مل)، وتجفيفه في فرن يعمل بالتفريغ عند ٤٠ درجة مئوية مع تصريف النيتروجين لمدة ٢٤ ساعة لإعطاء ٤-(T- بيوتيل أمينو)-٢-((ترانس-٤- هيدروكسي سيكلو هسكيل) أمينو) بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(tert-butylamino)-2-((trans-4-

hydroxycyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxamide(٠,١٨ جم، ٩٠%
حصيلة). 1H NMR (DMSO-d6) δ 9.17 (broads, lH), 8.32 (s, 1H), 7.01 (broads, 1H), 4. 52 (d, J = 4. 5 Hz, 1H), 3.70-3.25 (m, 2H), 1.84 (m, .4H), 1.41 (s, 9H), 1.33-1.16 (m, 4H)

المثال ٣: ٤-(باي سيكلو [١. ١. ١] بينتان -١- يل أمينو)-٢-(((S٣،R١))-٣- هيدروكسي سيكلو هسكيل) أمينو) بيريميدين -٥- كاربوكساميد

4-(Bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-(((1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl) amino)pyrimidine-5-carboxamide



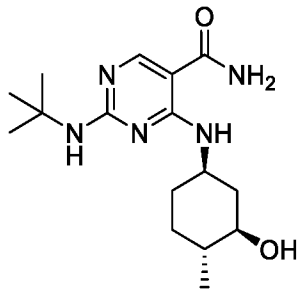
٤-(باي سيكلو [١. ١. ١] بينتان -١- يل أمينو)-٢- كلورو بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(Bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-chloropyrimidine-5-carboxamide : تم تقليب خليط من ٢، ٤- داي كلورو- بيريميدين -٥- كاربوكساميد 2,4-dichloro-pyrimidine-5-carboxamide (٢ جم)، هيدروكلوريد باي سيكلو [l. l. l] بينتان -١-أمين bicyclo[l.l.l]pentan-1-amine hydrochloride (١,١٨ جم)، بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate (١,٧٥ جم)، وNMP (١٠ مل) عند ٢٥ درجة مئوية لمدة ٢٤ ساعة. تم شحن ماء (١٠ مل) مما يبقي درجة حرارة التفاعل أقل من ٣٠ درجة مئوية، وتم تقليب الخليط عند ٢٥ درجة مئوية لمدة ساعتان. تم ترشيح المعلق، وغسله بـ NMP: ماء (١: ١ ١٠ مل)، ثم ماء (١٠X٢ مل)، وتجفيفه في فرن يعمل بالتفريغ عند ٤٠ درجة مئوية مع جرف بالنيتروجين لإعطاء ٤-(باي سيكلو [١. ١. ١] بينتان -١- يل أمينو)-٢- كلورو بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-chloropyrimidine-5-carboxamide كمادة صلبة بيضاء اللون (١,٩٧ جم، ٨٣ %حصيلة). 1H NMR (DMSO-

d6) δ 2.14 (s, 6H), 2.51-2.53 (m, lH), 7.76 (br. s., 1H), 8.23 (br. s., .1H), 8.60 (s, lH), 9.57 (s, lH)

٤-(باي سيكلو [١. ١. ١] بينتان -١- يل أمينو)-٢-(((S٣،R١))-٣- هيدروكسي سيكلو هسكيل) أمينو) بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(Bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)- 2-(((1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl) amino) pyrimidine-5-carboxamide: تم تسخين خليط من ٤-(باي سيكلو [١. ١. ١] بينتان -١- يل أمينو)-٢- كلورو بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-chloropyrimidine-5- carboxamide (٤٤ جم)، (R٣،S١)-٣- أمينو سيكلو هكسانول (1S,3R)-3- aminocyclohexanol (٢٧,٦ جم)، كربونات البوتاسيوم potassium carbonate (٣٨,٢ جم) وDMSO (٣٠٠ مل) عند ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٢ ساعة. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة ماء (٢ لتر) وخليط من THF وEtOAc (١: ١، ٢ لتر). تم فصل الطور المائي وتم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي مشبع (٢ لتر). تم تركيز الطبقة العضوية في ضغط منخفض لإعطاء المنتج الخام كرغوة بنفسجية اللون تم سحقها تحت سطح محلول باستخدام أسيتو نيتريل ساخن (١ لتر). بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة تم ترشيح المادة الصلبة وغسلها بأسيتو نيتريل (٢٠٠ مل). تم تجفيف المواد الصلبة في فرن يعمل بالتفريغ عند ٥٠ درجة مئوية لإعطاء ٤-(باي سيكلو [١. ١. ١] بينتان -١- يل أمينو)-٢-(((S٣،R١))-٣- هيدروكسي سيكلو هسكيل) أمينو) بيريميدين -٥- كاربوكساميد 4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-2-(((1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxamide كمادة صلبة بيضاء مائلة للصفرة (٤ جم، ٧٩% حصيلة). 1H NMR (DMSO-d6) δ 0.91-1.31 (m, 4H), 1.60-1.89 (m, 3H), 2.01-2.20 (m, 7H), 3.34 (s, lH), 3.37-3.52 (m, lH), 3.58-3.85 (m, lH), 4.65 (d, J=4.3 Hz, lH), 6.90 (br. s., 1H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, lH), 7.61 (br. s., lH), 8.37 (s, lH), [9.23 (s, 0.14 H)], 9.41 (s, 0.86 H).

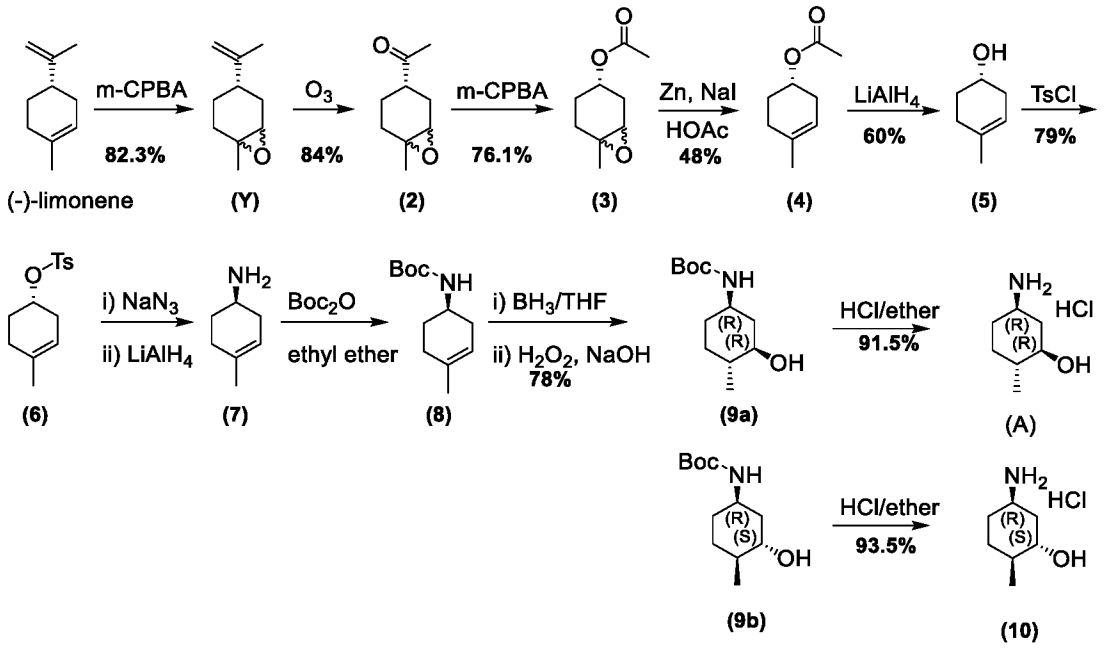
المثال ٤: ٢-(T- بيوتيل أمينو)-٤-((R٤،R٣،R١))-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل أمينو)- بيريميدين -٥- كاربوكساميد

2-(tert-butylamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexylamino)
-pyrimidine-5-carboxamide



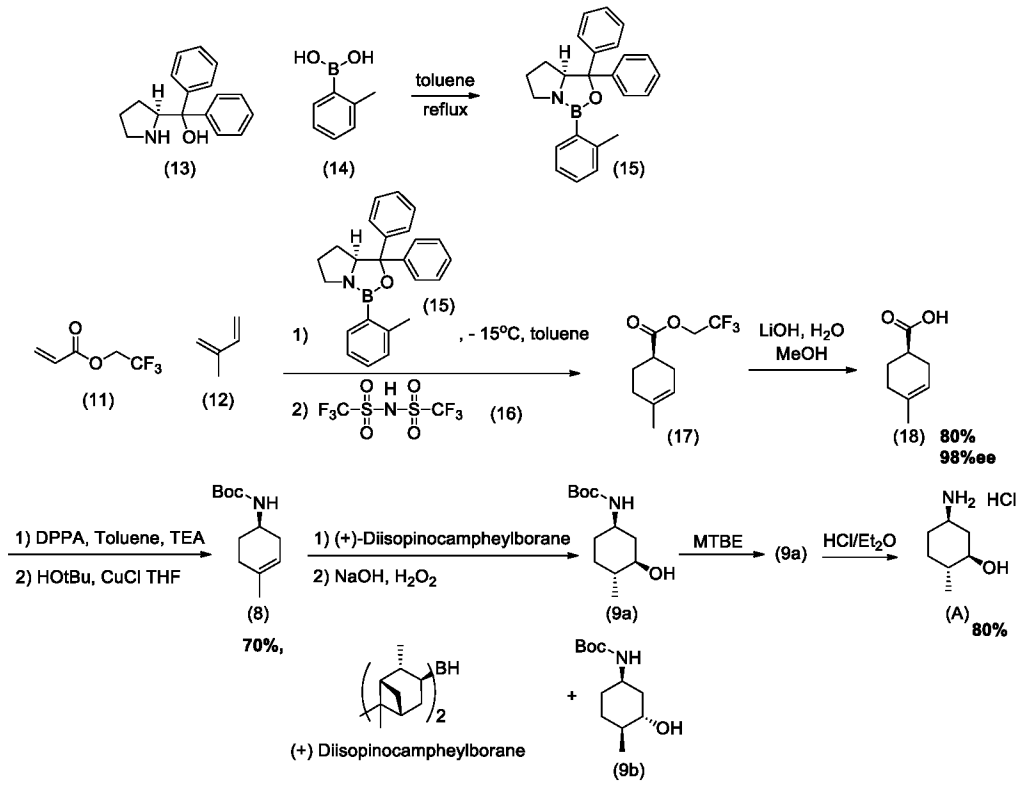
تم تسخين خليط من ٢- كلورو -٤-((R١،R٣،R٤)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل أمينو) بيريميدين -٥- كاربوكساميد 2-(tert-butylamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexylamino)-pyrimidine-5-carboxamide (٤ جم)، T-بيوتيل أمين tert-butylamine (١٤ مل) وDMSO (٢٠ مل) إلى ٦٨ درجة مئوية واحتجازه لمدة ٦٠ ساعة. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة ماء (X٢٠ حجم، ٨٠ مل) على مدار ساعتين. تم تحريك الملاط لمدة ساعتان وتم تجميع المنتج الخام كنصف ذوابة DMSO من ٢-(T- بيوتيل أمينو)-٤-((R١،R٣،R٤)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل أمينو)-بيريميدين -٥- كاربوكساميد 2-(tert-butylamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexylamino)-pyrimidine-5-carboxamide (الصورة "ح") بواسطة الترشيح بالسحب.

المثال ٥: الطريقة ١ لتخليق (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به



تم استخدام الطريقة ١ لتشكيل (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به بدءًا من ليمونين. إدخال مجموعة إيبوكسي على (-)-ليمونين (-)-Limonene مع m-CPBA أدى إلى الحصول على المركب (Y). انشطار الرابطة المزدوجة في المركب (Y) باستخدام O3، يتبع ذلك أكسدة Baeyer-Villiger وفرت المركب (٣). تم تحويل إيبوكسيد epoxide من المركب (٣) مرة أخرى إلى ألكين alkene (٤). تحلل اختزالي بالماء لمجموعة أسيتيل acetyl في المركب (٤) أعطى الكحول alcohol (٥). تم عكس مركز كيرالي من المركب (٥) بواسطة تسلسل من عمليات المعالجة بتوزيل tosylation ، إضافة أزيد azide، والاختزال reduction ، لإعطاء المركب (٧). حماية المركب (٧) باستخدام Boc2O أدى إلى الحصول على المركب (٨). تم إدخال مجموعة ترانس هيدروكسيل trans hydroxyl بواسطة المعالجة بهيدرو بورون hydroboration /أكسدة المركب (٨) لإعطاء خليط ١: ١ من مزدوجات تجاسم من المركب (٩أ) و(٩ب). تم فصل مزدوجات التجاسم بواسطة SFC كيرالي لإعطاء المركب (٩أ). نزع حماية المركب (٩أ) بحمض، مثل HCl، وفر (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol ملح HCl (أ).

المثال ٦: الطريقة ٢ لتخليق (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به



تم استخدام الطريقة ٢ لتشكيل (١R،٢R،٥R)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به بدءًا من أيزو برين. الطريقة ٢ تتشارك في مركب وسيط شائع (٨) كما في الطريقة ١. تفاعل Diels-Alder غير متجانس لأيزو برين isoprene (١٢) وإستر ester (١١) في وجود المحفزات (١٥) و(١٦) وفر المركب (١٧) في >٩٨% زيادة تشاكلية. تم تشكيل المحفز (١٥) من تفاعل المركب (١٣) والمركب (١٤). التحلل بالماء للمركب (١٧) مع مادة قاعدية، مثل LiOH أو NaOH، أعطى حمض (١٨). إعادة ترتيب حسب Curtis لـ (١٨) باستخدام داي فينيل فسفوريل أزيد diphenylphosphoryl azide(DPPA)، يتبع ذلك إضافة t- بيوتانول t-butanol، أدت إلى المركب (٨) مع احتجاز الكيمياء التجاسمية. تم إدخال مجموعة ترانس هيدروكسيل trans hydroxyl بواسطة المعالجة بهيدرو بورون hydroboration / أكسدة المركب (٨) لإعطاء خليط من مزدوجات تجاسم من المركب (٩أ) و(٩ب). عندما تم استخدام (+)- داي أيزو بينوكافيل بوران diisopinocampheylborane ، الذي يتم تحضيره من (-)- ألفا- بينين وبوران- ميثيل سلفوكسيد (-)-alfa-pinene and borane-methyl sulfide ، كعامل معالجة بهيدرو بورون hydroboration ، تم الحصول على نسبة تساوي ٥-٨: ١ من المركب ٩أ و٩ب. تم

فصل مزدوجات التجاسم بواسطة إعادة البلورة باستخدام MTBE لإعطاء المركب ٩أ. وفر نزع حماية المركب ٩أ بحمض (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol ملح HCl (أ). يمكن تحسين النقاء التشاكلي كذلك بواسطة إعادة بلورة في ٢- بروبانول.

٥ أثر العديد من ظروف التفاعل على الانتقائية التشاكلية أثناء صياغة المركب (١٧):

حمل تراي فيلميد (١٦): حمل تراي فيلميد (١٦) يجب أن يكون أقل من حمل المحفز (١٥). كما هو موضح في الجدول أدناه، كان كل من الانتقائية التشاكلية والتحويل مرتفعين باستخدام المحفز الفائض (١٥) نسبة إلى تراي فيلميد triflimide (١٦)، مثل ٠,٣ مائي: ٠,٢ مائي، ٠,٢٤ مائي: ٠,٢٠ مائي، و٠,٢٤ مائي: ٠,١٥ مائي على الترتيب. على الرغم من ذلك، نتج عن شحن ٠,٠٥ مائي فقط من تراي فيلميد إلى التفاعلات المنتهية أعلاه المركب (١٧) في % زيادة تشاكلية مختلفة. بينما إجمالي كمية تراي فيلميد (١٦) تكون أقل من المحفز (١٥) كما في العمود ١ و٢، لم يلاحظ نقص بالزيادة التشاكلية. بينما كان إجمالي كمية تراي فيلميد (١٦) أعلى من المحفز (١٥) كما في العمود ٣ و٤، انخفضت زيادة تشاكلية من المركب (١٧) إلى ٥٠% في غضون ساعة ومن ثمَّ إلى صفر% بعد ٢,٥ ساعة. بينما كانت كمية المحفز (١٥)، (٠,١٨ مائي) أقل من تراي فيلميد (١٦) (٠,٢٠ مائي) في بداية التفاعل، المركب (١٧) له ٥٠% زيادة تشاكلية عند نقطة زمنية هي ساعة، ويتم تحويله بالكامل إلى مركب راسيمي بعد ١٦ ساعة. (العمود ٥).

المركب (١٥)	٠,٢٤ مائي	٠,٣٠ مائي	٠,٢٤ مائي	٠,٢٤ مائي	٠,١٨ مائي
تراي فيلميد (١٦)	٠,١٥ مائي	٠,٢٠ مائي	٠,٢٠ مائي	٠,٢٠ مائي	٠,٢٠ مائي
مادة إضافة	غير محدد	غير محدد	٣% برولينول (١٣)	٥% حمض بورونيك (١٤)	غير محدد

التحويل (% زيادة تشاكلية)	١٠٠ (٩٨%)	١٠٠ (٩٨%)	١٠٠ (٩٨%)	١٠٠ (٩٨%)	١٠٠ (٠%)
تراي فيلميد (١٦) added	٠,٠٥ مائي	٠,٠٥ مائي	٠,٠٥ مائي	٠,٠٥ مائي	
% زيادة تشاكلية ساعة عند صفر درجة مئوية	٩٨%	٩٨%	٥٠%	٥٠%	
% زيادة تشاكلية ٢,٥ ساعة عند درجة حرارة الغرفة	٩٨%	٩٨%	صفر %	صفر%	

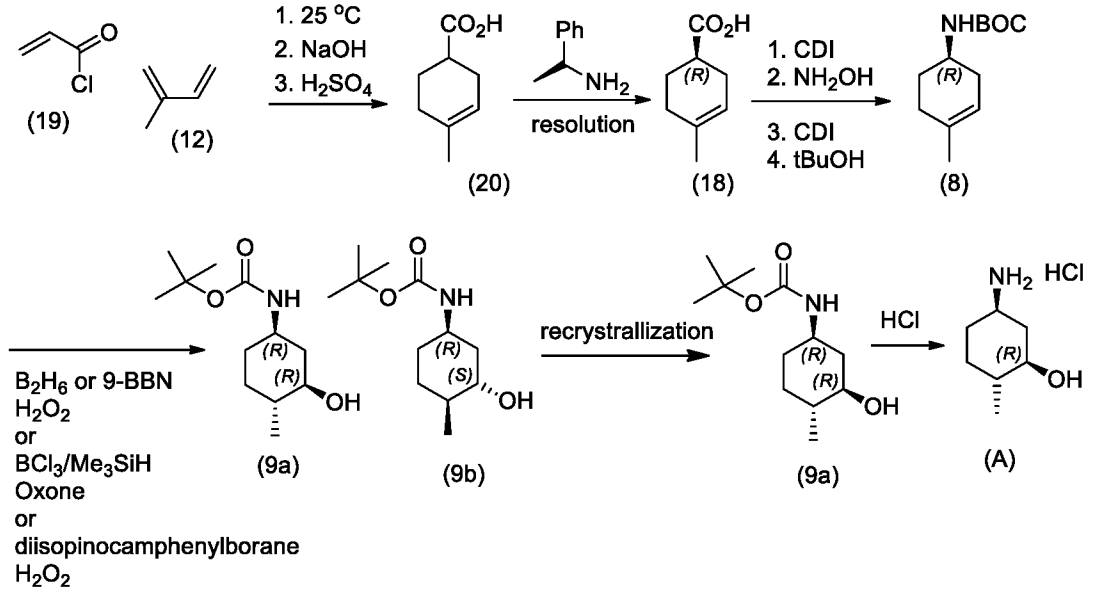
الحمل الحفزي: حمل المحفز (١٥) كان بين ٥-٢٠% مول. عندما تم إجراء التفاعل عند -٢٠ درجة مئوية، كان للمركب (١٧) ٩٩% زيادة تشاكلية بغض النظر عن حمل المحفز.

المحفز (١٥) (% مول)	زمن التفاعل (ساعة)	التحويل (%)	حصيلة المحلول (%)	المركب (١٧) % زيادة تشاكلية
٢٠	٩	٩٨	٨٣	٩٩
١٠	١٨	٩٧	٨٤	٩٩
٥	٢٤	٩٤	٨٢	٩٩

درجة حرارة التفاعل: أدت درجة حرارة التفاعل الأعلى إلى انتقائية تشاكلية أقل. فُضل إجراء التفاعل عند أدنى من -٢٠ - صفر درجة مئوية للحصول على % زيادة تشاكلية > ٩٨%.

درجة حرارة التفاعل	المركب (١٧) % زيادة تشاكلية
-٢٠ درجة مئوية	٩٩
صفر درجة مئوية	٩٨
٢٠ درجة مئوية	٩٧

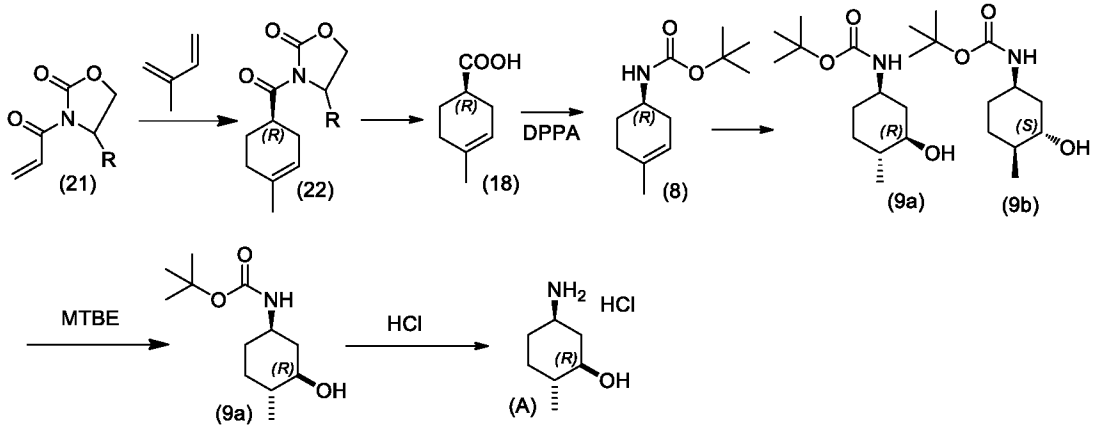
المثال ٧: الطريقة ٣ لتخليق (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به



يمكن استخدام الطريقة ٣ لتشكيل (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به بدءًا من أيزو برين isoprene. يعطي تفاعل Diels-Alder لأيزو برين وكلوريد أكريل acryl chloride (١٩) المركب الراسيمي (٢٠). تعطي إذابة المركب (٢٠) مع أمين كيرالي chiral amine ، مثل (S)- أو (R)- فينيل إيثان أمين (S)- or (R)-phenylethanamine ، حمض مشبع تشاكليًا

affords enantiomerically enriched acid (١٨). باتباع إجراء الطريقة ٢، تؤدي إعادة ترتيب حسب Curtis لـ (١٨) إلى المركب (٨) مع احتجاز الكيمياء التجاسمية. يمكن استخدام الكواشف الأخرى غير داي فينيل فسفوريل أزيد، مثل CDI/NH2OH/tBuOH في تفاعل إعادة الترتيب حسب Curtis. يتم إدخال مجموعة ترانس هيدروكسيل بواسطة المعالجة بهيدرو بورون hydroboration /أكسدة oxidation المركب (٨) لإعطاء خليط من مزدوجات تجاسم من المركب (٩أ) و(٩ب). عندما يتم استخدام داي أيزو بينوكافيل بوران ذ كعامل معالجة بهيدرو بورون، تم الحصول على نسبة تساوي ~٥-٨: ١ من المركب (٩أ) و(٩ب). يتم فصل مزدوجات التجاسم بواسطة إعادة البلورة باستخدام MTBE لإعطاء المركب (٩أ). نزع حماية المركب (٩أ) بحمض، مثل HCl، يوفر (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol ملح HCl (أ).

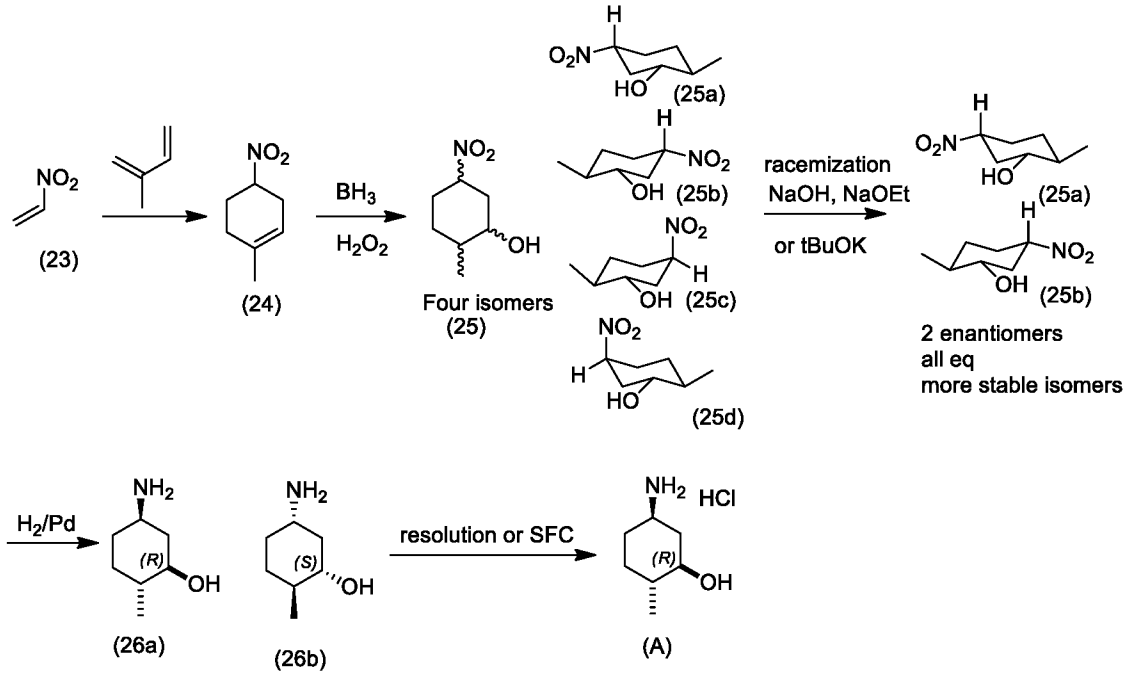
المثال ٨: الطريقة ٤ لتخليق (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به



يمكن استخدام الطريقة ٤ لتشكيل (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به بدءًا من أيزو برين isoprene. تفاعل Diels-Alder للمركب الكيرالي (٢١) (R = iPr، CH2Ph) وأيزو برين يعطي المركب (٢٢). التحلل بالماء للمركب (٢٢) يعطي المركب الوسيط المركب (١٨). إعادة ترتيب حسب Curtis لـ (١٨) يعطي (٨) كما في الطريقة ٢. يتم إدخال مجموعة ترانس هيدروكسيل trans hydroxyl بواسطة المعالجة بهيدرو بورون/أكسدة المركب (٨) لإعطاء خليط من مزدوجات تجاسم من المركب (٩أ) و(٩ب). عندما يتم استخدام (+)- داي أيزو بينوكافيل

بوران diisopinocampheylborane-(+) كعامل معالجة بهيدرو بورون، تم الحصول على نسبة تساوي ~٥-٨: ١ من المركب (٩أ) و(٩ب). يتم فصل مزدوجات التجاسم بواسطة إعادة البلورة باستخدام MTBE لإعطاء المركب (٩أ). نزع حماية المركب ٥ بحمض يوفر (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol ملح HCl (أ).

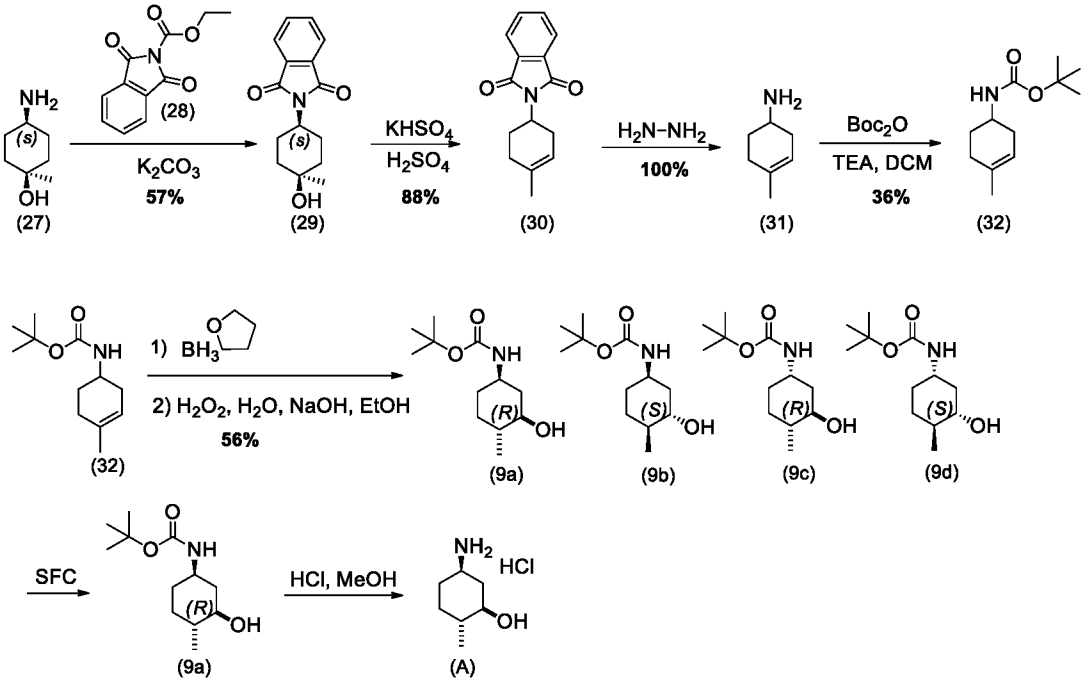
المثال ٩: الطريقة ٥ لتخليق (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به



يمكن استخدام الطريقة ٥ لتشكيل (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به بدءًا من نيتروethene (٢٣) وأيزو برين. تفاعل Diels-Alder لنيترو إيثين nitroethene (٢٣) وأيزو برين يعطي المركب الراسيمي (٢٤). يتم إدخال مجموعة ترانس هيدروكسيل trans hydroxyl بواسطة المعالجة بهيدرو بورون/أكسدة المركب (٢٤) لإعطاء خليط من أربعة مزدوجات التجاسم (٢٥ أ-د). تتم معالجة مزدوجات التجاسم (٢٥) بمادة قاعدية، مثل NaOH، NaOEt أو KOtBu، لإعطاء خليط من اثنين من المتشاكلات (٢٥أ) و(٢٥ب). اختزال مجموعة نيترو من (٢٥أ) و(٢٥ب) يعطي مركبات الأمين (٢٦أ) و(٢٦ب). يتم فصل المركبات (٢٦أ) و(٢٦ب)

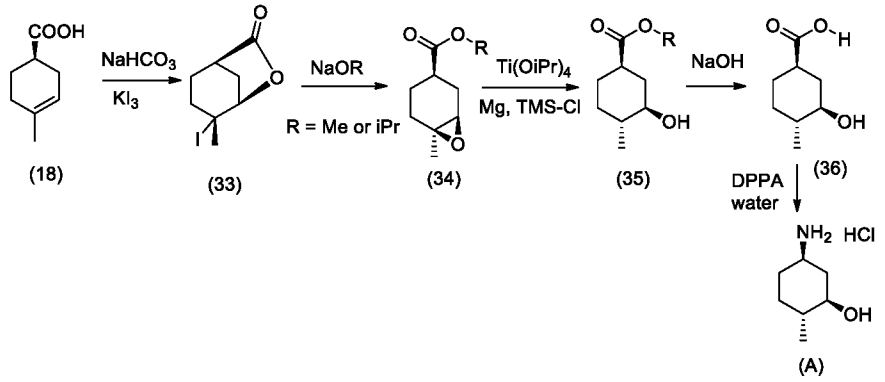
بواسطة الإذابة أو SFC كيرالي لإعطاء (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول أو ملح HCl الخاص به (أ).

المثال ١٠: الطريقة ٦ لتخليق (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول وملح HCl الخاص به



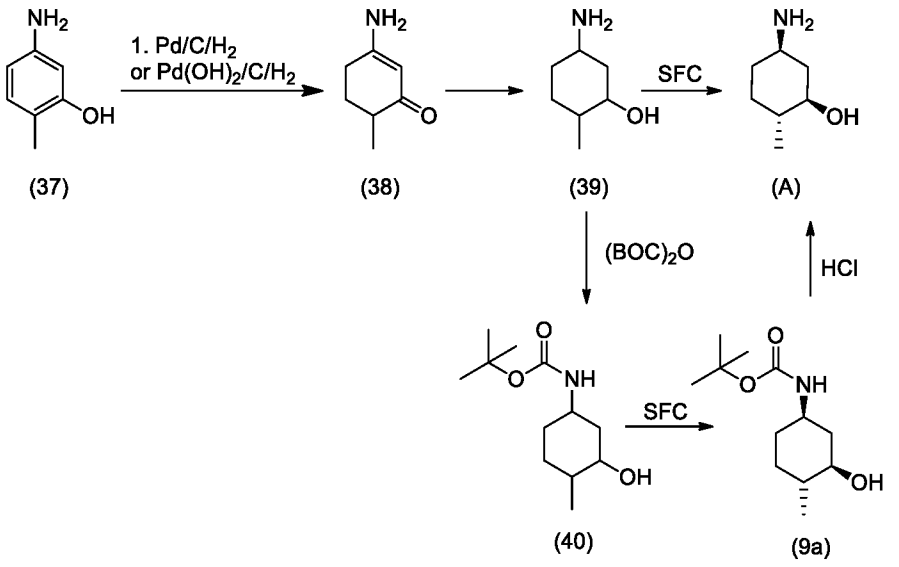
يمكن استخدام الطريقة ٦ لتشكيل (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به بدءًا من أمين amine (٢٧). كما هو موصوف في نشرة طلب البراءة الدولي رقم ١٤٥٥٦٩/٢٠١٢، حماية الأمين (٢٧) بالمركب (٢٨) أعطى فثاليميد phthalimide (٢٩). نزع الإماهة بحمض Dehydration with acid ، مثل H2SO4/KHSO4 أعطى ألكين (٣٠). نزع حماية (٣٠) أعطى أمين (٣١). تم إدخال مجموعة حماية على أمين لإعطاء المركب الراسيمي (٣٢). تم إدخال مجموعة ترانس هيدروكسيل trans hydroxyl بواسطة المعالجة بهيدرو بورون/أكسدة المركب (٣٢) لإعطاء خليط من أربعة مزدوجات التجاسم diastereomers (٩ أ-د). تمت تنقية المركب ٩أ بواسطة SFC كيرالي كما هو موصوف في الطريقة ١. نزع حماية المركب ٩أ بحمض، مثل HCl، يوفر (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول ملح HCl (أ).

المثال ١١: الطريقة ٧ لتخليق (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول (1R,2R,5R)-5-amino-2-methylcyclohexanol وملح HCl الخاص به



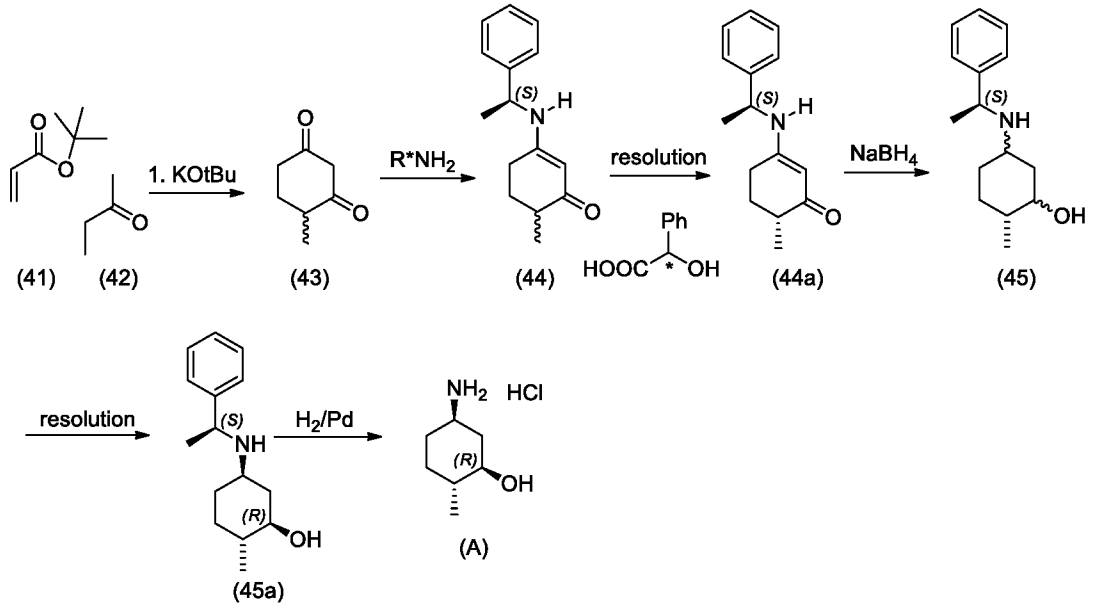
يمكن استخدام الطريقة ٧ لتشكيل (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول وملح HCl الخاص به بدءًا من (R)-حمض (١٨)، الذي يمكن تحضيره كما هو موصوف في الطريقة ٢. المعالجة بيودولاكتون Iodolactonization لـ (١٨) تعطي لاكتون lactone (٣٣). تفاعل (٣٣) مع ألكوكسيد ، مثل NaOMe أو NaOiPr، يوفر إيبوكسيد (٣٤). يتم فتح إيبوكسيد بواسطة Ti(OiPr)4/Mg/TMSCl لإعطاء (٣٥). التحلل بالماء لـ (٣٥)، ثم يتبع ذلك إعادة ترتيب حسب Curtis لـ (٣٦) يعطي (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول أو ملح HCl الخاص به.

المثال ١٢: الطريقة ٨ لتخليق (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول وملح HCl الخاص به



يمكن استخدام الطريقة ٨ لتشكيل (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول وملح HCl الخاص به بدءًا من أنيلاين (٣٧). اختزال (٣٧) بواسطة الهدرجة الحفزية يعطي المركب (٣٨). اختزال (٣٨) بعامل اختزال، مثل NaBH4، يعطي المركب (٣٩). تنقية المركب (٣٩) بـ SFC كيرالي توفر (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول أو ملح HCl الخاص به (أ). بدلًا من ذلك، تتم حماية أمين من المركب (٣٩) بمجموعة Boc لإعطاء خليط من مزدوجات التجاسم (٤٠). تمت تنقية المركب (٤٠) بواسطة SFC كيرالي لإعطاء المركب (٩أ). نزع حماية المركب (٩أ) بحمض مثل HCl يوفر (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول ملح HCl (أ).

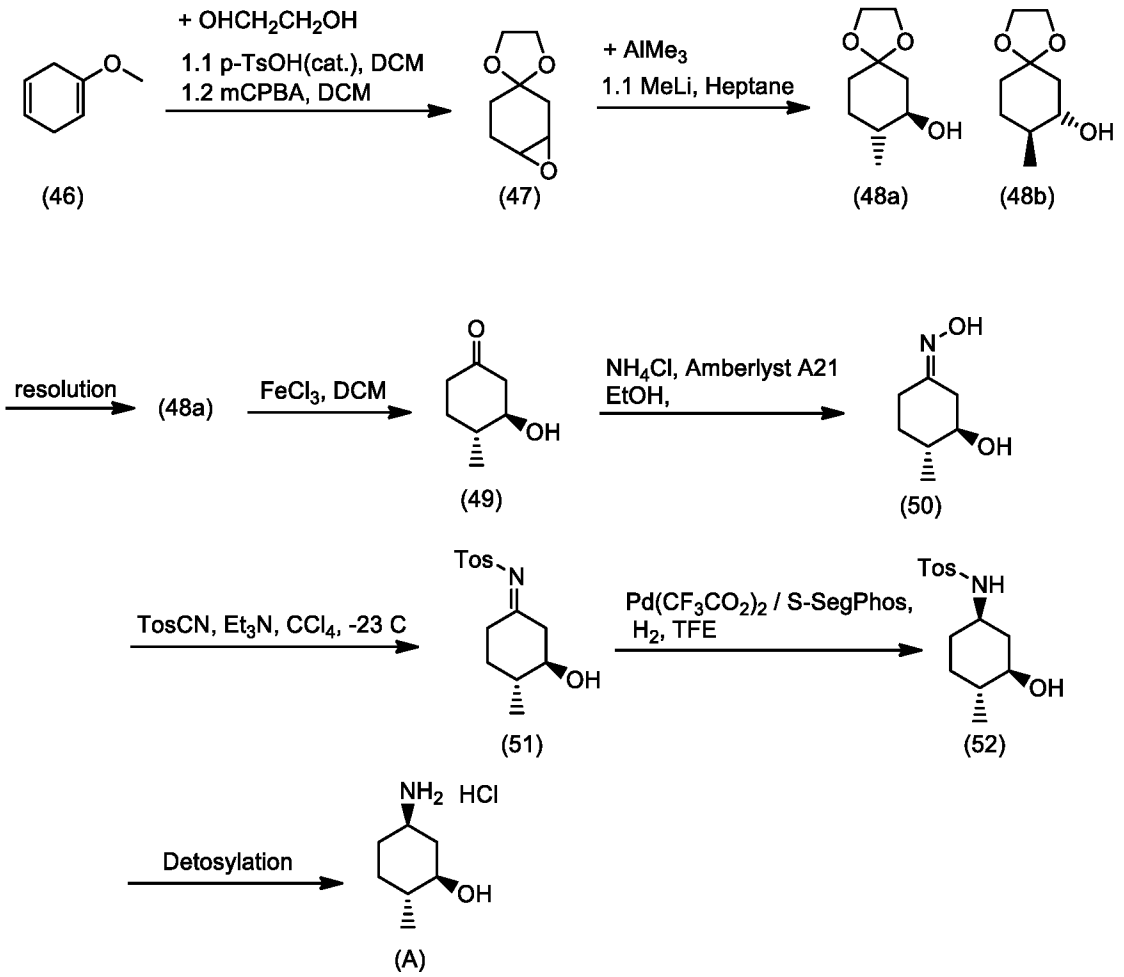
المثال ١٣: الطريقة ٩ لتخليق (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول وملح HCl الخاص به



يمكن استخدام الطريقة ٩ لتشكيل (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول وملح HCl الخاص به بدءًا من ميثيل إيثيل كيتون. تفاعل (٤١) و(٤٢) يعطي داي كيتون gives diketone (٤٣). تتم إضافة أمين كيرالي، مثل (S)- فينيل إيثان أمين gives diketone أو (R)- فينيل إيثان أمين إلى كيتون لإعطاء (٤٤). إذابة (٤٤) تعطي (٤٤أ) مشبع تشاكليًا. اختزال المركب (٤٤أ) يعطي خليط من مزدوجات التجاسم (٤٥). تمت تنقية المركب (٤٥أ)

بواسطة إما SFC كيرالي أو الإذابة. نزع حماية بالهدرجة للمركب (٤٥أ) يوفر (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول أو ملح HCl الخاص به (أ).

المثال ١٤: الطريقة ١٠ لتخليق (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول وملح HCl الخاص به



يمكن استخدام الطريقة ١٠ لتشكيل (R٥،R٢،R١)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول وملح HCl الخاص به بدءًا من المركب (٤٦). تشكيل كيتال يتبع ذلك إدخال مجموعة إيبوكسي على (٤٦) يعطي (٤٧). يتم إدخال كحول ترانس بواسطة فتح إيبوكسيد باستخدام AlMe3/MeLi لإعطاء (٤٨أ) و(٤٨ب). تمت تنقية المركب (٤٨أ) بواسطة إما SFC كيرالي أو الإذابة. نزع حماية (٤٨أ) يعطي كيتون (٤٩). تفاعل (٤٩) مع هيدروكسيل أمين ينتج هيدروكسيل إيمين hydroxylimine (٥٠). عملية المعالجة بتوزيل لـ (٥٠) تعطي توزيل إيمين tosylimine (٥١). اختزال غير متناسق لـ (٥١) باستخدام Pd(CF3CO2)2/S-SegPhos/ H2/TFE أو

محفزات كيرالية أخرى، يعطي توزيل أمين (٥٢). نزع حماية المركب (٥٢) يوفر (R١،R٢،R٥)-٥- أمينو -٢- ميثيل سيكلو هكسانول أو ملح (أ) الخاص به.

الصور الصلبة : الطرق التحليلية

تم إجراء فحص الشكل البلوري للمركب ١ لدراسة سواء يمكن إنتاج الصور الصلبة المختلفة في ظروف مختلفة، مثل different مذيبات، درجات حرارة وتغيرات بالرطوبة مختلفة.

كانت المذيبات المستخدمة في فحص الشكل البلوري المتعدد إما HPLC أو تدرج كاشف، بما في ذلك n-BuOH، أسيتون، ACN، ACN/ماء، DCM، DMSO، EtOAc، EtOH، EtOH/ماء، هبتان، هبتان، IPA، MEK، MeOH، MTBE، THF، THF/ماء، تولوين وماء.

تم تحليل جميع العينات الصلبة الناتجة في فحص الشكل البلوري المتعدد بواسطة XRPD. تم إجراء تحليل XRPD بأداة PANalytical Empyrean أو مقياس حراري لحيود أشعة X بالمسحوق ARL X'TRA باستخدام أشعة Cu Kα عند ١,٥٤ أنسجتروم. كانت أداة PANalytical Empyrean مزودة بأنبوب أشعة X عالي التركيز. تم ضبط فلطية وأمبيرية مولد أشعة X عند ٤٥ كيلو فولت و٤٠ ملي أمبير، على الترتيب. تم ضبط شقوق تفرق الأشعة عند ١/١٦° و١/٨°، وتم ضبط شقوق الاستقبال عند ١/١٦°. تم قياس الأشعة المنحرفة باستخدام كاشف Pixel 2D. تم ضبط مسح مستمر لسيتا-٢- سيتا عند حجم متدرج ٠,٠١٣ أو ٠,٠٢٦ من ٣ درجة إلى٤٠ درجة ٢ سيتا بمعدل دوران للعينة عند ٤. تم استخدام معيار ألومينا ملبد لفحص مواضع الذروة. كانت أداة ARL X'TRA الحرارية مزودة بأنبوب أشعة X عالي التركيز. تم ضبط فلطية وأمبيرية مولد أشعة X عند ٤٥ كيلو فولت و٤٠ ملي أمبير، على الترتيب. تم ضبط شقوق تفرق الأشعة عند ٤ مم و٢ مم وتم ضبط شقوق القياس عند ٠,٥ مم و٠,٢ مم. تم قياس الأشعة المنحرفة باستخدام كاشف حالة صلبة لـSi مُبَرَّد حسب Peltier (Li). تم استخدام مسح مستمر لسيتا-٢- سيتا عند ٢,٤٠ درجة/ دقيقة (٠,٥ ثانية/٠,٠٢درجة تدرج) من ١,٥ درجة إلى٤٠ درجة ٢ سيتا. تم استخدام معيار ألومينا ملبد لفحص مواضع الذروة. تم إجراء عمليات تحليل DSC بمقياس سعرات حرارية تفرسي تفاضلي لاكتشاف TA. تم استخدام إنديوم كمقياس معايرة. تم وضع ٢-٥ مجم تقريبًا من العينة في وعاء DSC مسطح. تم تسخين العينة في وجود

نيتروجين عند معدل يبلغ ١٠ درجة مئوية/ دقيقة، حتى درجة حرارة نهائية تبلغ ٣٠٠ درجة مئوية. تم الإبلاغ عن نقاط الانصهار كدرجات حرارة بدء مستقرأة. تم إجراء عمليات تحليل TGA بمحلل ثقل نوعي حراري لاكتشاف TA. تم استخدام أوكسالات الكالسيوم لفحص أداء. تم وضع ٢-١٠ مجم تقريبًا من عينة موزونة بدقة بوعاء مسطح وتحميلها في فرن TGA. تم تسخين العينة في وجود نيتروجين عند معدل يبلغ ١٠ درجة مئوية/ دقيقة، حتى درجة حرارة نهائية تبلغ ٣٠٠ درجة مئوية.

تحليل الشكل البلوري للعينات تم إجراء بأداة Even Mini SEM. تم تشتيت كميات صغيرة من العينات بحامل العينات، ومن ثمَّ الطلاء بالذهب ورؤيتها بتكبير ٥٠٠ مرة. تم تحديد امتصاص الرطوبة على أنظمة قياس سطح DVS. نمطيًا تم تحميل حجم عينة يبلغ ٥-٢٠ مجم في وعاء مسطح للعينات بأداة DVS وتم تحليل العينة بمحلل امتزاز مميكن DVS عند درجة حرارة الغرفة. زادت الرطوبة النسبية من صفر% إلى ٩٠ % رطوبة نسبية عند ١٠ % رطوبة نسبية متدرجة، ثم عند ٩٥ % رطوبة نسبية. تم عندئذٍ خفض الرطوبة النسبية بطريقة مشابهة لتحقيق دورة امتزاز/ نزع امتزاز كاملة. تم الحصول على أطياف 1H NMR بمقياس أطياف Bruker 300 MHz NMR. تمت إذابة العينات في DMSO-d6 وتحليلها باستخدام ٣٢ عملية مسح.

تجارب الموازنة/الملاط وتجارب التبخير: تم إجراء الموازنة (يشار إليها أيضًا باسم تجارب التمليط) وتجارب التبخير بواسطة إضافة فائض من المركب ١ حتى ٢ مل من مذيب الاختبار. تم تحريك الخليط الناتج لمدة ٢٤ ساعة على الأقل عند درجة حرارة الغرفة و٥٠ درجة مئوية بشكل منفصل. عند الوصول إلى التوازن، تمت إزالة محلول المواد الطافية المشبع، ترشيحه باستخدام مرشحات PTFE بطول ٠,٤٥ ميكرو متر والسماح له بالتبخر في قارورة مفتوحة في وجود نيتروجين عند درجة حرارة الغرفة و٥٠ درجة مئوية، على الترتيب. تم عزل المادة الصلبة الناتجة من الموازنة وتجفيفها بالهواء قبل التحليل.

تم إجراء تجارب الموازنة عند درجة حرارة الغرفة و٥٠ درجة مئوية باستخدام الصورة "أ" كمادة بدء. تم تلخيص النتائج في الجدول ١. تم تأكيد أن المواد الصلبة المعزولة من MTBE، هبتان وماء هي الصورة "أ" بواسطة أنماط XRPD. أعطت جميع المذيبات الأخرى صورًا جديدة. تم تعيين المواد الصلبة المعزولة من أسيتون، DCM، THF وTHF/ماء كصورة "ب". تم تعيين المادة

الصلبة المعزولة من EtOH/ماء، EtOH، ACN، ACN/ماء وIPA كصورة "ج". تم تعيين المواد الصلبة المعزولة من MeOH كصورة "د". تم تعيين المواد الصلبة المعزولة من n-BuOH كصورة "هـ". تم تعيين المواد الصلبة المعزولة من تولوين كصورة "و". تم تعيين المواد الصلبة المعزولة من EtOAc كصورة "ز". تم تعيين المواد الصلبة المعزولة من DMSO كصورة "ح".

٥ وجد أن جميع الصور بجانب الصورة "أ" تذوب أثناء المزيد من تحديد الخصائص.

الجدول ١. تجارب الموازنة للصورة "أ" عند درجة حرارة الغرفة و٥٠ درجة مئوية

مذيب	الصورة بواسطة XRPD	
	درجة حرارة الغرفة	٥٠ درجة مئوية
أسيتون	ب	أ+ ب
ACN	ج	ج
ACN/ H2O (١: ١)	ج	ج
n-BuOH	هـ	-
EtOH	ج	-
EtOH/ H2O (١: ١)	ج	-
MeOH	د	-
IPA	ج	-
EtOAc	ز	-
MEK	ج	ب
DCM	ب	-

MTBE	أ	أ
هبتان Heptane	أ	أ
تولوين Toluene	و	و
THF	ب	-
THF/ H2O (١: ١)	ب	-
H2O	أ	أ

- : لم يتم إجراؤه

تم إجراء تجارب التبخير عند درجة حرارة الغرفة و٥٠ درجة مئوية. تم تلخيص النتائج في الجدول ٢. أعطت المذيبات التي أظهرت قابلية ذوبان كافية للصورة "أ" صور ذوابة مشابهة كما هو ملاحظ أثناء تجارب الموازنة.

٥ الجدول ٢. تجارب التبخير للصورة "أ" عند درجة حرارة الغرفة و٥٠ درجة مئوية.

مذيب	الصورة بواسطة XRPD	
	RT	٥٠ درجة مئوية
أسيتون	-	-
ACN	-	-
ACN/ H2O (١: ١)	ج	ج
n-BuOH	-	هـ
EtOH	ج	ج
EtOH/ H2O (١: ١)	ج	أ

MeOH	د	د
IPA	ج	ج
EtOAc	ز	ز
MEK	–	–
DCM	–	–
MTBE	–	–
هبتان Heptane	–	–
تولوين	–	–
THF	ب	ب
THF/ H2O (١: ١)	ب	ب
H2O	–	–

– : غير قابل للتحليل

تجارب إعادة البلورة بعامل مضاد للإذابة وتجارب إعادة البلورة بالتبريد لإعادة البلورة بالتبريد، تم إشباع كل من المذيبات المختارة (MeOH، EtOH، EtOH/ماء) بالمركب ١ عند ٦٠ درجة مئوية. تم تقليب المحلول عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ١٠ دقائق، ترشيحه باستخدام مرشح محقني PTFE بطول ٠,٤٥ ميكرو متر، ومن ثمَّ تبريده إلى درجة حرارة الغرفة بصورة طبيعية ومن ثمَّ وضعه في ثلاجة. تم عزل المادة الصلبة الناتجة من إعادة البلورة وتجفيفها بالهواء قبل التحليل.

لإعادة البلورة بعامل مضاد للإذابة، تم إشباع المذيبات المختارة (MeOH، EtOH، IPA، وEtOAc) بالمركب ١ عند ٦٠ درجة مئوية. بمجرد ذوبان المادة الصلبة بالكامل، تم ترشيح جزء من محلول في قارورة مسبقة التسخين وتمت إضافة العامل المضاد للإذابة المختار (ماء، MTBE، أو هبتان) عند ٦٠ درجة مئوية. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة بصورة طبيعية

ومن ثمَّ وضعه في ثلاجة. تم عزل المادة الصلبة الناتجة من إعادة البلورة وتجفيفها بالهواء قبل التحليل. تم استخدام MeOH، EtOH، EtOH/ماء، IPA، وEtOAc كمذيبات مفردة أو أولية. تم استخدام ماء، MTBE، وهبتان كعامل مضاد للإذابة. تم تلخيص النتائج في الجدول ٣. أنتجت عمليات البلورة باستخدام ماء كعوامل مضادة للإذابة فقط الصورة "أ". أعطت جميع المذيبات الأخرى أو توليفات الإذابة صور ذوابة مشابهة كما هو ملاحظ أثناء تجربة الموازنة.

الجدول ٣. ملخص تجارب إعادة البلورة.

مذيب أولي	عامل مضاد للإذابة	معدل الإذابة	الصورة بواسطة XRPD
MeOH	غير منطبق	غير منطبق	د
EtOH	غير منطبق	غير منطبق	ج
EtOH/ H2O (١: ١)	غير منطبق	غير منطبق	ج
MeOH	ماء	١: ٩	أ
MeOH	MTBE	١: ٩	د
EtOH	ماء	١: ٩	أ
EtOH	MTBE	١: ٩	أ+ ج
EtOH	هبتان	١: ٩	ج
EtOH	ACN	١: ٩	ج
IPA	هبتان	١: ٩	أ+ ب+ج
EtOAc	MTBE	١: ٩	ز
EtOAc	هبتان	١: ٩	ز

غير محدد: غير منطبق. تم إجراء تجارب إضافية باستخدام DMSO كمذيب أولي. وجد أن المواد الصلبة المعزولة تكون صورة جديدة وتم تعيينها كصورة "ح".

تجارب التحويل : تم إجراء المزيد من تجارب تحويل الصور لتحديد التحول البيني ضمن الصور الصلبة. تم تلخيص النتائج في الجدول ٤. تم احتجاز الصور المذابة في ظروف متساوية الحرارة عند ١٥٠ درجة مئوية لمدة ٥ دقائق وتوافقت المواد الصلبة الناتجة مع الصورة "أ". أعطت جميع الملاطات المائية أيضًا الصورة "أ".

الجدول ٤. تجارب تحويل المركب ١

الصورة (الصور) الصلبة البادئة	مذيب/ الظرف	درجة الحرارة/ الظرف	نتيجة XRPD
الصورة "ب"	تسخين	احتجاز في ظروف متساوية الحرارة عند ١٥٠ درجة مئوية لمدة ٥ دقائق	الصورة "أ"
الصورة "ج"	تسخين	احتجاز في ظروف متساوية الحرارة عند ١٥٠ درجة مئوية لمدة ٥ دقائق	الصورة "أ"
الصورة "د"	تسخين	احتجاز في ظروف متساوية الحرارة عند ١٥٠ درجة مئوية لمدة ٥ دقائق	الصورة "أ"
الصورة "هـ"	تسخين	احتجاز في ظروف متساوية الحرارة عند ١٥٠ درجة مئوية لمدة ٥ دقائق	الصورة "أ"
الصورة "و"	تسخين	احتجاز في ظروف متساوية الحرارة عند ١٥٠ درجة	الصورة "أ"

		مئوية لمدة ٥ دقائق	
الصورة "ز"	تسخين	احتجاز في ظروف متساوية الحرارة عند ١٥٠ درجة مئوية لمدة ٥ دقائق	الصورة "أ"
الصورة "ح"	تسخين	احتجاز في ظروف متساوية الحرارة عند ١٥٠ درجة مئوية لمدة ٥ دقائق	الصورة "أ"
الصورة "ب"	ملاط في ماء	درجة حرارة الغرفة، لمدة ٥ أيام	الصورة "أ"
الصورة "ج"	ملاط في ماء	درجة حرارة الغرفة، لمدة ٥ أيام	الصورة "أ"
الصورة "د"	ملاط في ماء	درجة حرارة الغرفة، لمدة ٥ أيام	الصورة "أ"
الصورة "هـ"	ملاط في ماء	درجة حرارة الغرفة، لمدة ٥ أيام	الصورة "أ"
الصورة "و"	ملاط في ماء	درجة حرارة الغرفة، لمدة ٥ أيام	الصورة "أ"
الصورة "ز"	ملاط في ماء	درجة حرارة الغرفة، لمدة ٥ أيام	الصورة "أ"
الصورة "ح"	ملاط في ماء	درجة حرارة الغرفة، لمدة ٥ أيام	الصورة "أ"

ملخص صور متعددة الصيغ البلورية

وجد إجمالي ثماني صور بلورية للمركب ١ أثناء دراسة فحص الشكل البلوري المتعدد هذه. تم توضيح مخطط تراص أنماط XRPD لهذه الصور في الشكل ٣٧، وتم تلخيص الخصائص المادية في الجدول ٥.

الجدول ٥. ملخص تحديد الخصائص المادية للمركب ١ المتبلر.

الصورة	الوصف	الظروف التمثيلية	بدء أو ذروة DSC (درجة مئوية)	فقد TGA (% بالوزن)	DVS أو تعليقات أخرى
A	هيدرات متفرعة غير متكافئة العناصر	Rx من نظام إذابة مشبع بالماء	٢٢٣ (بدء)	٠,٥	١,٢ % بالوزن من امتصاص الماء عند من صفر إلى ٩٥ % رطوبة نسبية؛ ١,٠ % بالوزن عند ٨٠ % رطوبة نسبية
B	الذوابة	الملاط أو Rx من أسيتون (أو DCM، THF)	١٤٧ (إندو، صغير)، ٢٢٣ (بدء)	٨,٥	غير متوفر
C	الذوابة	الملاط أو Rx من EtOH/ماء (أو EtOH، ACN، IPA)	١٤٣ (إندو، صغير)، ٢٢٤ (بدء)	٧,٣	غير متوفر

D	الذوابة	الملاط أو Rx من MeOH	١٧١ صغير)، (بدء)	(إندو ٢٢٣	~ ٤ غير متوفر
E	الذوابة	الملاط في n-BuOH	١٢٤ صغير)، (بدء)	(إندو ٢٢٤	١٠,٣ غير متوفر
F	الذوابة	الملاط في تولوين	١١٣ صغير)، (بدء)	(إندو ٢٢٣	٦,٩ غير متوفر
G	الذوابة	الملاط أو Rx من EtOAc	١١٦ صغير)، (بدء)	(إندو ٢٢٣	١١,٩ غير متوفر
H	الذوابة	الملاط في DMSO	١٦٠ صغير)، (بدء)	(إندو ٢٢٢	١١,٢ غير متوفر
I	الذوابة	Rx من سلفولان وماء (١: ١).	١١٨ صغير)، (نقطة انصهار)	(إندو ٢١٣	غير محدد غير متوفر
غير متبلر		معالجة بالحرارة	تحول الزجاج درجة الحرارة: ١٠٦,٦		غير محدد غير متوفر

غير متوفر: غير متوفر.

الصورة "أ" : الصورة "أ" هي صورة صلبة متبلرة من هيدرات متفرعة غير متكافئة العناصر من المركب ١. تم الحصول على هذه الصورة في الغالب من تجارب إعادة البلورة أو تجارب التمليط في أنظمة إذابة مائية أو "مشبعة بالماء".

يمكن الحصول على الصورة "أ" أيضًا بواسطة تحويل الصورة "ح". تم تسخين خليط من الصورة الخام "ح" (٤ جم) وماء (٤٠ مل) إلى ٧٠ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم تجميع المنتج بواسطة الترشيح بالسحب. تم تجفيف العجينة في الحالة الرطبة في فرن يعمل بالتفريغ عند ٤٠ درجة مئوية مع تصريف النيتروجين لمدة ١٦ ساعة لإعطاء ٢-(T-بيوتيل أمينو)-٤-((R١،R٣،R٤)-٣- هيدروكسي -٤- ميثيل سيكلو هسكيل أمينو) بيريميدين -٥- كاربوكساميد كصورة "أ" ومادة صلبة بيضاء اللون (٣,٥٤ جم، ٨٠ %).

تم تخطيط تأثير درجة الحرارة (٢٢ درجة مئوية - ٧٠ درجة مئوية) وتركيبات الماء في DMSO (٥٠%-٨٨%) على استقرار الصورة "أ" والصورة "ح" من المركب ١ في الجدول ٦ والشكل ٤٥. تشير هذه المعلومات إلى أن الصورة "أ" هي صورة مستقرة بشكل ديناميكي حراري في خليط ماء/DMSO المشبع بالماء (<٧٠%).

الجدول ٦. الصور المستقرة بعد تجارب تمليط الصورة "ح" بنسبة ماء/DMSO من ٥٠ إلى ٨٨% ودرجات حرارة من ٢٢ درجة مئوية إلى ٧٠ درجة مئوية.

درجة الحرارة	% ماء في DMSO (صورة مستقرة متعددة الشكل البلوري)						
	٥٠%	٦٠%	٦٧%	٧٠%	٨٠%	٨٦%	٨٨%
٧٠ درجة مئوية	أ						
٦٠ درجة مئوية	أ	أ	أ	أ	أ		
٤٠ درجة مئوية	ح	أ / ح		أ	أ		
٢٢ درجة مئوية	أ / ح	ح	ح	أ	أ	أ	أ

تم تفضيل الصورة "أ" عند ٦٠ درجة مئوية من ١: ١ (٥٠% ماء) إلى ١: ٤ DMSO: ماء (٨٠% ماء) وبقيت كصورة "أ" عند ٢٢ درجة مئوية في ٧٠-٨٨% ماء في DMSO. ٧٠% ماء في DMSO كان عند حافة تحويل الصورة بين الصورة "أ" والصورة "ح". بالتالي، تم اختيار تركيبة المذيب النهائية على أنها ٨٠% ماء في DMSO. تشير هذه النتائج إلى أن تخليق المركب ١ باستخدام ٥ مرة حجم من DMSO، إضافة ٢٠ مرة حجم من ماء عند ٦٠ درجة مئوية إلى خليط التفاعل بعد انتهاء التفاعل سوف يعطي المركب ١ كصورة "أ".

الصورة "أ" لها نمط تبلر XRPD كما هو موضح في الشكل ١. تشبه هيئة البلورة مكعب أو قضيب كما هو موضح في الشكل ٢. تم توضيح المخططات الحرارية TGA وDSC للصورة "أ" في الشكل ٤ والشكل ٥، على الترتيب. أوضح المخطط الحراري DSC حدث هام واحد فقط بدرجة حرارة بدء تساوي ٢٢٣ درجة مئوية، مناظرًا الانصهار/ التفكك. تمت ملاحظة فقد وزن بـTGA بمقدار ٠,٤٥% حتى ١٥٠ درجة مئوية. توافق طيف 1H NMR للصورة "أ" مع بنية المركب ١ (انظر الشكل ٧).

تم تحديد سلوك امتزاز/ نزع امتزاز الرطوبة للصورة "أ" بواسطة DVS. تم تلخيص النتائج في الشكل ٦. تمت ملاحظة إجمالي تغير كتلة بمقدار ٢,٣ % بين صفر و٩٥ % رطوبة نسبية، بتغير شديد بمقدار ١,٣ % بين صفر و١٠ % رطوبة نسبية. بعد الخضوع إلى دورات الامتزاز/ نزع الامتزاز، أوضح مخطط الحيود XRPD للعينة عدم وجود تغيير (انظر الشكل ٨). تمت ملاحظة تغير شديد بين صفر و١٠ % رطوبة نسبية للعديد من العينات، لكن اختلفت كمية امتصاص الماء بين العينات. تراوح إجمالي امتصاص الماء بين صفر و٩٥ % رطوبة نسبية من تقريبًا ٠,٥ % إلى ٢ % لجميع الصورة "أ" العينات التي تم تحليلها.

تم إجراء المزيد من تحديد الخصائص باستخدام حيود أشعة X لبلورة واحدة للصورة "أ". تمت إذابة البنية في حيز مجموعة P2(١)٢(١)٢(١). تم تلخيص بيانات البلورة وتنقيح البنية في الجدول ٧. تم حساب نمط أشعة X بالمسحوق وطابق أنماط XRPD التجريبية الملاحظة للصورة "أ"، كما هو موضح في الشكل ١. تم إيجاد الإشغال الجزيئي لجزيئات الماء في مركبات لاتكس بلورية. تضمين بالكاد ٢٠% من معامل R المخفض للإشغال من ٥,٢ % إلى ٣,٦ %. كشف رسم تغليف الخلية بطول المحور b كما هو موضح في الشكل ٢ عن جزيئات ماء متفرعة في مركبات

لاتكس بلورية. اقترحت هذه الملاحظات أن الصورة "أ" هي هيدرات متفرعة. محتوى الماء النظري هو ١,١ % بالوزن لمقدار ٠,٢ مكافئات مولارية من الماء و٢,٧ % بالوزن لمقدار ٠,٥ مكافئات مولارية من الماء.

الجدول ٧. بيانات البلورة وتنقيح بنية الصورة "أ".

الصيغة التجريبية	C16 H27 N5 O2 (وزن/ حوالي ٠,٢ H2O)
وزن الصيغة	٣٢١,٤٣
درجة الحرارة	١٠٠(٢) كالفن
الطول الموجي	٠,٧١٠٧٣ أنجستروم
النظام البلوري	معين متعامد المحاور
حيز المجموعة	P2(١)٢(١)٢(١)
أبعاد وحدة الخلايا	a = ١٠,٢٩٠٥(١٥) أنجستروم؛ α= ٩٠°
	b = ١٠,٧٧٥٥(١٩) أنجستروم β= ٩٠°
c = ١٦,٥٥٧(٢) أنجستروم	γ= ٩٠°
حجم	١٨٣٦,٠(٥) أنجستروم ٣
Z	٤
الكثافة (محسوبة)	١,١٦٣ جم/ سم٣
معامل الامتصاص	٠,٠٧٩ مم -١
F(000)	٦٩٦

حجم البلورة	٠,٣٥ x ٠,٣٥ x ٠,٣٠ مم ٣
مدى سيتا لتجميع البيانات	٣,٦٨ إلى ٢٥,٤٣°
مُديَّ المؤشر	-١٢=>h=>١٢، -١٢=>k=>١٢، -١٨=>l=>١٩
الانعكاسات المجمعة	٧٤٨٠
الانعكاسات المستقلة	٣٢٩٧ [٠,٠٣٦٩ = (int)R]
التمام إلى سيتا = ٢٥,٠٠°	٩٩,٥ %
تصحيح الامتصاص	مسح متعدد
الحد الأقصى والأدنى للإرسال	٠,٩٧٦٦ و٠,٩٧٢٨
طريقة التنقيح	مصفوفة تامة بأقل مربعات على F2
البيانات / القيود / المتغيرات	٣٢٩٧ / ٢ / ٢٢١
جودة الملائمة على F2	١,٠٤٦
مؤشرات R النهائية [I>٢sigma(I)]	R1 = ٠,٠٣٦٥، w R2 = ٠,٠٨٦٨
مؤشرات R (جميع البيانات)	R1 = ٠,٠٤٣٣، w R2 = ٠,٠٩١٠
متغير البنية المطلق	٠,٨(١٢)
ذروة الحيود الأعلى والثقب	٠,١٧٥ و-٠,١٧٠ e أنجستروم-٣

تم تحديد سمات استقرار الصورة "أ" كذلك بواسطة اختبار الانضغاط وتجارب نقل الصورة. عند استخدام ضغط يبلغ ٢٠٠٠ رطل لكل بوصة مربعة لمدة حوالي ١ دقيقة، ظلت المادة هي الصورة "أ"، بحيود ذروات أكبر قليلًا (انظر الشكل ٩). أوضحت نتائج تجارب نقل الصورة في الجدول ٤

أن جميع صور الذوابة تتحول إلى الصورة "أ" عند الذوبان بواسطة تسخين أو عند التمليط في ماء. اقترحت هذه النتائج أن الصورة "أ" هي الأكثر استقرارًا أو الصورة القابلة للتطور من المركب ١.

يوفر الشكل ١ نمط XRPD للصورة "أ". تم توفير قائمة لذروات حيود أشعة X للصورة "أ" أدناه في الجدول ٨.

٥ الجدول ٨. ذروات حيود أشعة X للصورة "أ"

اثنتان من زوايا سيتا (°)	الحيز d (أنجستروم)	الشدة النسبية (%)
٩,٧٤	٩,٠٨١١	٣,٧
١٠,٥٥	٨,٣٨٢٠	٥٦,٢
١١,٨٦	٧,٤٦٣٣	٢٦,٢
١٢,٩٨	٦,٨١٨٧	٦,٩
١٣,٦١	٦,٥٠٧٩	١٠٠,٠
١٥,٩٠	٥,٥٧٥٠	٦,٤
١٦,٤١	٥,٤٠٣١	٢,٩
١٧,٢٠	٥,١٥٥٠	٤٣,٠
١٧,٨٥	٤,٩٧٠٦	٣١,٩
١٨,٠٤	٤,٩١٨٠	٤٢,٦
١٨,٥٤	٤,٧٨٦٨	٧,٨
١٩,٢٩	٤,٦٠٠٣	٥,٣

١٩,٥٦	٥٣٨٦ .٤	١٥,٢
١٩,٨٤	٤,٤٧٤٤	٨٣,٥
٢٠,١٩	٤,٣٩٨٩	١,٨
٢١,٣٧	٤,١٥٧٢	١٥,١
٢١,٨٣	٤,٠٧١٥	١٠,٨
٢٢,٩٠	٣,٨٨٤٢	٢٩,٧
٢٣,٤٦	٣,٧٩٢٠	٨,٥
٢٣,٨٤	٣,٧٣٢٠	٣,٦
٢٤,٣٦	٣,٦٥٣٧	٣٠,٠
٢٤,٨٨	٣,٥٧٨٢	٤,٦
٢٥,٢٩	٣,٥٢٢٢	٢,٣
٢٦,١٤	٣,٤٠٩٣	٢,٧
٢٦,٩٢	٣,٣١٢٠	٢,١
٢٧,٨٣	٣,٢٠٥٥	٦,٨
٢٨,٣٠	٣,١٥٣٨	٨,٨
٢٨,٦٩	٣,١١١٥	١,٥
٢٩,٢١	٣,٠٥٧٤	٥,٦
٣٠,٥٠	٢,٩٣١٤	١,٢

٣١,٦٣	٢,٨٢٨٦	٢,١
٣٢,١١	٢,٧٨٧٨	١,٥
٣٢,٦٣	٢,٧٤٤٤	٢,٧
٣٣,١٧	٢,٧٠٠٨	٠,٦
٣٤,٣٢	٢,٦١٢٩	١,١
٣٤,٧٤	٢,٥٨٢٦	٣,١
٣٦,٠٠	٢,٤٩٥٠	١,٧
٣٦,٥٦	٢,٤٥٨٢	٢,٧
٣٦,٩٥	٢,٤٣٣٠	١,٨
٣٧,٢٦	٢,٤١٣١	١,٥
٣٧,٦١	٢,٣٩١٨	٣,٣
٣٨,٤٠	٢,٣٤٤٢	١,٥
٣٩,٠٧	٢,٣٠٥٦	٢,٧
٣٩,٣٤	٢,٢٩٠٥	١,٥
٣٩,٦٤	٢,٢٧٣٩	١,٠

الشكل ٣ هي صورة SEM للصورة "أ".

قابلية الذوبان الداخلية للصورة "أ" عند ٢٥ درجة مئوية بعد ٢٤ ساعة كانت ٠,٠٣٨ مجم/ مل و٠,٢٨٩ مجم/ مل عند رقم هيدروجيني pH يبلغ ٤. ٥. على الرغم من أن الصورة "أ" هي هيدرات متفرعة، فهي تتمتع بقدرة امتصاص بطيئة نسبيًا للماء عند درجة حرارة الغرفة. على الرغم من ذلك، يحتمل أن تمتص الصورة "أ" حتى ٣% ماء بعد التخزين عند ٤٠ درجة مئوية/٧٥%

رطوبة نسبية لمدة ٧ شهور. يمكن أن يعتمد امتصاص الماء بقوة على رطوبة ظروف التخزين وبالتالي، من الموصى به حماية المركب ١ من الرطوبة أثناء التخزين.

الصورة "ب"

تم الحصول على الصورة "ب" من إعادة البلورة أو تجارب تمليط الصورة "أ" في أسيتون، CH2Cl2 أو THF. الصورة "ب" لها نمط تبلر XRPD كما هو موضح في الشكل ١٠. تم توضيح المخططات الحرارية TGA وDSC للصورة "ب" التي تم الحصول عليها من أسيتون في الشكل ١١ والشكل ١٢، على الترتيب. ناظر فقد وزن بـTGA بمقدار ٨,٥ % بالوزن ذروة DSC صغيرة النطاق عند حوالي ١٤٧ درجة مئوية ويمكن أن يُعزى إلى فقد المذيب في الصورة "ب". ناظرت ذروة DSC كبيرة النطاق بدرجة حرارة بدء تساوي ٢٢٣ درجة مئوية لذوبان/ تفكك الصورة "أ". تم الحصول على طيف 1H-NMR لعينة الصورة "ب" وأوضح تقريبًا ٠,٥ مكافئات مولارية من أسيتون (انظر الشكل ١٣). محتوى أسيتون النظري في شبه ذوابة من المركب ١ يساوي ٨,٣ % بالوزن، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. اقترحت هذه الملاحظات أن الصورة "ب" هي شبه ذوابة في أسيتون من المركب ١. أوضحت تجارب نقل الصورة أن تسخين الصورة "ب" أعلى من درجة حرارة الذوبان نتج عنه الصورة "أ". نتج عن الملاط من الصورة "ب" في ماء أيضًا الصورة "أ".

تم توفير قائمة ذروات حيود أشعة X للصورة "ب" أدناه في الجدول ٩.

الجدول ٩. ذروات حيود أشعة X للصورة "ب"

اثنتان من زوايا سيتا (°)	الحيز d (أنجستروم)	الشدة النسبية (%)
٩,٨٠	٩,٠٢٥١	١٠٠,٠
١٠,٣٠	٨,٥٨٦٧	١٦,٤
١٢,٢٣	٧,٢٣٧٩	٥,٦

١٤,٦٢	٦,٠٦٠٤	١٠,٩
١٦,٧٠	٥,٣٠٩١	٢,٠
١٧,٢٩	٥,١٢٨٥	٩٦,٦
١٨,٢٣	٤,٨٦٥٤	٢٥,٤
١٨,٥٩	٤,٧٧٢٢	٥,٣
١٩,٦١	٥٢٦٨ .٤	٠,٦
٢٠,١٩	٤,٣٩٧٦	٢,٩
٢٠,٦٦	٤,٢٩٩٢	١١,٤
٢٠,٩٤	٤,٢٤٢٥	٢,٢
٢١,٧٤	٤,٠٨٧٣	٩٦,٥
٢٣,٠٣	٣,٨٦٢٠	١,٤
٢٣,٨٤	٣,٧٣٢٧	١,٥
٢٤,٣٢	٣,٦٥٩٩	٢,٠
٥٨ .٢٤	٣,٦٢٢٣	٦,٠
٢٥,٨٨	٣,٤٤٢٥	٧,١
٢٦,٢٧	٣,٣٩٢٤	٦,٩
٢٦,٨٦	٣,٣١٩٢	٨,٣
٢٧,٥٢	٣,٢٤١١	٢,٤

٢٨,٣٥	٣,١٤٧٨	٤,١
٢٨,٦٢	٣,١١٩٠	١,٢
٢٩,٦٣	٣,٠١٥٥	٥,٦
٣٠,٥٥	٢,٩٢٦٥	٩,٩
٣٠,٨٧	٢,٨٩٦٥	٢,٢
٣١,٤٤	٢,٨٤٥٩	١,٧
٣٢,١٢	٢,٧٨٧١	٠,٦
٣٣,٧١	٢,٦٥٩٢	١,٢
٣٣,٩٥	٢,٦٤٠٧	٠,٨
٣٤,٩٦	٢,٥٦٦٧	١,٥
٣٥,٩٤	٢,٤٩٨٧	٢,١
٣٦,١٤	٢,٤٨٥٥	١,٣
٣٦,٥٦	٢,٤٥٧٩	١,٨
٣٧,٢٢	٢,٤١٥٦	٠,٦
٣٨,٧٦	٢,٣٢٣٠	١,٤

الشكل ١٣ يوفر 1H NMR (DMSO-d6) للصورة "ب" مع δ 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 - 1.04 (m, 1H), 1.04 - 1.28 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.60 - 1.74 (m, 1H), 1.83 - 1.98 (m, 1H), 2.09 (s, 3H, acetone), 2.10 - 2.19 (m, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 1H), 3.76 - 3.99 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.5 Hz,

1H), 6.64 (br. s., 1H), 6.94 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), .8.93 (br. s., 1H)

الصورة "ج"

تم الحصول على الصورة "ج" من إعادة البلورة أو تجارب تمليط الصورة "أ" في EtOH/ماء، EtOH، ACN أو IPA. الصورة "ج" had نمط تبلر XRPD كما هو موضح في الشكل ١٤. المخططات الحرارية TGA وDSC للصورة "ج" الذي تم الحصول عليه من EtOH/ماء تم توضيح في الشكل ١٥ والشكل ١٦، على الترتيب. فقد وزن بـTGA بمقدار ٧,٣ % بالوزن ناظر ذروة DSC صغيرة النطاق عند حوالي ١٤٣ درجة مئوية ويمكن أن يُعزى إلى فقد المذيب في الصورة "ج". ذروة DSC كبيرة النطاق بدرجة حرارة بدء تساوي ٢٢٤ درجة مئوية ناظر لذوبان/ تفكك الصورة "أ". تم الحصول على طيف 1H-NMR للصورة "ج" العينة وأوضح تقريبًا ٠,٥ مكافئات مولارية من EtOH (انظر الشكل ١٧). theoretical EtOH content of شبه ذوابة من المركب ١ يساوي ٦,٧ % بالوزن، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. اقترحت هذه الملاحظات أن الصورة "ج" هي شبه ذوابة في إيثانول من المركب ١. أوضحت تجارب نقل الصورة أن تسخين الصورة "ج" أعلى من درجة حرارة الذوبان نتج عنه الصورة "أ". الملاط من الصورة "ج" في ماء أيضًا نتج عن الصورة "أ".

قائمة ذروات حيود أشعة X للصورة "ج" تم توفير أدناه في الجدول ١٠.

الجدول ١٠. ذروات حيود أشعة X للصورة "ج"

اثنتان من زوايا سيتا (°)	الحيز d (أنجستروم)	الشدة النسبية (%)
٩,٨٣	٨,٩٩٦٠	٧٧,٧
١٠,٢١	٨,٦٦٣٠	٢٣,٠
١٢,١٦	٧,٢٨٠٧	١٣,٣

١٤,٦٦	٦,٠٤١٩	٩,٦
١٥,٥٢	٥,٧٠٨٠	٠,٨
١٦,٥٠	٥,٣٧١٢	١,٤
١٧,٢٦	٥,١٣٧٦	٦٢,٢
١٧,٦١	٥,٠٣٥٤	١٩,٦
١٧,٩١	٤,٩٥٣٤	٨,٩
١٨,١٨	٤,٨٧٩٩	١٨,٥
١٨,٦٥	٤,٧٥٩١	١٢,٥
١٩,٦٧	٥١٣٣ .٤	١,٤
١٩,٩٩	٤,٤٤١٤	٢,٩
٢٠,٤٦	٤,٣٣٩٩	١٤,٢
٢١,٨٦	٤,٠٦٦٤	١٠٠,٠
٢٣,٣٢	٣,٨١٥١	٢,٩
٢٣,٧٨	٣,٧٤١٦	٣,٩
٢٤,٤٤	٣,٦٤٢١	٨,٤
٢٥,٦٥	٣,٤٧٣٠	٩,٨
٢٥,٨١	٣,٤٥٢٠	٥,٨
٢٦,٢٨	٣,٣٩١٤	٨,٤

٢٦,٧٢	٣,٣٣٦٠	٧,٩
٢٧,٤٦	٣,٢٤٨١	٢,٦
٢٨,٠٤	٣,١٨٢٠	١,٥
٢٨,٣٠	٣,١٥٣٦	٢,٦
٢٨,٦٠	٣,١٢١٠	٨,٣
٢٩,٥٦	٣,٠٢١٦	٥,٥
٣٠,٤٧	٢,٩٣٤٢	٣,٧
٣٠,٧٠	٢,٩١٢٧	٦,٨
٣١,٢٩	٢,٨٥٨٦	٢,٣
٣١,٧٧	٢,٨١٧٠	٠,٨
٣٢,١٦	٢,٧٨٣٠	٠,٥
٣٢,٩٤	٢,٧١٩٤	٠,٤
٣٣,٥٥	٢,٦٧٠٨	٠,٩
٣٤,٠٠	٢,٦٣٦٧	١,١
٣٤,٨٥	٢,٥٧٤٤	٠,٦
٣٥,١٤	٢,٥٥٤١	٠,٥
٣٥,٥٧	٢,٥٢٣٨	١,٩
٣٥,٩٠	٢,٥٠١٣	١,٩

٣٦,٦٢	٢,٤٥٤٢	٢,٢
٣٧,٧٦	٢,٣٨٢٨	٠,٧
٣٨,٩٣	٢,٣١٣٦	١,١

الشكل ١٧ يوفر 1H NMR (DMSO-d6) للصورة "ج" with δ ٠,٩٤ (d، J = ٦,٤ Hz، H٣)، ١,٠٠ - ١,٢٧ (m، ٥,٦ H) {تتضمن ١,٠٢ (t، J = ٧,٠ Hz، H١,٦، إيثانول)}، ١,٣٦ (s، H٩)، ١,٦٧ (dd، J = ٣,٣، ١٣,١ Hz، 1H)، ١,٨١ - ٢,٠٠ (m، 1H)، ٢,١٠ - ٢,٢٤ (m، 1H)، ٢,٨٧ - ٣,٠٥ (m، 1H)، ٣,٣٢ (s، H٤)، ٣,٤٤ (qd، J = ٥,١، ٧,٠ Hz، 1H، إيثانول)، ٣,٧٤ - ٣,٩٩ (m، 1H)، ٤,٣٥ (t، J = ٥,١ Hz، 1H)، ٥٧. ٤ (d، J = ٥,٧ Hz، 1H)، ٦,٤٥ - ٦,٧٧ (m، 1H)، ٦,٩٢ (br. s.، 1H)، ٧,٥١ (br. s.، 1H)، ٨,٣٤ (s، 1H)، ٨,٩٢ (br. s.، 1H).

الصورة "د"

تم الحصول على الصورة "د" من إعادة البلورة أو تجارب تمليط الصورة "أ" في MeOH. الصورة "د" لها نمط تبلر XRPD كما هو موضح في الشكل ١٨. تم توضيح المخططات الحرارية TGA وDSC للصورة "د" في الشكل ١٩ والشكل ٢٠، على الترتيب. ناظر فقد وزن بـTGA بمقدار تقريبًا ٤ % بالوزن ذروة DSC صغيرة النطاق عند حوالي ١٧٠ درجة مئوية ويمكن أن يُعزى إلى فقد المذيب في الصورة "د". ناظرت ذروة DSC كبيرة النطاق بدرجة حرارة بدء تساوي ٢٢٣ درجة مئوية ذوبان/ تفكك الصورة "أ". تم الحصول على طيف 1H-NMR للصورة "د" العينة وأوضح تقريبًا ٠,٥ مكافئات مولارية من MeOH (انظر الشكل ٢١). محتوى MeOH النظري بشبه ذوابة من المركب ١ يساوي ٤,٧ % بالوزن، بشكل مشابه لفقد الوزن الملاحظ بـTGA. اقترحت هذه الملاحظات أن الصورة "د" هي على الأرجح شبه ذوابة في ميثانول من المركب ١. أوضحت تجارب نقل الصورة أن تسخين الصورة "د" أعلى من درجة حرارة الذوبان نتج عنه الصورة "أ". نتج عن الملاط من الصورة "د" في ماء أيضًا الصورة "أ".

تم توفير قائمة ذروات حيود أشعة X للصورة "د" أدناه في الجدول ١١.

الجدول ١١. ذروات حيود أشعة X للصورة "د"

اثنتان من زوايا سيتا (°)	الحيز d (أنجستروم)	الشدة النسبية (%)
١٠,٣٧	٨,٥٢٧٨	١٠٠,٠
١٢,٨٥	٦,٨٨٩٧	٦,٧
١٣,٤١	٦,٦٠٤٦	٤٢,٧
١٥,٦٨	٥,٦٥٢٧	٦,٥
١٦,٢٥	٥,٤٥٦٢	٣,٤
١٧,٠٢	٥,٢١٠٨	٩,٨
١٧,٥٤	٥,٠٥٦٩	٢٢,٧
١٧,٧٣	٥,٠٠١٣	٣٨,٠
١٨,٣٤	٤,٨٣٧١	٣,٩
١٩,٥٢	٤. ٥٤٧٤	٦٥,٥
١٩,٩٣	٤,٤٥٥٠	٣,١
٢٠,٧٨	٤,٢٧٥٠	٩,٧
٢١,٠٩	٤,٢١١٩	٢,٦
٢١,٥٤	٤,١٢٥٢	١٤,١
٢٢,٤٧	٣,٩٥٦٤	٤٢,٤
٢٣,١١	٣,٨٤٩٢	١٢,٠

٢٣,٥٥	٣,٧٧٨٠	٢,٧
٢٣,٩٢	٣,٧٢٠٧	٣٧,٤
٥١ .٢٤	٣,٦٣٢٤	٤,٧
٢٤,٩٩	٣,٥٦٢٧	١,٣
٢٥,٨١	٣,٤٥١٦	٢,٦
٢٦,٤٧	٣,٣٦٦٩	٤,٠
٢٦,٨٨	٣,٣١٦٧	١,٤
٢٧,٣٣	٣,٢٦٣٤	٨,٣
٢٧,٨٣	٣,٢٠٥٦	٥,٥
٢٨,١٩	٣,١٦٥٩	١,٣
٢٨,٦٤	٣,١١٦٨	٦,٢
٣٠,٠٨	٢,٩٧٠٩	٠,٧
٣٠,٨٢	٢,٩٠١٣	١,٧
٣١,٢٠	٢,٨٦٦٧	٣,٢
٣١,٦٠	٢,٨٣١٥	٠,٨
٣٢,٠٢	٢,٧٩٥٢	٢,٢
٣٢,٥٠	٢,٧٥٥١	٤,٧
٣٣,٥٨	٢,٦٦٩٢	١,٦

٣٤,٢٥	٢,٦١٨٣	١,٦
٣٥,٣٩	٢,٥٣٦٣	٠,٦
٣٥,٨٧	٢,٥٠٣٤	٢,٨
٣٦,٥٥	٢,٤٥٨٨	١,٥
٣٦,٨١	٢,٤٤١٥	٢,٧
٣٧,٠٦	٢,٤٢٦١	٢,١
٣٧,٧٧	٢,٣٨٢٠	٢,٨
٣٨,٦٠	٢,٣٣٢٣	١,٨

الشكل ٢١ يوفر 1H NMR (DMSO-d6) للصورة "د" مع δ 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 – 1.04 (m, 1H), 1.05 – 1.28 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.67 (dd, J = 3.1, 13.1 Hz, 1H), 1.84 – 1.97 (m, 1H), 2.08 – 2.20 (m, 1H), 2.86 – 3.04 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1.6H, methanol), 3.76 – 3.99 (m, 1H), 4.09 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 1H), 6.95 (br. s., 1H), 7.47 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H).

الصورة "هـ"

تم الحصول على الصورة "هـ" من إعادة البلورة أو تجارب تمليط الصورة "أ" في n-BuOH. الصورة "هـ" لها نمط تبلر XRPD كما هو موضح في الشكل ٢٢. تم توضيح المخططات الحرارية TGA وDSC للصورة "هـ" في الشكل ٢٣ والشكل ٢٤، على الترتيب. ناظر فقد وزن بـTGA بمقدار ١٠,٣ % بالوزن ذروة DSC صغيرة النطاق عند حوالي ١٢٤ درجة مئوية ويمكن أن يُعزى إلى فقد المذيب في الصورة "هـ". ناظرت ذروة DSC كبيرة النطاق بدرجة حرارة بدء تساوي ٢٢٤ درجة مئوية ذوبان/ تفكك الصورة "أ". تم الحصول على طيف 1H-NMR للصورة "هـ" العينة وأوضح تقريبًا ٠,٥ مكافئات مولارية من n-BuOH (انظر الشكل ٢٥). محتوى n-

BuOH النظري بشبه ذوابة من المركب ١ يساوي ١٠,٣ % بالوزن، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. اقترحت هذه الملاحظات أن الصورة "هـ" هي شبه ذوابة في n-BuOH من المركب ١. أوضحت تجارب نقل الصورة أن تسخين الصورة "هـ" أعلى من درجة حرارة الذوبان نتج عنه الصورة "أ". نتج عن الملاط من الصورة "هـ" في ماء أيضًا الصورة "أ".

٥ تم توفير قائمة ذروات حيود أشعة X للصورة "هـ" أدناه في الجدول ١٢.

الجدول ١٢. ذروات حيود أشعة X للصورة "هـ"

اثنتان من زوايا سيتا (°)	الحيز d (أنجستروم)	الشدة النسبية (%)
٨,٧٠	١٠,١٦٢٥	٣,١
٩,٩٢	٨,٩١٤٣	٦٦,٨
١٠,٣٦	٨,٥٣٨٠	١٩,٦
١١,٩٧	٧,٣٩٤٥	١٠,٤
١٤. ٥٠	٦,١٠٩٢	١١,٣
١٥,٥١	٥,٧١٢٦	٠,٩
١٦,٣٩	٥,٤٠٩٧	٦,٢
١٧,٢٩	٥,١٢٨٣	٥٥,٧
١٨,٣٧	٤,٨٢٨٧	٤٠,٥
١٩,٥٥	٤. ٥٤١٩	٣,٠
٢٠,١٠	٤,٤١٨٠	١٥,٦

٢١,٨١	٤,٠٧٦٠	١٠٠,٠
٢٣,٢١	٣,٨٣٣٠	٣,٢
٢٣,٤٥	٣,٧٩٣٦	٤,٦
٢٤,١٧	٣,٦٨٣٠	٩,٠
٢٤,٦١	٣,٦١٧٥	١,١
٢٥,٤٤	٣,٥٠١٣	٦,٤
٢٥,٨٣	٣,٤٤٩٦	٦,٦
٢٦,٢٣	٣,٣٩٨٢	٦,١
٢٦,٤٥	٣,٣٧٠١	٩,٥
٢٦,٦١	٣,٣٤٩٥	٥,٨
٢٧,٦٤	٣,٢٢٧٤	٢,٤
٢٨,٤٨	٣,١٣٣٧	٨,٤
٢٩,١٩	٣,٠٥٩٣	٢,٩
٢٩,٩٧	٢,٩٨٢٠	٥,٤
٣٠,٣٩	٢,٩٤١٣	١,٣
٣٠,٨١	٢,٩٠٢٥	٥,٠
٣١,٣٦	٢,٨٥٣٠	٢,٦
٣١,٦٦	٢,٨٢٦٥	١,١

٣٢,٦٢	٢,٧٤٥٤	٠,٦
٣٣,٦٧	٢,٦٦٢١	٢,١
٣٤,٧٥	٢,٥٨١٩	١,٢
٣٥,٢٤	٢,٥٤٦٧	١,٩
٣٥,٩٦	٢,٤٩٧٥	١,٧
٣٦,٤٨	٢,٤٦٣٠	٣,٤
٣٧,٢٠	٢,٤١٦٩	٠,٥
٣٧,٦٢	٢,٣٩١١	٠,٣
٣٨,٩٣	٢,٣١٣٦	٠,٦
٣٩,٢٠	٢,٢٩٨٣	٠,٦

الشكل ٢٥ يوفر 1H NMR (DMSO-d6) للصورة "هـ" مع δ 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 1.5H, n-butanol), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 - 1.04 (m, 1H), 1.04 - 1.25 (m, 3H), 1.25 - 1.46 (m, 11H){ {include 1.36 (s, 9H), 1.3 - 1.46 (m, 2H, n-butanol) }, 1.67 (dd, J = 3.2, 13.0 Hz, 1H), 1.81 - 2.00 (m, 1H), 2.10 - 2.24 (m, 1H), 2.86 - 3.05 (m, 1H), 3.35 - 3.44 (m, 1H, n-butanol), 3.75 - 3.99 (m, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 1H), 6.97 (br. s., 1H), 7.53 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H).

الصورة "و"

تم الحصول على الصورة "و" من إعادة البلورة أو تجارب تمليط الصورة "أ" في تولوين. الصورة "و" لها نمط تبلر XRPD كما هو موضح في الشكل ٢٦. اقترحت خصائص انتشار نمط الحيود

تبلر منخفض للعينة. تم توضيح المخططات الحرارية TGA وDSC للصورة "و" في الشكل ٢٧ والشكل ٢٨، على الترتيب. ناظر فقد وزن بـTGA بمقدار ٦,٩ % بالوزن ذروة DSC صغيرة النطاق عند حوالي ١١٣ درجة مئوية ويمكن أن يُعزى إلى فقد المذيب في الصورة "و". ناظرت ذروة DSC كبيرة النطاق بدرجة حرارة بدء تساوي ٢٢٣ درجة مئوية ذوبان/ تفكك الصورة "أ".

٥ أوضح طيف 1H-NMR الذي تم الحصول عليه لعينة الصورة "و" ٠,٣ مكافئات مولارية تقريبًا من تولوين (انظر الشكل ٢٩)، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. اقترحت هذه الملاحظات أن الصورة "و" هي ذوابة بتركيز ٠,٣ مولار في تولوين من المركب ١. أوضحت تجارب نقل الصورة أن تسخين الصورة "و" أعلى من درجة حرارة الذوبان نتج عنه الصورة "أ". نتج عن الملاط من الصورة "و" في ماء أيضًا الصورة "أ".

١٠ تم توفير قائمة ذروات حيود أشعة X للصورة "و" أدناه في الجدول ١٣.

الجدول ١٣. ذروات حيود أشعة X للصورة "و"

اثنتان من زوايا سيتا (°)	الحيز d (أنجستروم)	الشدة النسبية (%)
٨,٠٧	١٠,٩٥١١	٥٢,٧
٩,٢١	٩,٥٩٨٤	٤١,٨
١٠,٥٨	٨,٣٦٠٤	١٩,٢
١٠,٨٨	٨,١٣١٨	١٧,٤
١٢,٠٦	٧,٣٤٠٩	٤٨,٥
١٤. ٥٦	٦,٠٨٢٢	٢٢,٠
١٤,٨٧	٥,٩٥٦٤	٢٢,١
١٦,٢٨	٥,٤٤٣٤	٢١,٣

١٧,٤٥	٥,٠٨١٧	٥٨,١
١٧,٧٩	٤,٩٨٥١	٤٨,٤
١٨,٥٣	٤,٧٨٨٧	٩٨,٠
١٩,٦٥	٥١٧٤ .٤	٣٥,٧
٢٠,٠٥	٤,٤٢٧٧	١٧,٤
٢٠,٨٥	٤,٢٦١٥	١٠٠,٠
٢١,١٠	٤,٢١٠٨	٨٣,٧
٢٣,٧٢	٣,٧٥١٩	٥ .٤
٢٤,٤١	٣,٦٤٦٧	١٩,٠
٢٥,١١	٣,٥٤٧٠	١٥,٨
٢٥,٩٨	٣,٤٣٠٠	١٦,٦
٢٦,٦١	٣,٣٤٩٩	٥,٢
٢٧,٩٤	٣,١٩٣٨	٩,٧
٢٩,٢٥	٣,٠٥٣٢	٤,٤
٣٠,٤٠	٢,٩٤٠٥	٦,١
٣٢,٠٠	٢,٧٩٦٧	١,٧
٣٤,٠٦	٢,٦٣٢٥	٢,٨
٣٥,٧٢	٢,٥١٣٩	٣,٦

٣٦,٥٨	٢,٤٥٦٧	٣,١
٣٧,٥٩	٢,٣٩٢٨	٣,٢

الشكل ٢٩ يوفر 1H NMR (DMSO-d6) للصورة "و" مع δ 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 – 1.04 (m, 1H), 1.04 – 1.29 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.67 (dd, J = 3.3, 13.1 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.06 – 2.23 (m, 1H), 2.30 (s, 0.9H, toluene), 2.89 – 3.04 (m, 1H), 3.71 – 4.00 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.64 (br. s., 1H), 6.94 (br. s., 1H), 7.08 – 7.30 (m, 1.4H, toluene), 7.50 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H).

الصورة "ز"

تم الحصول على الصورة "ز" من إعادة البلورة أو تجارب تمليط الصورة "أ" في EtOAc. الصورة "ز" لها نمط تبلر XRPD كما هو موضح في الشكل ٣٠. تم توضيح المخططات الحرارية TGA وDSC للصورة "ز" في الشكل ٣١ والشكل ٣٢، على الترتيب. ناظر فقد وزن بـTGA بمقدار ١١,٩ % بالوزن ذروة DSC صغيرة النطاق عند حوالي ١١٦ درجة مئوية ويمكن أن يُعزى إلى فقد المذيب في الصورة "ز". ناظرت ذروة DSC كبيرة النطاق بدرجة حرارة بدء تساوي ٢٢٣ درجة مئوية ذوبان/ تفكك الصورة "أ". أوضح طيف 1H-NMR الذي تم الحصول عليه لعينة الصورة "ز" ٠,٥ مكافئات مولارية تقريبًا من EtOAc (انظر الشكل ٣٣). محتوى EtOAc النظري بشبه ذوابة من المركب ١ يساوي ١٢,١ % بالوزن، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. اقترحت هذه الملاحظات أن الصورة "ز" هي شبه ذوابة في EtOAc من المركب ١. أوضحت تجارب نقل الصورة أن تسخين الصورة "ز" أعلى من درجة حرارة الذوبان نتج عنه الصورة "أ". نتج عن الملاط من الصورة "ز" في ماء أيضًا الصورة "أ".

تم توفير قائمة ذروات حيود أشعة X للصورة "ز" أدناه في الجدول ١٤.

الجدول ١٤. ذروات حيود أشعة X للصورة "ز"

اثنتان من زوايا سيتا (°)	الحيز d (أنجستروم)	الشدة النسبية (%)
٨,٦٣	١٠,٢٥٠٨	٠,٧
٩,٥١	٩,٣٠٢٦	١٠٠,٠
١٠,٣٤	٨,٥٥٨٥	١٥,١
١٢,١٤	٧,٢٨٨٨	٠,٥
١٤,٤٣	٦,١٣٧٧	٢,٣
١٦,٤٤	٥,٣٩٠٧	١,٣
١٦,٩٤	٥,٢٣٤٧	١٠,٩
١٧,٣٣	٥,١١٨٥	٥,٠
١٧,٩٠	٤,٩٥٥٥	١٧,٩
١٨,٥٨	٤,٧٧٦٨	٤,٢
١٩,١٠	٤,٦٤٦٧	٠,٩
٢٠,٠٩	٤,٤٢١١	٠,٤
٢٠,٤١	٤,٣٥٠٧	٢,١
٢٠,٨٠	٤,٢٧٠٤	٠,٤
٢١,٢٨	٤,١٧٤٧	٣٤,٨
٢٢,٦٦	٣,٩٢٤٠	٠,٤
٢٣,٦٢	٣,٧٦٧١	٠,٣

٢٤,٣٣	٣,٦٥٨٤	٢,٨
٢٥,٥٥	٣,٤٨٤٢	١,٦
٢٥,٦٥	٣,٤٧٢٦	١,٩
٢٦,٤٢	٣,٣٧٣٩	١,١
٢٦,٨٩	٣,٣١٢٨	٠,٣
٢٧,٠٠	٣,٣٠٣٠	٠,٤
٢٧,٧٨	٣,٢١١٤	٠,٩
٢٨,٨٣	٣,٠٩٦٩	٩,١
٢٩,٨٦	٢,٩٩٢٥	١,٥
٣١,٢٢	٢,٨٦٥١	٦,٨
٣١,٧٧	٢,٨١٦٤	٠,١
٣٢,٦٧	٢,٧٤١٠	٠,٢
٣٣,٩٠	٢,٦٤٤٣	٠,٧
٣٤,٢٨	٢,٦١٥٦	٠,٢
٣٥,٠٤	٢,٥٦٠٦	٠,٥
٣٥,٤٤	٢,٥٣٢٦	٠,٢
٣٦,٢٤	٢,٤٧٨٩	٠,٥
٣٦,٥٧	٢,٤٥٧٤	٠,٥

٣٧,٥٩	٢,٣٩٢٦	٠,٤
٣٨,٠٠	٢,٣٦٨١	٠,٣
٣٨,٧٦	٢,٣٢٣١	٠,٤

الشكل ٣٣ يوفر 1H NMR (DMSO-d6) للصورة "ز" مع δ 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 – 1.04 (m, 1H), 1.04 – 1.29 (m, 5H) {include 1.17 (t, J = 9.0 Hz, EtOAc)}, 1.29 – 1.46 (m, 9H), 1.60 – 1.76 (m, 1H), 1.86 – 1.96 (m, 1H), 1.99 (s, 1.4H, EtOAc), 2.04 – 2.16 (m, 1H), 2.88 – 3.06 (m, 1H), 3.75 – 3.97 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 1H, EtOAc), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 1H), 6.94 (br. s., 1H), 7.52 (br. s., 1H), 8.34 (s, .1H), 8.93 (br. s., 1H)

الصورة "ح"

تم الحصول على الصورة "ح" من إعادة البلورة أو الملاط من الصورة "أ" في DMSO. الصورة "ح" لها نمط تبلر XRPD كما هو موضح في الشكل ٣٤. تم توضيح المخططات الحرارية TGA وDSC للصورة "ح" في الشكل ٣٥ والشكل ٣٦، على الترتيب. أوضح مخطط حراري TGA فقد وزن متدرج يبلغ ١١,٢ % بالوزن مناظرًا ذروة DSC صغيرة النطاق عند حوالي ١٦٠ درجة مئوية ويمكن أن يُعزى إلى فقد المذيب في الصورة "ح". ناظرت ذروة DSC كبيرة النطاق بدرجة حرارة بدء تساوي ٢٢٢ درجة مئوية ذوبان/ تفكك الصورة "أ". محتوى DMSO النظري بشبه ذوابة من المركب ١ يساوي ١٠,٨ % بالوزن، لوحظ فقد وزن متطابق بـTGA. اقترحت هذه الملاحظات أن الصورة "ح" هي شبه ذوابة في DMSO من المركب ١. أوضحت تجارب نقل الصورة أن تسخين الصورة "ح" أعلى من درجة حرارة الذوبان نتج عنه الصورة "أ". نتج عن الملاط من الصورة "ح" في ماء أيضًا الصورة "أ".

تم توفير قائمة ذروات حيود أشعة X للصورة "ح" أدناه في الجدول ١٥.

الجدول ١٥. ذروات حيود أشعة X للصورة "ح"

اثنتان من زوايا سيتا (°)	الحيز d (أنجستروم)	الشدة النسبية (%)
٨,٦٩	١٠,١٧٠٢	٥,٥
٩,٧٤	٩,٠٨٢٠	٥٥,٨
١٠,٢٣	٨,٦٤٣٢	١٦,٧
١٢,١٧	٧,٢٧١٥	٢,٤
١٤,٦٤	٦,٠٥١٠	١٥,١
١٥,٣٨	٥,٧٦٢٥	٠,٧
١٦,٣٣	٥,٤٢٩٦	٣,٧
١٧,٢٢	٥,١٤٩٦	٥٢,٢
١٨,٠٤	٤,٩١٨٥	٢٢,٨
١٨,٥٥	٤,٧٨٤٢	١٢,٧
٢٠,١٠	٤,٤١٧٠	٣,٠
٢٠,٦٢	٤,٣٠٦٧	٥,٦
٢١,٧٦	٤,٠٨٣٦	١٠٠,٠
٢٣,١٠	٣,٨٤٩٨	٣,٢
٢٤,١٨	٣,٦٨٠٧	٨,٣
٢٥,٦٥	٣,٤٧٣٢	٥,٥
٢٦,١٨	٣,٤٠٤٤	٣,٩

٢٦,٧٨	٣,٣٢٨٦	٣,٥
٢٧,٢٧	٣,٢٧٠٣	١,١
٢٧,٨٣	٣,٢٠٥٧	٠,٦
٢٨,٤٣	٣,١٣٩٦	٧,٢
٢٩,٥٠	٣,٠٢٧٩	٦,٦
٣٠,٠٠	٢,٩٧٨٢	٠,٦
٣٠,٥٤	٢,٩٢٧٢	٦,٦
٣١,٠٣	٢,٨٨٢١	٢,٥
٣٢,٠٧	٢,٧٩١٠	٠,٥
٣٢,٦٥	٢,٧٤٢٥	٠,٤
٣٣,٤١	٢,٦٨١٧	١,٠
٣٣,٧٤	٢,٦٥٦٩	١,٤
٣٤,٨٦	٢,٥٧٣٨	١,٠
٣٥,٢٥	٢,٥٤٦٠	٢,٠
٣٥,٧٧	٢,٥١٠٦	١,٦
٣٦,٢٢	٢,٤٨٠٣	٢,٠
٣٦,٦٢	٢,٤٥٣٧	٢,٣
٣٧,٠٨	٢,٤٢٤٣	٠,٧

٣٧,٥٩	٢,٣٩٢٩	٠,٨
٣٨,٧٨	٢,٣٢٢٠	٢,٣

1H NMR (MeOD) للصورة "ح" يوفر δ على أنها 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.05 – 1.19 (m, 1H), 1.19 – 1.38 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.78 (dq, J = 3.3, 13.2 Hz, 1H), 1.90 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.40 (m, 1H), 2.65 (s, 3H, DMSO), 2.95 – 3.24 (m, 1H), 3.85 – 4.21 (m, 1H), 8.25 (s, 1H).

٥ الصورة "ط"

تم الحصول على الصورة "ط" من إعادة بلورة الصورة "أ" في سلفولان وماء (١: ١). الصورة "ط" لها نمط تبلر XRPD كما هو موضح في الشكل ٣٨. تم توضيح مخطط حراري DSCs للصورة "ط" في الشكل ٣٩. يمكن أن تُعزى ذروة DSC عند حوالي ١١٨ درجة مئوية إلى فقد المذيب في الصورة "ط". ناظرت ذروة DSC كبيرة النطاق بدرجة حرارة قصوى تبلغ ٢١٣ درجة مئوية ذوبان/ ١٠ تفكك الصورة "أ". يوضح طيف 1H-NMR للصورة "ط" ٠,٧٥ مكافئات مولارية تقريبًا من سلفولان (انظر الشكل ٤٠). اقترحت هذه الملاحظات أن الصورة "ح" هي ذوابة بتركيز ٠,٧٥ مولار في سلفولان من المركب ١.

تم توفير قائمة ذروات حيود أشعة X للصورة "ط" أدناه في الجدول ١٦.

الجدول ١٦. ذروات حيود أشعة X للصورة "ط"

اثنتان من زوايا سيتا (°)	الحيز d (أنجستروم)	الشدة النسبية (%)
٧,٩٤	١١,١٢٩٠	٧٢,٢
١٠,٥٠	٨,٤٢٦٧	٢١,٥
١٠,٨٠	٨,١٩٠٩	١٦,٧

١١,٨٦	٧,٤٥٩٩	٢٥,٣
١٣,٥٤	٦,٥٣٩٤	١١,٧
١٣,٩٢	٦,٣٦١٢	٣,٢
١٤,٧٩	٥,٩٩٠١	٢,١
١٦,٠٠	٥,٥٣٨٩	٧٦,٢
١٧,٢٦	٥,١٣٧٨	٤٥,٠
١٨,٢٧	٤,٨٥٥٧	١٠٠,٠
١٨,٨٢	٤,٧١٦٣	٤,٩
١٩,٤٨	٥٥٦٩ .٤	٤,٣
١٩,٧٨	٤,٤٨٨١	٩,١
٢٠,٦٥	٤,٣٠٢٢	٦٢,٩
٢١,٣١	٤,١٦٩٩	٤,٤
٢١,٧٨	٤,٠٨١٢	١,٢
٢٢,٨٣	٣,٨٩٥٩	٥,٠
٢٣,٥٣	٣,٧٨٠٨	٣,٣
٢٤,١٢	٣,٦٨٩٩	٢٩,٤
٢٤,٧٥	٣,٥٩٧٣	٧,٦
٢٥,٦٦	٣,٤٧١٥	٤,٧

٢٦,٢٩	٣,٣٩٠٣	٦,٠
٢٧,٧١	٣,٢١٨٩	١٧,٤
٢٨,١٨	٣,١٦٦٦	٠,٩
٢٨,٧٣	٣,١٠٧٢	٠,٧
٢٩,١٧	٣,٠٦١٦	١,٢
٣٠,٠١	٢,٩٧٧٨	١,٥
٣٠,٥٢	٢,٩٢٨٨	١,٠
٣١,١٨	٢,٨٦٨٧	٠,٧
٣١,٦٠	٢,٨٣١١	٠,٤
٣١,٨٥	٢,٨٠٩٩	٢,١
٣٢,٣٦	٢,٧٦٦٤	٦,٥
٣٢,٩٣	٢,٧٢٠٣	٠,٧
٣٣,٥٩	٢,٦٦٧٨	٢,٧
٣٤,٢٠	٢,٦٢١٩	٠,٩
٣٤,٧٦	٢,٥٨١٢	٠,٤
٣٥,٤٢	٢,٥٣٤١	٠,٦
٣٦,٥٦	٢,٤٥٧٧	٠,٥
٣٧,٦٧	٢,٣٨٨٠	١,١

الشكل ٤٠ يوفر 1H NMR (DMSO-d6) للصورة "ط" مع δ 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 - 1.04 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.59 - 1.74 (m, 1H), 1.83 - 1.98 (m, 1H), 2.00 - 2.20 (m, 4H), 2.80 - 3.18 (m, 4H), 3.74 - 4.02 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.64 (br. s., 1H), 7.02 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.82 - 9.06 (m, 1H).

مادة صلبة غير متبلرة

تم الحصول على مادة صلبة غير متبلرة من المركب ١ من المعالجة بالتسخين للصورة "أ". تشتمل عملية معالجة بالتسخين على: (١) موازنة درجة حرارة الصورة "أ" عند ٢٥ درجة مئوية؛ (٢) التسخين إلى ٢٣٥ درجة مئوية عند سرعة تبلغ ١٠ درجة مئوية في الدقيقة؛ (٣) الاحتجاز بشكل متساوي الحرارة لمدة دقيقتان؛ (٤) التبريد إلى -١٠ درجة مئوية عند سرعة تبلغ ٣٠ درجة مئوية في الدقيقة؛ (٥) موازنة ٠,٦٤ درجة مئوية كل ٤٠ ثانية؛ (٦) الاحتجاز بشكل متساوي الحرارة لمدة ٥ دقائق؛ (٧) التسخين إلى ٢١٣ درجة مئوية عند سرعة تبلغ ٣ درجة مئوية في الدقيقة؛ و(٨) تجميع المادة الصلبة الناتجة.

المادة الصلبة غير المتبلرة لها طيف XRPD كما هو موضح في الشكل ٤١. تم توضيح مخطط حراري DSC لعينة المادة الصلبة غير المتبلرة في الشكل ٤٢. المادة الصلبة غير المتبلرة لها درجة حرارة لتحول الزجاج تبلغ ١٠٦,٦ درجة مئوية تقريبًا.

يوفر الشكل ٤٣ والشكل ٤٤ طيف 1H-NMR وLCMS للمادة الصلبة غير المتبلرة.

الأمثلة الحيوية

الاختبارات الكيميائية الحيوية

أ. اختبارات التألق الفلوري للتحلل عبر الزمن

اختبار JNK1. يمكن استخدام اختبار تألق فلوري في طبق مكون من ٣٨٤ عينًا لمراقبة نشاط JNK1. يمكن إجراء الاختبار JNK1 في المحلول المنظم للاختبار التالي : ٥٠ مللي مولار HEPES، ١٠ مللي مولار MgCl2، ١ مللي مولار EGTA، ٢ مللي مولار DTT، و٠,٠١%

Tween 20. لبدء التفاعل يمكن خلط ١٠٠ نانو مولار من ببتيد4EBP1 معلَّم بواسطة ULightTM (Perkin-Elmer) و٥ ميكرو مولار من ATP مع ٥٠٠ بيكو مولار من JNK1 (Carna Biosciences)، بحجم اختبار إجمالي يبلغ ٢٠ ميكرو لتر في كل عين. يمكن احتضان الاختبار عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة وتم إنهاؤه باستخدام خليط من ٣٠ مللي مولار EDTA و ٤ نانو مولار من 4EBP1 مضاد لـ Eu، بإضافة ٢٠ ميكرو لتر من محلول الإيقاف لكل عين. يمكن قراءة الأطباق باستخدام قارئ الأطباق Perkin-Elmer Envision.

اختبار JNK2. يمكن استخدام اختبار تألق فلوري للانحلال عبر الزمن باستخدام طبق مكون من ٣٨٤ عينًا لمراقبة نشاط JNK2. يمكن إجراء اختبار JNK2 في المحلول المنظم للاختبار التالي : ٥٠ مللي مولار HEPES، ١٠ مللي مولار MgCl2، ١ مللي مولار EGTA، ٢ مللي مولار DTT، و٠,٠١% Tween 20. لبدء التفاعل يمكن خلط ١٠٠ نانو مولار من ببتيد 4EBP1 معلَّم بواسطة ULightTM (Perkin-Elmer) و٥ ميكرو مولار منATP مع ٥٠٠ بيكو مولار من JNK2 (Carna Biosciences)، بحجم اختبار إجمالي يبلغ ٢٠ ميكرو لتر في كل عين. يمكن احتضان الاختبار عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة وتم إنهاؤه باستخدام خليط من ٣٠ مللي مولار EDTA و٤ نانو مولار من 4EBP1 مضاد لـ Eu، بإضافة ٢٠ ميكرو لتر من محلول إيقاف لكل عين. يمكن قراءة الأطباق بواسطة قارئ الأطباق Perkin-Elmer Envision.

ب- اختبارات Z'-LYTE® التسلسلية

اختبار JNK1. يمكن إجراء اختبار إنزيم كيناز kinase لتسلسل JNK1 Z'-LYTE® في المحلول المنظم التالي: ٥٠ مللي مولار HEPES عند رقم هيدروجيني ٧,٥، ٠,٠١% BRIJ-35، ١٠ مللي مولار MgCl2، ١ مللي مولار EGTA، و١ مللي مولار DTT. يمكن تحضير ١٠ ميكرو لتر من خليط تفاعل إنزيم كيناز يحتوي على ١,٨١ - ٧,٢٥ نانو جم من JNK1، ٢٥ نانو جم من MAPKAPK2 غير نشط، ١٠٠ميكرو مولارATP، و٢ ميكرو مولار من ببتيد Ser/Thr 04 peptide. يمكن احتضان الاختبار عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. بعد ذلك، يمكن إضافة ٥ ميكرو لتر من تصفية تتابعية بنسبة ١ :٥١٢ من Development

Reagent A (Invitrogen, PV3295) إلى خليط التفاعل وتم احتضانه عند درجة حرارة الغرفة لساعة إضافية. بعد ذلك يمكن قراءة البيانات باستخدام قارئ أطباق للتألق الفلوري وتحليلها.

اختبار JNK2. يمكن إجراء اختبار إنزيم كيناز لتسلسل JNK2 Z'-LYTE® في المحلول المنظم التالي: ٥٠ مللي مولار HEPES برقم هيدروجيني ٧,٥، ٠,٠١% BRIJ-35، ١٠ مللي مولار MgCl2، ١ مللي مولار EGTA، ٢ مللي مولار DTT. يمكن تحضير ١٠ ميكرو لتر من خليط تفاعل إنزيم كيناز يحتوي على ٠,٣٨ - ١,٥ نانو جم من JNK2، ١٠٠ نانو جم من MAPKAPK2 غير نشط، ١٠٠ ميكرو مولار ATP، و٢ ميكرو مولار من ببتيد Ser/Thr 04. يمكن احتضان الاختبار عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. بعد ذلك، يمكن إضافة ٥ ميكرو لتر من تصفية تتابعية بنسبة ١: ٥١٢ من Development Reagent A (Invitrogen, PV3295) إلى خليط التفاعل وتم احتضانه عند درجة حرارة الغرفة لساعة إضافية. يمكن قراءة البيانات بواسطة قارئ أطباق للتألق الفلوري وتحليلها.

ج – الاختبارات الإشعاعية

اختبار JNK1. يمكن إجراء اختبار إنزيم JNK كيناز الإشعاعي بصيغة طبق مكون من ٩٦ عينًا عند حجم نهائي ١٠٠ ميكرو لتر. يمكن أن يبلغ التركيز النهائي للاختبار ٦,٦ ميكرو مولار من ATP (٣ أضعاف ATP Km)، ٢,٦٤ إلى ٥ ميكرو جم/مل JNK1، و١٠٠ ميكرو جم/مل من cJUN. يمكن تخفيف JNK1 في المحلول المنظم للتخفيف التالي (٢٠ مللي مولار HEPES برقم هيدروجيني ٧,٦، ٠,١ مللي مولار من EDTA، ٢,٥ مللي مولار MgCl2، ٠,٠٠٤ %(وزن/ حجم) Triton X100، ٢ ميكروجم/مل Leupeptin، ٢٠ مللي مولار B-فوسفات جليسرول، ٠,١ مللي مولار Na3VO4 داي ثيو ثرايتول) ثم تم الخلط المسبق مع cJun مخففًا في المحلول المنظِّم للركيزة (٢٠ مللي مولار HEPES برقم هيدروجيني ٧,٦، ٥٠ مللي مولار NaCl، ٠,١ مللي مولار EDTA، ٢,٥ مللي مولار MgCl2، ٠,٠٥%(وزن/ حجم) Triton X100). يمكن إضافة خليط JNK1/cJun (٨٥ ميكرو لتر) إلى المثبِّط (٥ ميكرو لتر) مخففًا في ١٠٠% DMSO للحصول على تركيز اختبار DMSO نهائي عبارة عن ٥ % (حجم/ حجم). أتيح لخليط الإنزيم، والركيزة والمثبِّط للتوازن عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة. يمكن بدء التفاعل بإضافة ١٠ميكرو لتر من 10X ATPفي محلول منظم لإنزيم كيناز (١٣٠ مللي مولار MgCl2، ٦ مللي

مولار داي ثيو ثرايتول، ١٥٠ مللي مولار بارا-نيترو فينيل فوسفات، ١٠٠ ميكرو كوري/مل من γ-[33P]-ATP). يمكن أن يتاح للتفاعلات التقدم لمدة ٦٠ دقيقة قبل ترسيب البروتين من خلال حمض تراي كلورو أسيتيك (٧,٢%TCA نهائي). بعد الاحتضان لمدة ٣٠ دقيقة مع TCA، يمكن تجميع منتجات التفاعل على أطباق ترشيح زجاجية دقيقة مكونة من ٩٦ عينًا (Millipore MAHF ClH60) باستخدام Packard Filtermate. يمكن غسل ناتج الترسيب بمحلول ملحي منظم بالفوسفات ويمكن تحديد كمية الفوسفات الموجودة في cJun بالعد الوميضي باستخدام Packard Topcount-NXT. يمكن إجراء كافة الاختبارات تحت ظروف يكون فيها تضمين الفوسفات خطيًا بالنسبة للزمن وتركيز الإنزيم. يمكن حساب قيم IC50 باعتبارها تركيز المثبط الذي تنخفض عنده معالجة بفسفوريل لـ c-Jun إلى ٥٠ % من القيمة المقارنة.

اختبار JNK2. يمكن إجراء الاختبار بصيغة طبق مكون من ٩٦ عينًا بحجم نهائي ١٠٠ ميكرو لتر. يمكن أن تبلغ تركيزات الاختبار النهائية ٦,٦ ميكرو مولار منATP (٣ أضعاف ATP Km)، ٠,٢ إلى ٠,٥٣ ميكرو جم /مل JNK2، و١٠٠ ميكرو جم/مل cJUN. يمكن تخفيف JNK2 في المحلول المنظم للتخفيف التالي (٢٠ مللي مولار HEPES برقم هيدروجيني ٧,٦، ٠,١ مللي مولار EDTA، ٢,٥ مللي مولار MgCl2، ٠,٠٠٤%(وزن/ حجم) Triton X100، ٢ ميكرو جم/مل Leupeptin، ٢٠ مللي مولار B- جليسرول فوسفات، ٠,١ مللي مولار Na3VO4 داي ثيو ثرايتول) ثم تم خلطه مسبقًا مع cJun مخففًا في المحلول المنظِّم للركيزة (٢٠ مللي مولار HEPES برقم هيدروجيني ٧,٦، ٥٠ مللي مولار NaCl، ٠,١ مللي مولار EDTA، ٢,٥ مللي مولار MgCl2، ٠,٠٥ % (وزن/ حجم) Triton X100). يمكن إضافة خليط JNK2/cJun (٨٥ ميكرو لتر) إلى المثبط (٥ ميكرو لتر) مخففًا في ١٠٠% DMSO للحصول على تركيز اختبار DMSO نهائي عبارة عن ٥ % (حجم/ حجم). يمكن أم يتاح لخليط الإنزيم، الركيزة والمثبط الاتزان عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة. يمكن بدء التفاعل بإضافة ١٠ ميكرو لتر من 10X ATP في محلول منظم لإنزيم كيناز (١٣٠ مللي مولار MgCl2، ٦ مللي مولار داي ثيو ثرايتول، ١٥٠ مللي مولار بارا-نيترو فينيل فوسفات، ١٠٠ ميكرو كوري/مل γ-[33P]-ATP). يمكن أن يتاح للتفاعلات التقدم لمدة ٦٠ دقيقة قبل ترسيب البروتين من خلال حمض تراي كلورو أسيتيك (٧,٢%TCA نهائي). بعد الاحتضان لمدة ٣٠ دقيقة مع TCA، يمكن

تجميع منتجات التفاعل بأطباق ترشيح زجاجية دقيقة مكونة من ٩٦ عينًا (Millipore MAHF ClH60) باستخدام Packard Filtermate. يمكن غسل ناتج الترسيب بمحلول ملحي منظم بالفوسفات ويمكن تحديد كمية الفوسفات الموجودة فيcJun بالعد الوميضي بواسطة Packard Topcount-NXT. يمكن إجراء كافة الاختبارات تحت ظروف يكون فيها تضمين الفوسفات خطيًا بالنسبة للزمن وتركيز الإنزيم. يمكن حساب قيم IC50 باعتبارها تركيز المثبط الذي تنخفض عنده المعالجة بفسفوريل لـ c-Jun إلى ٥٠ % من القيمة المقارنة.

اختبارات الخلايا

اختبار RAW264.7 فوسفو-cJun للخلية الكاملة. يمكن شراء خلايا RAW264.7 من American Tissue Culture Collection وتم الاحتفاظ بها في أوساط نمو مكونة من ٩٠ % من وسط Dulbecco's Modified Eagle Medium (Invitrogen)، ١٠% من مصل أجنة البقر (Hyclone)، و٢ مللي مولار من L-جلوتامين (Invitrogen). يمكن زراعة كافة الخلايا عند ٣٧ م في ٩٥% هواء و٥% CO2. تم وضع الخلايا في أطباق بكثافة ١,٠ × ١٠ ٥ خلية بكل عين في طبق مكون من ٩٦ عينًا في ١٢٠ ميكرو لتر من أوساط نمو. يمكن تخفيف مخزون مركب داي أمينوبيريميدين (٣٠ مللي مولار) تتابعيًا في DMSO، وتم تخفيفه كذلك في أوساط نمو، ويمكن إضافته إلى كل عين كمحلول بتركيز ١٠ × بحجم ١٥ ميكرو لتر، وتم خلطه، وأتيح له الاحتضان مع الخلايا. يمكن الاحتفاظ بالمركب الناقل (DMSO) عند تركيز نهائي يبلغ ٠,٢ % في كافة الأعين. بعد ٣٠ دقيقة، يمكن تنشيط الخلايا بعديد سكريد شحمي (ALEXIS Biochemicals) بتركيز نهائي يبلغ ٢٥ نانو جم/مل. يمكن إضافة عديد السكريد الشجمي كمحلول بتركيز ١٠ × في أوساط نمو وأضيف بحجم ١٥ ميكرو لتر لكل عين. يمكن زراعة أطباق الخلايا لمدة ساعة واحدة، وبعدها تمت إزالة أوساط الخلايا. يمكن قياس مستوى بروتين c-Jun الذي تمت فسفرته عند سيرين ٦٣ وفقًا لتوجهات الجهة المصنعة لاختبار Whole Cell Lysate Kit-Phospho-c-Jun (Ser 63) (Meso Scale Discovery) باستثناء زيادة تركيز NaCl في المحلول المنظم للانحلال إلى تركيز نهائي يبلغ ٣٥٠ مللي مولار. يمكن حساب قيم IC50 باعتبارها تركيز مركب داي أمينوبيريميدين الذي ينخفض عنده مستوى بروتين c-Jun

المفسفر إلى ٥٠ % من نافذة الإشارة. ويكون لمركبات معينة في الجدول ١، ٢ و ٣ قيمة IC50 تتراوح بين ٠,٠١ و٣٠ ميكرو مولار في هذا الاختبار.

اختبار إنتاج IL-2 لخلايا Jurkat T. يمكن شراء خلايا Jurkat T (النسيلة E6-1) من American Tissue Culture Collection ويتم الاحتفاظ بها في أوساط نمو مكونة من وسط RPMI 1640 يحتوي على ٢ مللي مولار L-جلوتامين (Mediatech)، مع ١٠ % من مصل أجنة البقر (Hyclone) وبنسيلين/استريبتومايسين. يمكن زراعة كافة الخلايا عند ٣٧ م في ٩٥ % هواء و٥ % CO2. يمكن وضع الخلايا في أطباق بكثافة ١ × ١٠ ٥ خلية بكل عين في ١٢٠ ميكرو لتر من الأوساط في طبق مكون من ٩٦ عينًا. يمكن تخفيف مخزون مركب داي أمينوبيريميدين (٢٠ مللي مولار) في أوساط نمو ويمكن إضافته إلى كل عين كمحلول بتركيز ١٠ × بحجم ١٥ ميكرو لتر، ويتم خلطه، ويتاح له الاحتضان المسبق مع الخلايا لمدة ٣٠ دقيقة. يمكن الاحتفاظ بالمركب الناقل (داي ميثيل سلفوكسيد) بتركيز نهائي يبلغ ٠,٢% في كافة العينات. بعد ٣٠ دقيقة يمكن تنشيط الخلايا باستخدام PMA (أسيتات ميريستات فوربول؛ بتركيز نهائي ٥٠ نانو جم/مل) و PHA (جلوتينين الدم النباتي؛ بتركيز نهائي ١ ميكرو جم/مل). يمكن إضافة PMA و PHA كمحلول بتركيز ١٠ × يتم تحضيره في أوساط نمو ويمكن إضافته بحجم ١٥ ميكرو لتر لكل عين. يمكن زراعة أطباق الخلايا لمدة ٦ ساعات. يتم تكوين حبيبات من الخلايا بالطرد المركزي وتتم إزالة الأوساط ويتم تخزينها عند -٢٠ درجة مئوية. يمكن تحليل أجزاء الأوساط وفقًا لتوجيهات الجهة المصنعة لـ Human IL-2 Tissue Culture Kit (Meso Scale Discovery). يمكن حساب قيم IC50 باعتبارها تركيز مركب داي أمينوبيريميدين الذي انخفض عنده إنتاج IL-2 إلى ٥٠ % من نافذة الإشارة. ويكون لمركبات معينة في جداول ١، ٢ و٣ قيمة IC50 تتراوح بين ٠,٠١ و١٠ ميكرو مولار في هذا الاختبار.

البروتوكول الأكلينيكي

دراسة عشوائية من جزأين بها طور ١ لتقييم سلامة، مدى تحمل، والحرائك الدوائية لواحدة والعديد من الجرعات التصاعدية من المركب ١ في خاضعين يتمتعون بالصحة.

الهدف الأولي هو لتقييم سلامة ومدى تحمل لواحدة والعديد من الجرعات التي تعطى عن طريق الفم من المركب ١ في خاضعين يتمتعون بالصحة.

الأهداف الثانوية هي لتقييم الحرائك الدوائية (PK) للمركب ١ بعد واحدة والعديد من الجرعات التي تعطى عن طريق الفم.

٥ تصميم الدراسة.

هذه هي دراسة من جزأين يراد إجراؤها في اثنين من مراكز الدراسة.

الجزء ١ هي دراسة عشوائية، مزدوجة التعمية، محكمة بدواء ارضائي لتقييم سلامة، مدى تحمل، وPK للمركب ١ بعد واحدة من الجرعات التي تعطى عن طريق الفم في خاضعين يتمتعون بالصحة. سوف تتم تعمية الباحثون والمشاركون في الدراسة عن العلاج على مدار الدراسة، بينما ١٠ لن تحجب تفاصيل التجربة عن الراعي. تصميم الدراسة المختار هو جرعة متزايدة تدريجيًا في مجموعات تتابعية.

جزئيًا ١، سوف يتم اختيار ٥٦ خاضع تقريبًا عشوائيًا وإدراجهم في سبع شرائح متجانسة منظمة. سوف تتكون كل شريحة متجانسة من ثمانية خاضعين؛ سوف يتلقى ست خاضعين المركب ١ وسوف يتلقى الخاضعين دواء ارضائي.

١٥ أثناء سياق الجزء ١، سوف يشارك كل خاضع في طور الفحص، طور الخط القاعدي، طور العلاج، وزيارة المتابعة. سوف يتم فحص الخاضع للكشف عن أهليته للمشاركة. سوف يعود الخاضع الذي سوف يستوفي جميع معايير القبول ولا واحد من معايير الاستبعاد عند الفحص إلى الموقع الأكلينيكي باليوم ١ لتقييمات الخط القاعدي، وسوف يقيم في الموقع الأكلينيكي من اليوم ١ إلى اليوم ٤. سوف يتلقى الخاضع جرعات مفردة تعطى عن طريق الفم من المنتج المراد دراسته ٢٠ (IP؛ إما المركب ١ أو دواء ارضائي) باليوم ١، في حالة صيام، وفقًا لجدول عشوائي. سوف يتم تجميع عينات الدم والبول عند أوقات محددة مسبقًا لـ PK و/ أو التقييمات المعملية الأكلينيكية و/ أو عمليات التحليل الإستقصائية. سوف تتم مراقبة السلامة على مدار الدراسة. سوف يتم إخراج الخاضع من الموقع الأكلينيكي باليوم ٤ بعد انتهاء إجراءات الدراسة اللازمة وسوف يعود إلى

الموقع الأكلينيكي لزيارة المتابعة باليوم ٧ (± زيارة ليوم واحد). في حالة انقطع الخاضع عن الدراسة، سوف يتم إجراء زيارة إنهاء مبكرة (ET).

بعد كل شريحة متجانسة، سوف تتم مراجعة بيانات السلامة وسوف تتم مراجعة بياناتPK حسبما يلزم. المتغيرات المراد مراجعتها قبل كل زيادة تدريجية للجرعة جنبًا إلى جنب مع زيادة تدريجية معينة للجرعة.

الجزء ٢ هو دراسة عشوائية، مزدوجة التعمية، محكمة بدواء ارضائي لتقييم سلامة، مدى تحمل، وPK للمركب ١ بعد العديد من الجرعات التي تعطى عن طريق الفم (حتى ١٤ يوم من إعطاء الجرعات) في خاضعين يتمتعون بالصحة. سوف تتم تعمية الباحثون والمشاركون في الدراسة عن العلاج على مدار الدراسة، بينما لن تحجب تفاصيل التجربة عن الراعي. تصميم الدراسة المختار هو جرعة متزايدة تدريجيًا في مجموعات تتابعية.

الجزء ٢ لن يبدأ حتى تقييم إجمالي يوميًا الجرعات يصل إلى ويتضمن ٢٤٠ مجم جزئيًا ١. سوف يتم إعطاء فقط الجرعات الآمنة والتي أمكن تحملها في الجزء ١ في الجزء ٢.

في الجزء ٢، سوف يتم اختيار تقريبًا ٤٨ خاضع عشوائيًا وإدراجهم في ست شرائح متجانسة منظمة. سوف تتكون كل شريحة متجانسة من ثمانية خاضعين؛ سوف يتلقى ست خاضعين المركب ١ وسوف يتلقى الخاضعين دواء ارضائي.

أثناء سياق الجزء ٢، سوف يشارك كل خاضع في طور الفحص، طور الخط القاعدي، طور العلاج، وزيارة المتابعة. سوف يتم فحص الخاضع للكشف عن أهليته للمشاركة. سوف يعود الخاضع الذي سوف يستوفي جميع معايير القبول ولا واحد من معايير الاستبعاد عند الفحص إلى الموقع الأكلينيكي باليوم ١ لتقييمات الخط القاعدي، وسوف يقيم في الموقع الأكلينيكي من اليوم ١ إلى اليوم ١٧. سوف يتم إعطاء جرعة IP أولى (إما المركب ١ أو دواء ارضائي) باليوم ١، في حالة صيام، وفقًا لجدول عشوائي. سوف يتم إعطاء نفس إجمالي الجرعة اليومية في حالة صيام بالأيام ٢ إلى ١٤. سوف يتم تجميع عينات الدم عند أوقات محددة مسبقًا لـ PK، التقييمات المعملية الأكلينيكية، و/ أو المرقمات الحيوية الاستقصائية. سوف يتم تجميع عينات البول عند أوقات محددة مسبقًا للتقييمات المعملية الأكلينيكية. سوف تتم مراقبة السلامة على مدار الدراسة.

سوف يتم إخراج الخاضع من الموقع الأكلينيكي باليوم ١٧ بعد انتهاء إجراءات الدراسة اللازمة وسوف يعود إلى الموقع الأكلينيكي لزيارة المتابعة باليوم ٢١ (± زيارة ليوم واحد). في حالة انقطع الخاضع عن الدراسة، سوف يتم إجراء زيارة ET.

بعد كل شريحة متجانسة، سوف تتم مراجعة بيانات السلامة وسوف تتم مراجعة بيانات PK حسبما يلزم. سوف تتم مراجعة المتغيرات قبل كل زيادة تدريجية للجرعة جنبًا إلى جنب مع زيادة تدريجية معينة للجرعة.

مجموعة الدراسة: سوف يتم إدراج ١٠٤ خاضع بالغ يتمتع بالصحة تقريبًا (ذكور أو إناث غير حوامل) من أي عرق بين ١٨ و٥٠ عام، بالمجمل، في دراسة، مع مشاركة ٥٦ خاضع تقريبًا في الجزء ١ ومشاركة ٤٨ خاضع تقريبًا في الجزء ٢.

طول فترة الدراسة: الفترة الزمنية المقدرة للدراسة، شاملة الأجزاء ١ و٢، من أول زيارة لأول خاضع إلى آخر زيارة لآخر خاضع، هي تقريبًا ٨ أشهر.

الفترة الزمنية المقدرة للطور الأكلينيكي بالجزء ١، من أول زيارة لأول خاضع إلى آخر زيارة لآخر خاضع، هي تقريبًا ٤ أشهر. الفترة الزمنية المقدرة لمشاركة كل خاضع في الجزء ١، من الفحص إلى المتابعة، هي تقريبًا ٤ أسابيع.

الجزء ٢ لن يبدأ حتى تقييم إجمالي جرعات يومية يصل إلى ويتضمن ٢٤٠ مجم في الجزء ١. سوف يتم إعطاء فقط الجرعات الآمنة والتي أمكن تحملها في الجزء ١ في الجزء ٢. الفترة الزمنية المقدرة للطور الأكلينيكي بالجزء ٢، من أول زيارة لأول خاضع إلى آخر زيارة لآخر خاضع، هي تقريبًا ٦ أشهر. الفترة الزمنية المقدرة لمشاركة كل خاضع في الجزء ٢، من الفحص إلى المتابعة، هي تقريبًا ٦ أسابيع.

يتم تحديد نهاية التجربة على إنها إما تاريخ آخر زيارة لآخر خاضع لإنهاء الدراسة، أو تاريخ تلقي نقطة البيانات الأخيرة من آخر خاضع والتي تكون لازمة للتحليل الأولي، الثانوي و/ أو الاستقصائي، كما هو محدد مسبقًا في البروتوكول و/ أو خطة التحليل الإحصائي، أيًا ما كان التاريخ الأكثر حداثة.

العلاجات وفقًا للدراسة.

الجزء ١: سوف يتم اختيار ٥٦ خاضع تقريبًا عشوائيًا وإدراجهم في سبع شرائح متجانسة منظمة، بواقع ثمانية خاضعين لكل شريحة متجانسة. في كل شريحة متجانسة، سوف يتلقى ست خاضعين المركب ١ وسوف يتلقى الخاضعين دواء ارضائي.

٥ سوف يتم إعطاء الجرعات في الجزء ١ كمكون صيدلاني نشط (API) في كبسولات (أو دواء ارضائي مطابق) مرة يوميًا (QD).

يتم تنظيم مستوى جرعات المركب ١ التالي في الجدول ١٧ للجزء ١.

الجدول ١٧. مستوى جرعات المركب ١ في الجزء ١

شريحة متجانسة	مستوى جرعة المركب ١ (إجمالي الجرعة اليومية)
١أ	١٠ مجم
١ب	٣٠ مجم
١ج	٦٠ مجم
١د	١٢٠ مجم
١هـ	٢٤٠ مجم
١و	٤٨٠ مجم
١ز	٧٢٠ مجم

إن ظهرت أحداث متعلقة بالمعدة والأمعاء (GI) مثل غثيان غير محتمل أو قيء، يمكن خفض
١٠ إجمالي الجرعات اليومية أو يمكن إعطاؤه BID أو ثلاث مرات يوميًا (TID).

سوف يتم إعطاء المنتج المراد دراسته عند مستوى جرعة واحد فقط في المرة، ولن يبدأ الإعطاء عند مستوى الجرعة التالي حتى تقييم سلامة ومدى تحمل لمستوى الجرعة السابقة واعتباره مقبول من جهة الباحث والمراقب الطبي التابع للراعي.

الجزء ٢: لن يبدأ الجزء ٢ حتى تقييم إجمالي الجرعات اليومية يصل إلى ويتضمن ٢٤٠ مجم في الجزء ١. سوف يتم إعطاء فقط الجرعات الآمنة والتي أمكن تحملها في الجزء ١ في الجزء ٢.

سوف يتم اختيار ٤٨ خاضع تقريبًا عشوائيًا وإدراجهم في ست شرائح متجانسة منظمة، بواقع ثمانية خاضعين لكل شريحة متجانسة. في كل شريحة متجانسة، سوف يتلقى ست خاضعين المركب ١ وسوف يتلقى الخاضعين دواء ارضائي.

نظام إعطاء الجرعات المنظم في الجزء ٢ هو المركب ١ في كبسولات (أو دواء ارضائي مطابق) QD لمدة ١٤ يوم. يكون مستوى جرعات المركب ١ التالي في الجدول ١٨ مقترحًا للجزء ٢.

الجدول ١٨. مستوى جرعات المركب ١ في الجزء ٢

شريحة متجانسة	المركب ١ مستوى جرعة (إجمالي الجرعة اليومية)	Duration
٢أ	١٠ مجم	يوميًا x ١٤ يوم
٢ب	٣٠ مجم	يوميًا x ١٤ يوم
٢ج	٦٠ مجم	يوميًا x ١٤ يوم
٢د	١٢٠ مجم	يوميًا x ١٤ يوم
٢هـ	٢٤٠ مجم	يوميًا x ١٤ يوم
٢و	٤٨٠ مجم	يوميًا x ١٤ يوم

يمكن تعديل مستوى الجرعات المقترح في الجزء ٢ و/ أو إقصاؤه بناءً على البيانات التي تم الحصول عليها من الجزء ١. إن لزم تغيير الزيادة التدريجية المقترحة لتدرج (تدرجات) الجرعة،

الزيادة التدريجية القصوى لتدرج الجرعة في الجزء ٢ سوف تكون ≥ ٣ أضعاف مستوى الجرعة السابق. بالإضافة إلى ذلك، لن تتخطى الجرعة القصوى المعطاة في الجزء ٢ الجرعة القصوى التي يمكن احتمالها (MTD) في الجزء ١ ولن تتخطى ٤٨٠ مجم يوميًا لمدة ١٤ يوم.

إن ظهرت أحداث متعلقة بـGI مثل غثيان غير محتمل أو قيء، يمكن خفض إجمالي الجرعات اليومية أو يمكن إعطاؤه BID أو TID.

سوف يتم إعطاء المنتج المراد دراسته عند مستوى جرعة واحد فقط في المرة، ولن يبدأ الإعطاء عند مستوى الجرعة التالي حتى تقييم سلامة ومدى تحمل لمستوى الجرعة السابقة واعتباره مقبول من جهة الباحث والمراقب الطبي التابع للراعي. بالإضافة إلى ذلك، إن لم يكن مستوى جرعة معين محتملًا في الجزء ١ فعندئذٍ لن يتم إعطاء مستوى الجرعة هذا أو أي مستوى جرعة أعلى في الجزء ٢ ما عدا في حالة عدم تحمل الحدثGI (على سبيل المثال، غثيان، قي) الذي يتم تخفيفه عن طريق نظام جرعات بديل (أي، BID أو TID).

نظرة عامة حول تقييمات السلامة. سوف تتم مراقبة السلامة على مدار الدراسة. سوف تتضمن تقييمات السلامة تقرير حول AE، PEs، الإشارات الحيوية، ١٢ من ECGs الأساسية، اختبارات السلامة الأكلينيكية المعملية (بما في ذلك اختبارات وظائف الكبد [LFTs]، إجمالي الكوليسترول، مركبات تراي جليسريد، البروتين الشحمي عالي الكثافة [HDL]، والبروتين الشحمي منخفض الكثافة [LDL] بالإضافة إلى الكيمياء الأكلينيكية المعيارية، أمراض الدم، واختبارات تحليل البول)، مراجعة لالعلاجات/ الإجراءات المصاحبة، اختبارات FOB ومراقبة حالة البراز، واختبارات الحمل للخاضعين من الإناث. سوف تتم مراقبة جميع AEs وتسجيلها على مدار الدراسة من لحظة توقيع استمارة الموافقة بعد الإطلاع على تفاصيل التجربة (ICF) حتى انتهاء الدراسة، وعندما إخبارها للباحث في غضون ٢٨ يوم بعد آخر جرعة IP (و SAEs تلك التي يتم إخبارها إلى الباحث في أي وقت بعد الشك في علاقتها بـIP). سوف تتم مراجعة جميع العلاجات والإجراءات ذات الصلة وتسجيلها من لحظة توقيع الخاضع لـ ICF حتى انتهاء الدراسة. سوف يتم ترتيب زيارة المتابعة لجميع الخاضعين. إن انقطع الخاضع عن الدراسة لأي سبب من الأسباب، سوف يتم إجراء زيارة ET.

نظرة عامة حول تقييمات الحرائك الدوائية. في كل من أجزاء الدراسة، سوف يتم تجميع عينات الدم عند أوقات محددة مسبقًا لتحديد مستويات المركب ١ في البلازما. بالنسبة للشرائح المتجانسة ١ج إلى ١ز بالجزء ١ (مستوى جرعات منظم يتراوح من ٦٠ مجم إلى ٧٢٠ مجم)، سوف يتم تجميع عينات البول عند أوقات محددة مسبقًا لعمليات تحليل استقصائية لنواتج الأيض. سوف يتم التعرف على نواتج الأيض البارزة في البلازما والبول ويمكن تحديد كمية المركب ١ في البول كجزء من عمليات التحليل الإستقصائية.

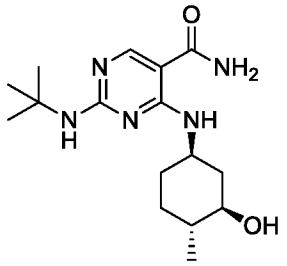
سوف يتم تقدير متغيرات PK التالية للمركب ١، كما هو ملائم: تركيز البلازما الأقصى الملاحظ (Cmax)؛ الوقت حتى Cmax (Tmax)؛ المنطقة أسفل منحنى التركيز – الزمن للبلازما من زمن "صفر" تم استقراؤه إلى ما لا نهاية (AUC∞)؛ المنطقة أسفل منحنى التركيز – الزمن للبلازما من زمن "صفر" إلى آخر تركيز يمكن تحديد كمه (AUCt)؛ المنطقة أسفل منحنى التركيز – الزمن للبلازما من زمن "صفر" إلى tau (τ)، حيث τ هو فاصل إعطاء الجرعات (AUCτ)؛ عمر نصف إقصاء الطور الطرفي (t1/2,z)؛ الإجمالي الظاهر لصفاء البلازما عند إعطاؤها عن طريق الفم (CL/F)؛ الإجمالي الظاهر لحجم التوزيع عند إعطاؤها عن طريق الفم، بناءً على الطور الطرفي (Vz/F)؛ نسبة التراكم (RA) بناءً على AUCτ في اليوم ١ واليوم ١٤.

يمكن تحديد كم تركيزات المركب ١ في عينات البول التي تم جمعها في الجزء ١ أكثر باستخدام طريقة مصدق عليها إن أشارت عمليات التحليل الإستقصائية إلى أن المركب ١ يوجد بوفرة في البول . يمكن عندئذٍ تحديد متغيرات PK التالية المتعلقة بعمليات تحليل البول، كما هو ملائم: لم يتغير المقدار التراكمي للعقار المفرز في البول أثناء فترة التجميع من جرعة مسبقة (صفر ساعة) إلى نهاية عملية التجميع (Ae)؛ لم تتغير النسبة المئوية التراكمية للجرعة المعطاة المفرزة في البول أثناء فترة التجميع من جرعة مسبقة (صفر ساعة) إلى نهاية عملية التجميع (fe)؛ تصفية الكلى (CLr).

تم الاستشهاد بعدد من المراجع، والتي تم إدراج معطياتها في الوثيقة الحالية بالكامل كمرجع.

عناصر الحماية

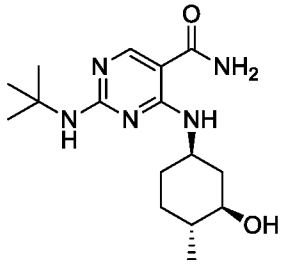
١- صورة بلورية crystal form تشتمل على المركب ١، أو مماثله الكيماوي tautomer :



١

والذي يكون نمط تشتت الأشعة السينية على مسحوقه X-ray powder diffraction pattern مشتملًا على القمم الواقعة عن ١٠,٥٥، ١٣,٦١ و١٩,٨٤ ± ٠,٢° θ٢ .

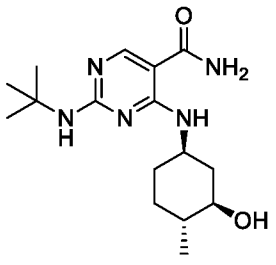
٢- صورة بلورية crystal form تشتمل على المركب ١، أو مماثله الكيماوي tautomer:



١

والذي يكون نمط تشتت الأشعة السينية على مسحوقه X-ray powder diffraction pattern مشتملًا على القمم الواقعة عند ٩,٨٠، ١٧,٢٩ و٢١,٧٤ ± ٠,٢° θ٢ .

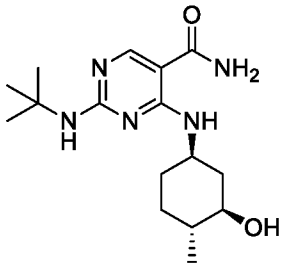
٣- صورة بلورية crystal form تشتمل على المركب ١، أو مماثله الكيماوي:



١

والذي يكون نمط تشتت الأشعة السينية على مسحوقه X-ray powder diffraction pattern مشتملًا على القمم الواقعة عند ٩,٨٣، ١٧,٢٦ و٢١,٨٦ ± ٠,٢° θ٢ .

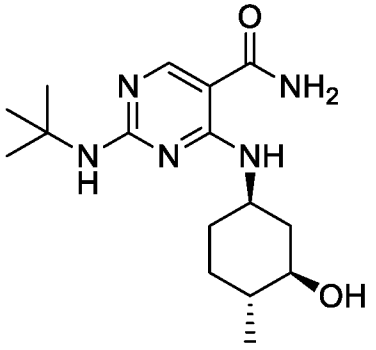
٤- صورة بلورية crystal form تشتمل على المركب ١، أو مماثله الكيماوي tautomer:



١

والذي يكون نمط تشتت الأشعة السينية على مسحوقه X-ray powder diffraction pattern مشتملًا على القمم الواقعة عند ١٠,٣٧، ١٣,٤١ و١٩,٥٢ ± ٠,٢° θ٢ .

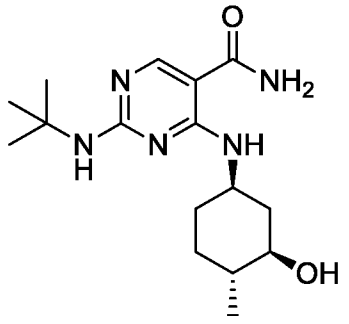
٥- صورة بلورية crystal form تشتمل على المركب ١، أو مماثله الكيماوي tautomer :



١

والذي يكون نمط تشتت الأشعة السينية على مسحوقه X-ray powder diffraction pattern مشتملًا على القمم الواقعة عند ٩,٩٢، ١٧,٢٩ و٢١,٨١ ± ٠,٢° θ٢ .

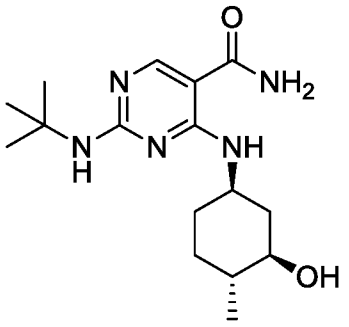
٦- صورة بلورية crystal form تشتمل على المركب ١، أو مماثله الكيماوي tautomer :



١

والذي يكون نمط تشتت الأشعة السينية على مسحوقه X-ray powder diffraction pattern مشتملًا على القمم الواقعة عند ١٨,٥٣، ٢٠,٨٥ و٢١,١٠ ± ٠,٢° θ٢ .

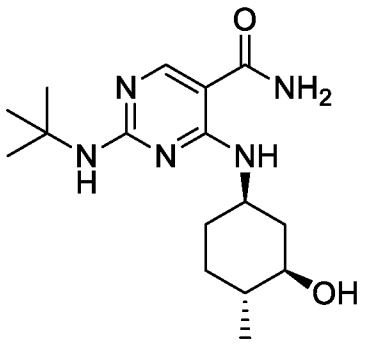
٧- صورة بلورية crystal form تشتمل على المركب ١، أو مماثله الكيماوي tautomer :



١

والذي يكون نمط تشتت الأشعة السينية على مسحوقه X-ray powder diffraction pattern مشتملًا على القمم الواقعة عند ٩,٥١، ١٧,٩٠ و٢١,١٨ ± ٠,٢° θ٢ .

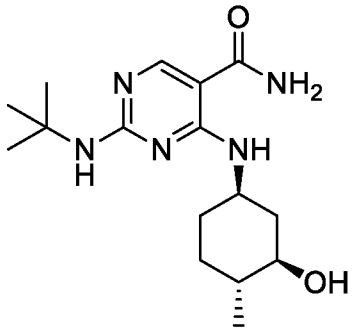
٨- صورة بلورية crystal form تشتمل على المركب ١، أو مماثله الكيماوي tautomer :



١

والذي يكون نمط تشتت الأشعة السينية على مسحوقه X-ray powder diffraction pattern مشتملًا على القمم الواقعة عند ٩,٧٤، ١٧,٢٢ و٢١,٧٦ ± ٠,٢° θ٢ .

٩- صورة بلورية crystal form تشتمل على المركب ١، أو مماثله الكيماوي tautomer :



١

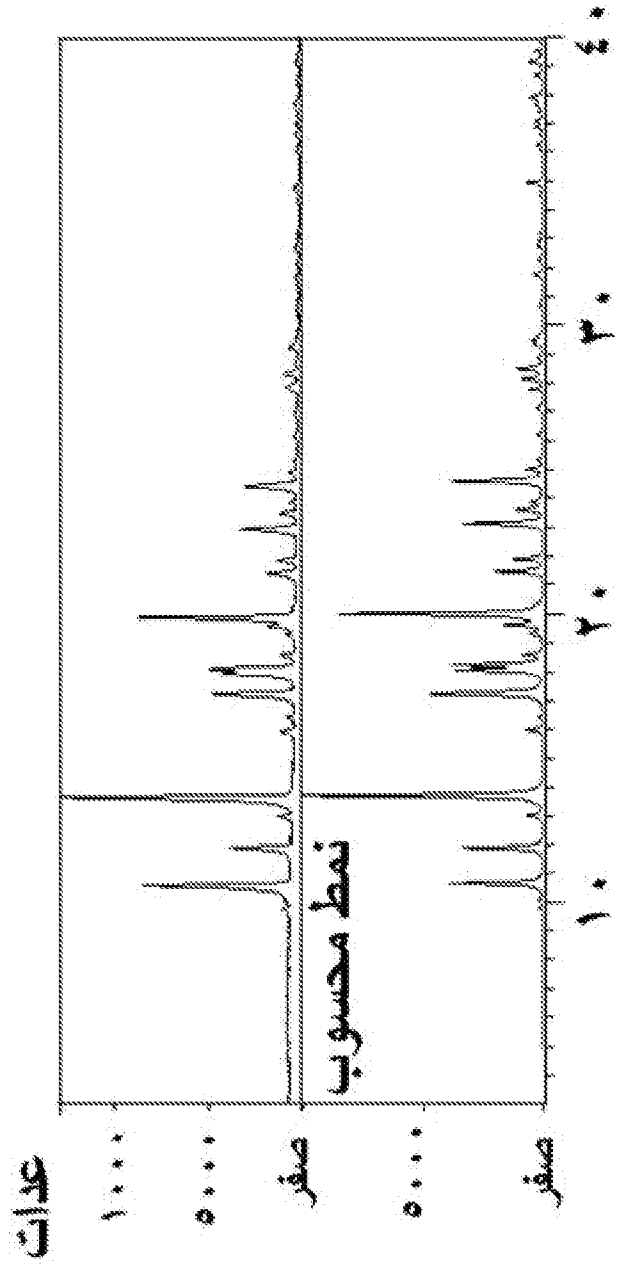
والذي يكون نمط تشتت الأشعة السينية على مسحوقه X-ray powder diffraction pattern مشتملًا على القمم الواقعة عند ٧,٩٤، ١٦,٠٠ و١٨,٢٧ ± ٠,٢° θ٢ .

١٠- الصورة البلورية crystal form وفقًا لأي من عناصر الحماية ١-٩، للاستخدام في طريقة لعلاج أو منع حالات قابلة للعلاج أو المنع من خلال تثبيط مسار كيناز inhibition of a kinase pathway ، حيث تتضمن الطريقة أعطاء مقدار فعال من الصورة البلورية crystal form crystal للشخص المحتاج لها.

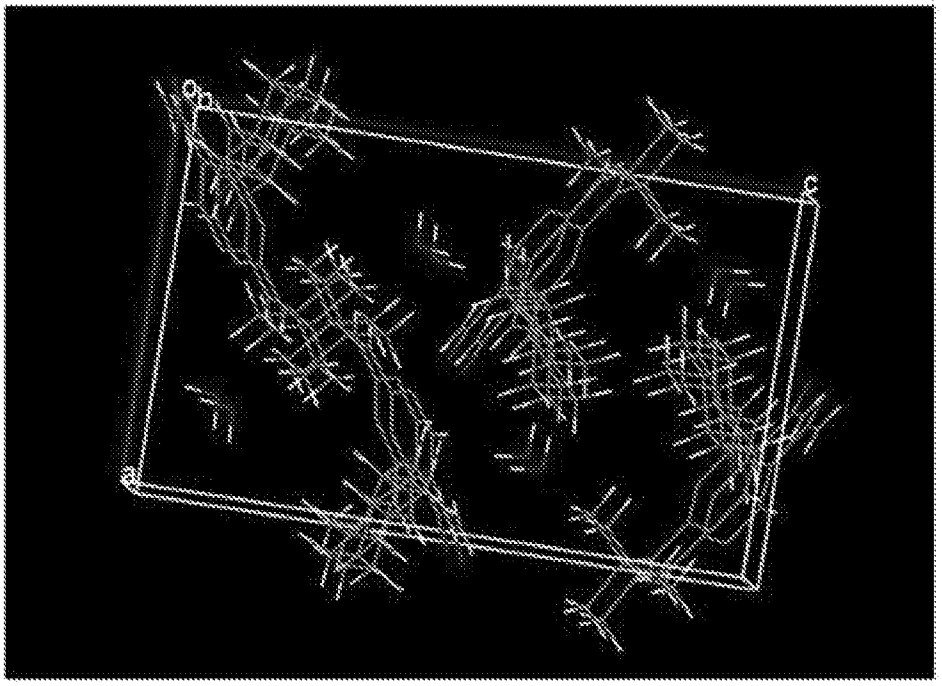
١١- الصورة البلورية crystal form وفقًا لأي من عناصر الحماية ١-٩، للاستخدام في طريقة لعلاج أو منع التليف الرئوي الخلالي interstitial pulmonary fibrosis ، التصلب الجهازي systemic sclerosis ، تصلب الجلد scleroderma ، اعتلال الكلية الخيفي المزمن chronic allograft nephropathy ، الرفض بواسطة الأجسام المضادة antibody mediated rejection ، أو الذئبة lupus ، حيث تتضمن الطريقة أعطاء مقدار فعال من الصورة البلورية crystal form للشخص المحتاج لها.

١٢- الصورة البلورية crystal form وفقًا لأي من عناصر الحماية ١-٩، للاستخدام في طريقة لعلاج أو منع اضطرابات الكبد التليفية liver fibrotic disorders ، مرض السكري diabetes ، المتلازمة الأيضية metabolic syndrome التي تؤدي إلى اضطرابات الكبد التليفية liver fibrotic disorders ، أو الحالات القابلة للعلاج أو المنع من خلال تثبيط مسار الكيناز kinase pathway ، حيث تتضمن الطريقة أعطاء مقدار فعال من الصورة البلورية crystal form للشخص المحتاج لها.

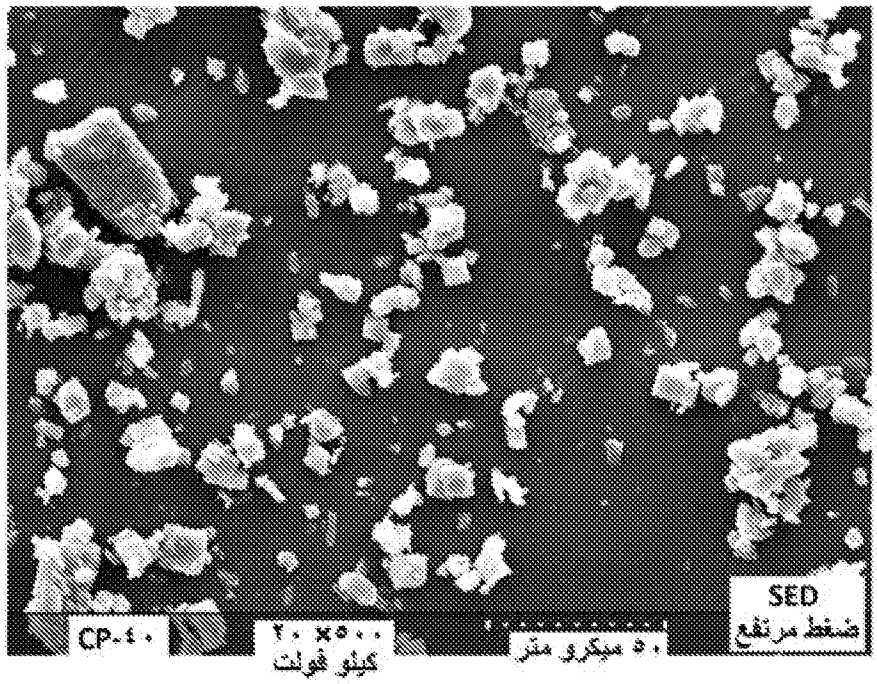
شكل ١


عدات
١٠٠٠٠
٥٠٠٠
صفر
نمط محسوب
٥٠٠٠
صفر
١٠
٢٠
٣٠
٤٠
الموضع [درجة ٢ سيتا] (نحاس (Cu)

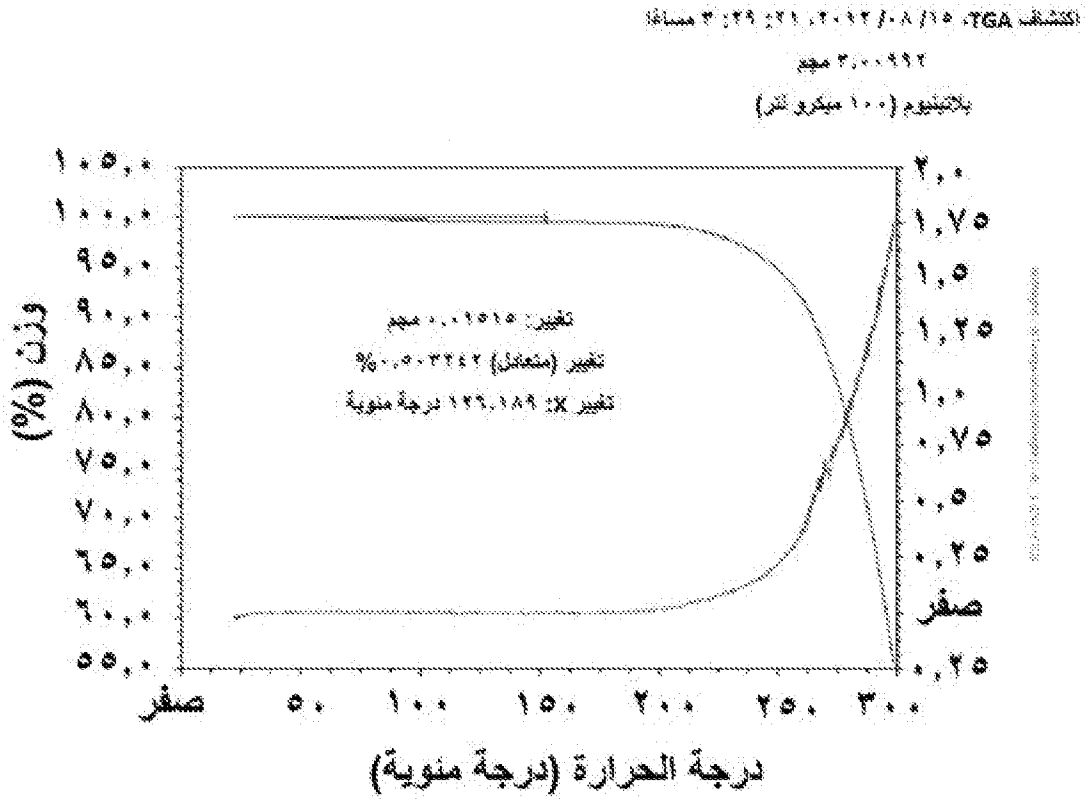
شكل ٢



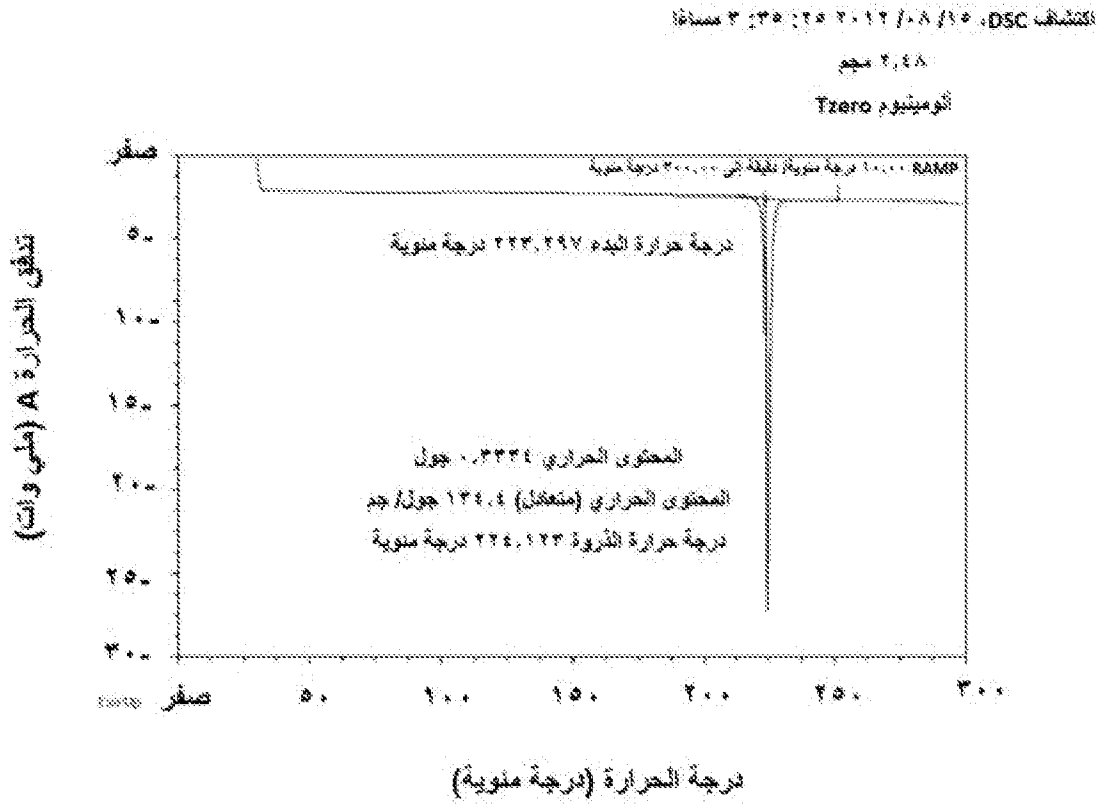
شكل ٣



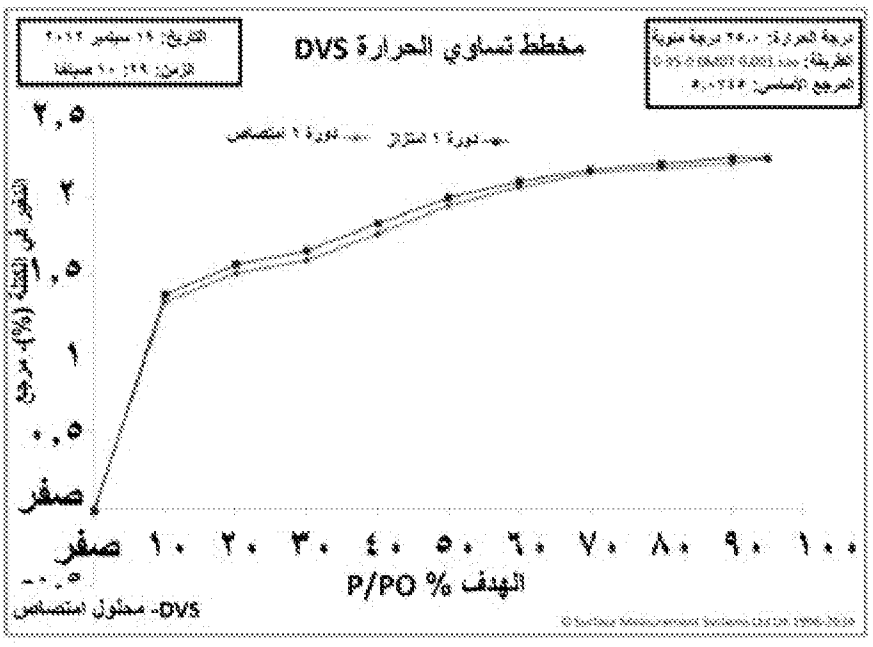
شكل ٤


الكشف TGA، ١٥/ ٠٨/ ٢٠١٢، ٢١: ٣٩: ٣ مساءا
٣,٠٠٩٩٢ مجم
بلاتينيوم (١٠٠ ميكرو لتر)
١٠٥,٠
١٠٠,٠
٩٥,٠
٩٠,٠
٨٥,٠
٨٠,٠
٧٥,٠
٧٠,٠
٦٥,٠
٦٠,٠
٥٥,٠
وزن (%)
٢,٠
١,٧٥
١,٥
١,٢٥
١,٠
٠,٧٥
٠,٥
٠,٢٥
صفر
٠,٢٥
تغيير: ٠,٠١٥١٥ مجم
تغيير (متعادل) ٠,٥٠٣٢٤٢%
تغيير X: ١٢٩,١٨٩ درجة مئوية
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)

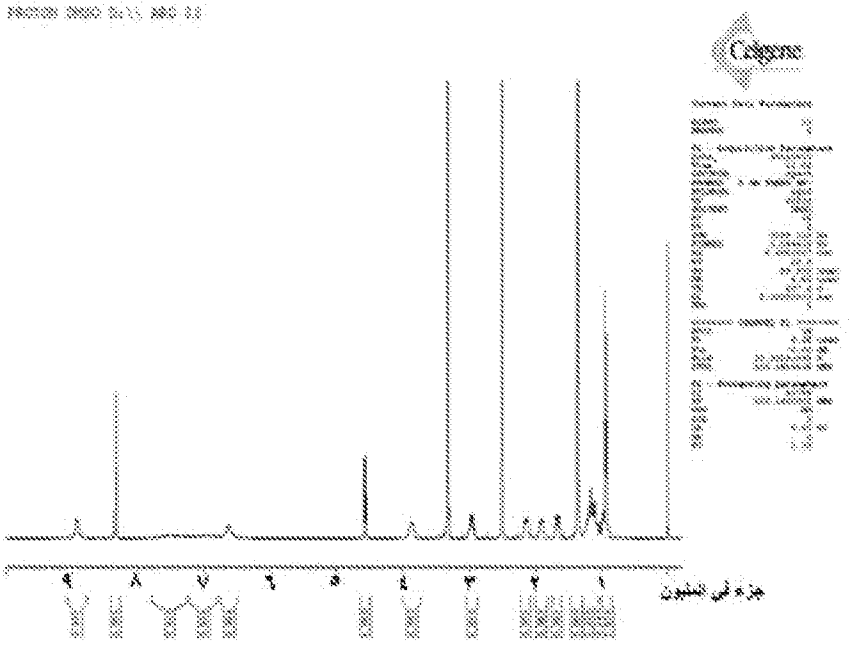
شكل ٥


اكتشاف DSC، ١٥/ ٠٨/ ٢٠١٢ ٢٥: ٣٥: ٣ مساءً
٢,٤٨ مجم
ألومينيوم Tzero
RAMP ١٠,٠٠ درجة مئوية/دقيقة إلى ٣٠٠,٠٠ درجة مئوية
درجة حرارة البدء ٢٢٣,٢٩٧ درجة مئوية
المحتوى الحراري ٠,٣٣٣٤ جول
المحتوى الحراري (متعامل) ١٣٤,٤ جول/جم
درجة حرارة الذروة ٢٢٤,١٢٣ درجة مئوية
تدفق الحرارة A (ملي وات)
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)

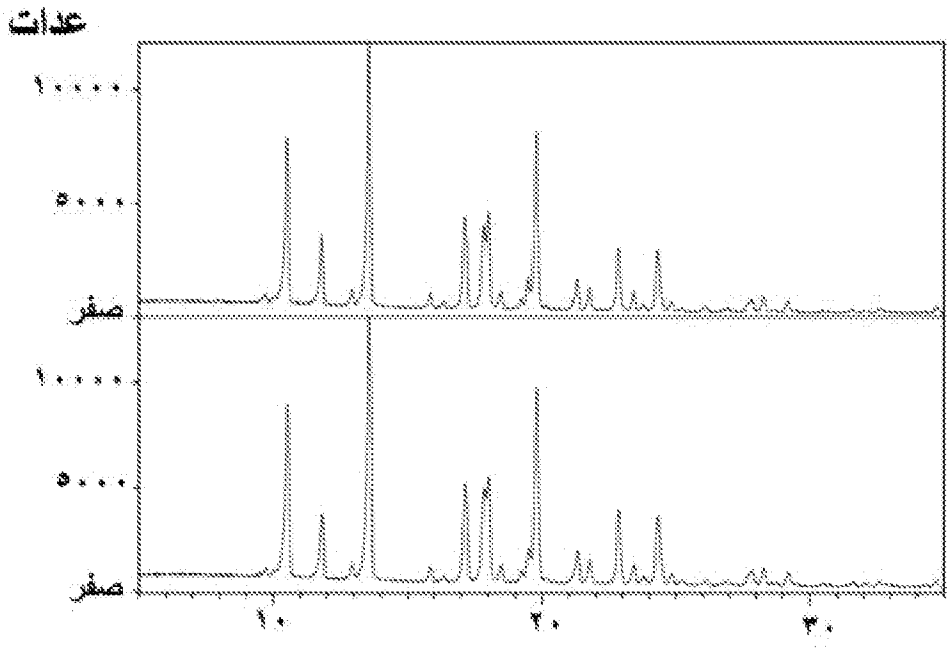
شكل ٦


مخطط تساوي الحرارة DVS
٢,٥
٢
١,٥
١
٠,٥
صفر
١٠ ٢٠ ٣٠ ٤٠ ٥٠ ٦٠ ٧٠ ٨٠ ٩٠ ١٠٠
الهدف P/PO %
DVS- محلول امتصاص

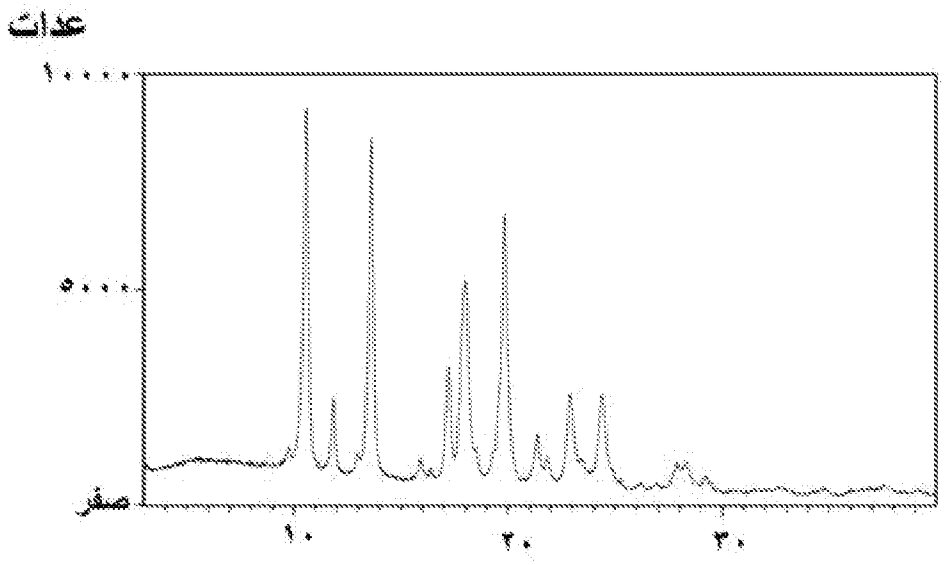
شكل ٧



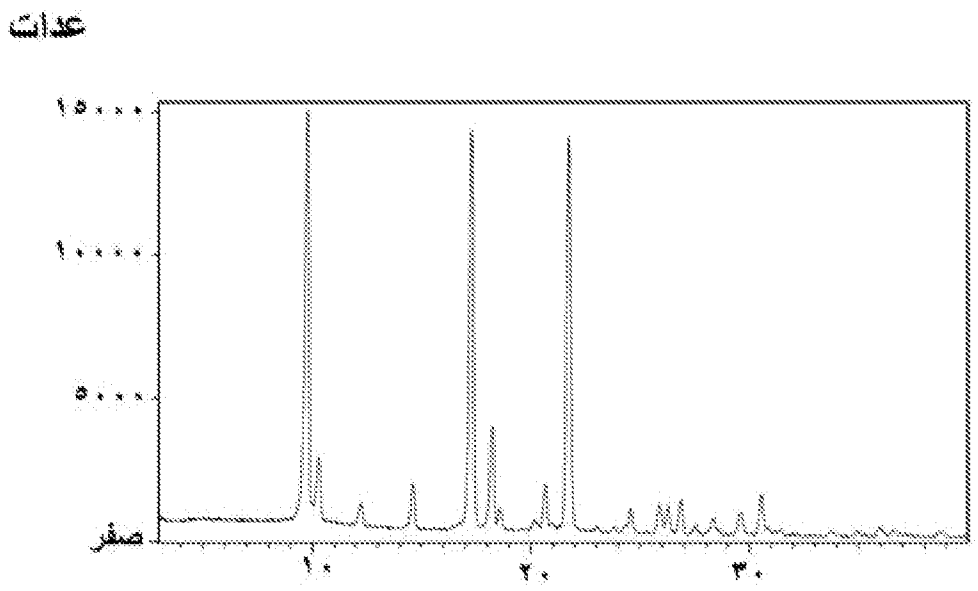
شكل ٨


عدات
١٠٠٠٠٠
٥٠٠٠
صفر
١٠٠٠٠٠
٥٠٠٠
صفر
١٠
٢٠
٣٠
الموضع [درجة ٢ سيتا] (نحاس (Cu))

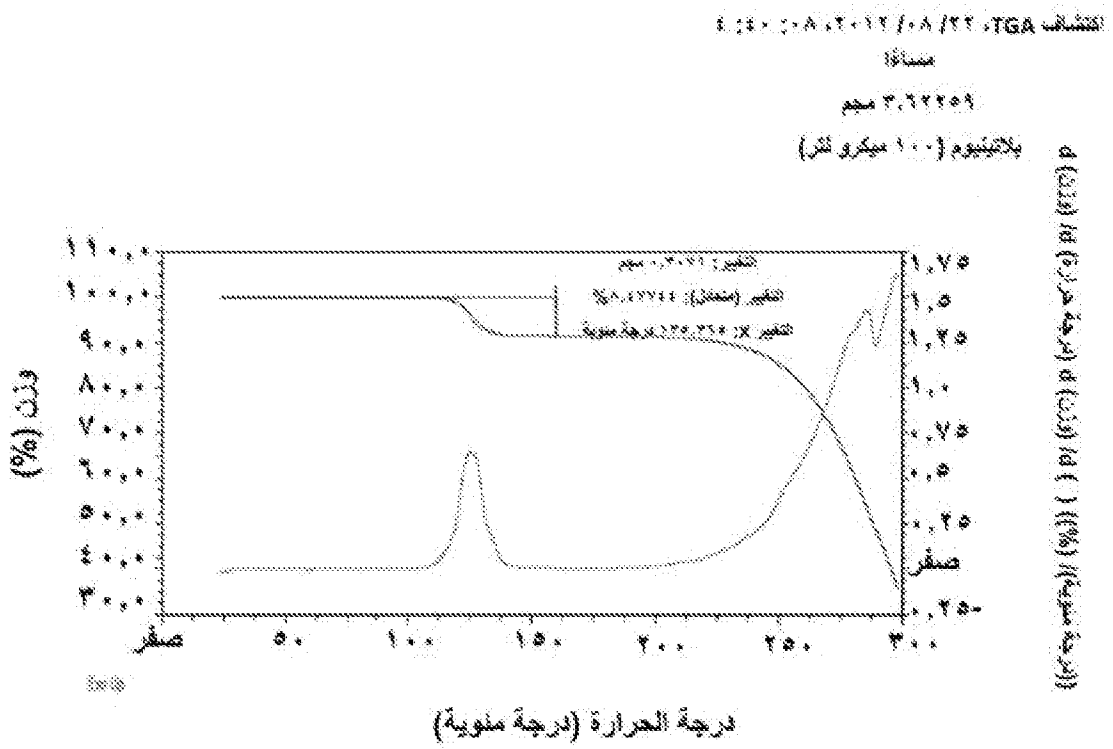
شكل ٩



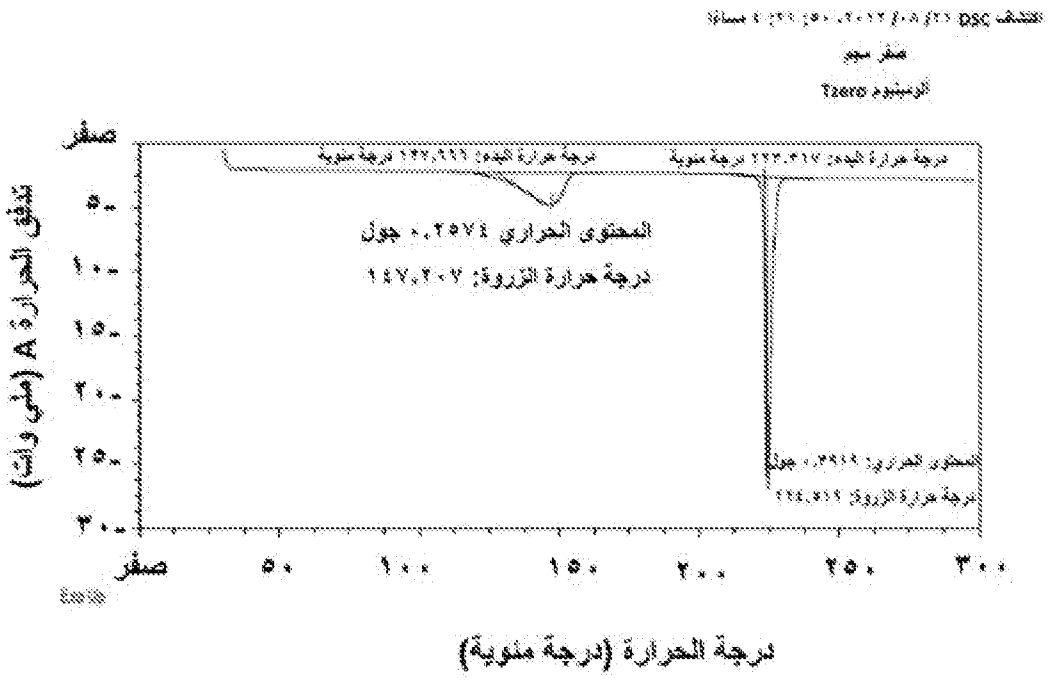
شكل ١٠



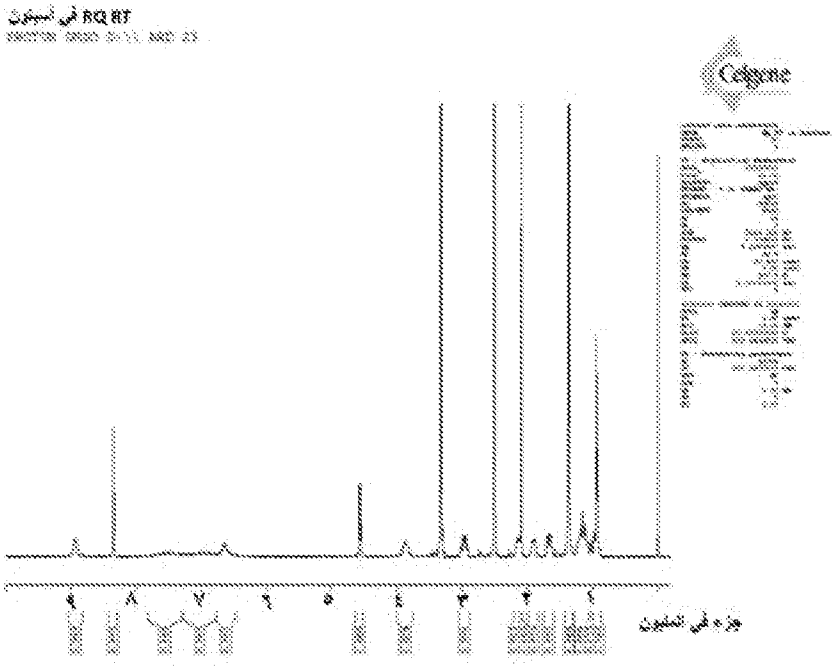
شكل ١١


اكتشاف TGA، ٢٢/ ٠٨/ ٢٠١٢، ٠٨: ٤٠: ٤
مسافة1
٣,٢٢٢٥٩ مجم
بلاتينيوم (١٠٠ ميكرو لتر)
وزن (%)
درجة حرارة d (وزن)/ دقيقة (%)
درجة الحرارة (درجة مئوية)
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
١١٠,٠
١٠٠,٠
٩٠,٠
٨٠,٠
٧٠,٠
٦٠,٠
٥٠,٠
٤٠,٠
٣٠,٠
١,٧٥
١,٥
١,٢٥
١,٠٠
٠,٧٥
٠,٥
٠,٢٥
صفر
-٠,٢٥٠

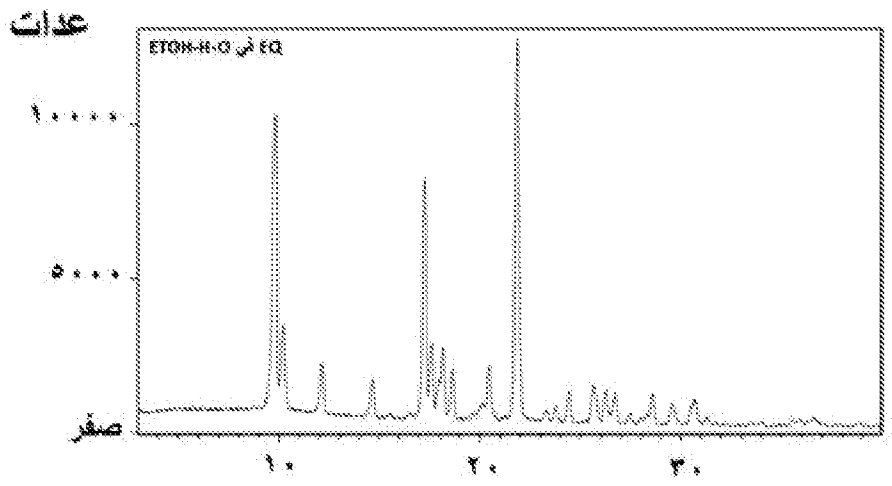
شكل ١٢


صفر سيم
الزيسيوم Zsero
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
تدفق الحرارة A (ملي وات)
درجة حرارة البدء: ٢٢٣.٤١٧ درجة مئوية
درجة حرارة البدء: ١٢٣.٩٩٩ درجة مئوية
المحتوى الحراري ٠.٢٥٧٤ جول
درجة حرارة الزروة: ١٤٧.٢٠٧
المحتوى الحراري: ٠.٣٩١٩ جول
درجة حرارة الزروة: ٢٢٤.٥١٩
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)

شكل ١٣

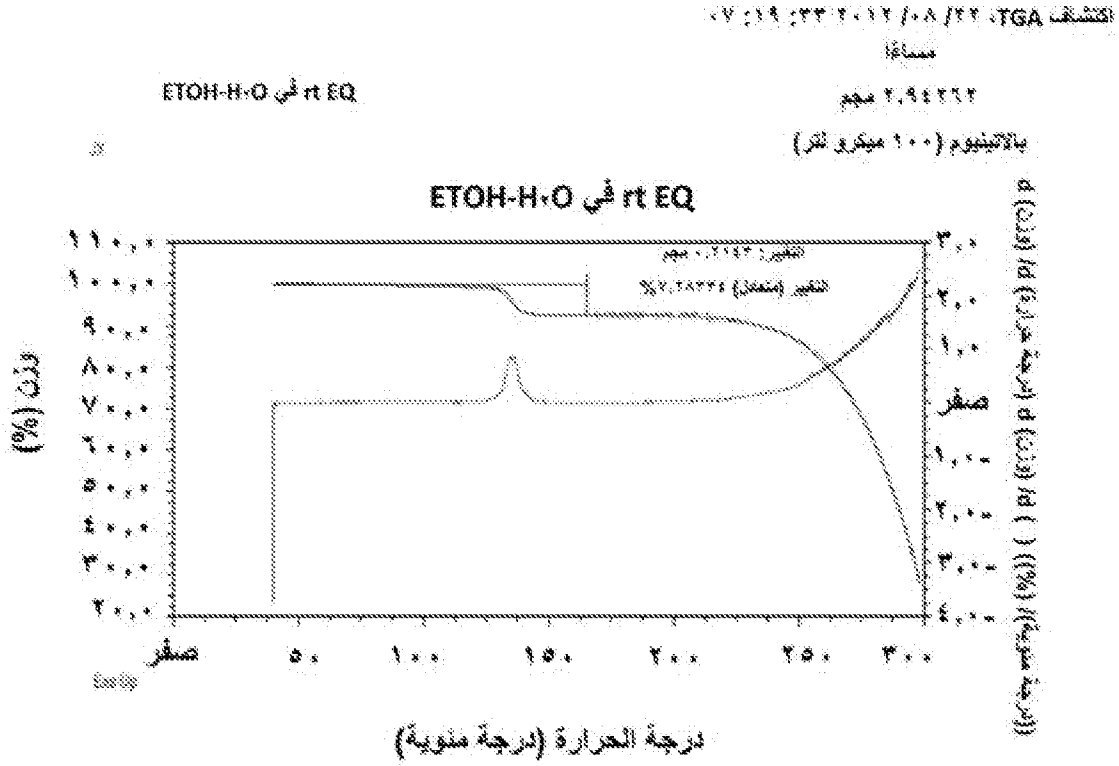


شكل ١٤

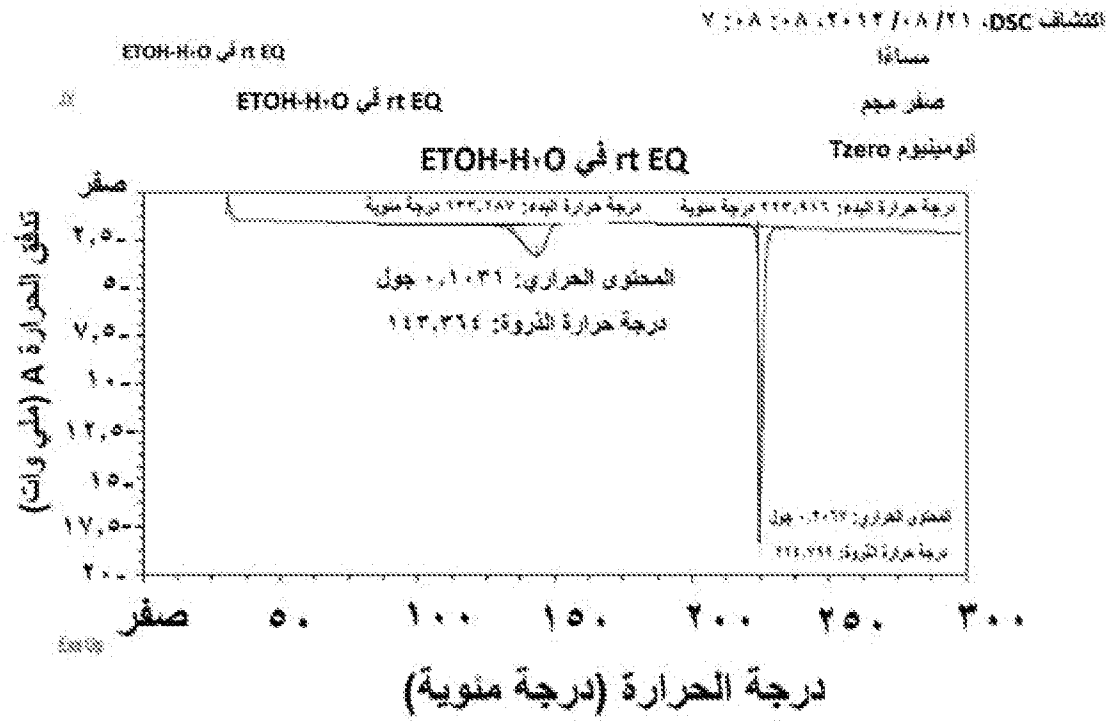


الموضع [درجة ٢ سيتا] (نحاس (Cu)

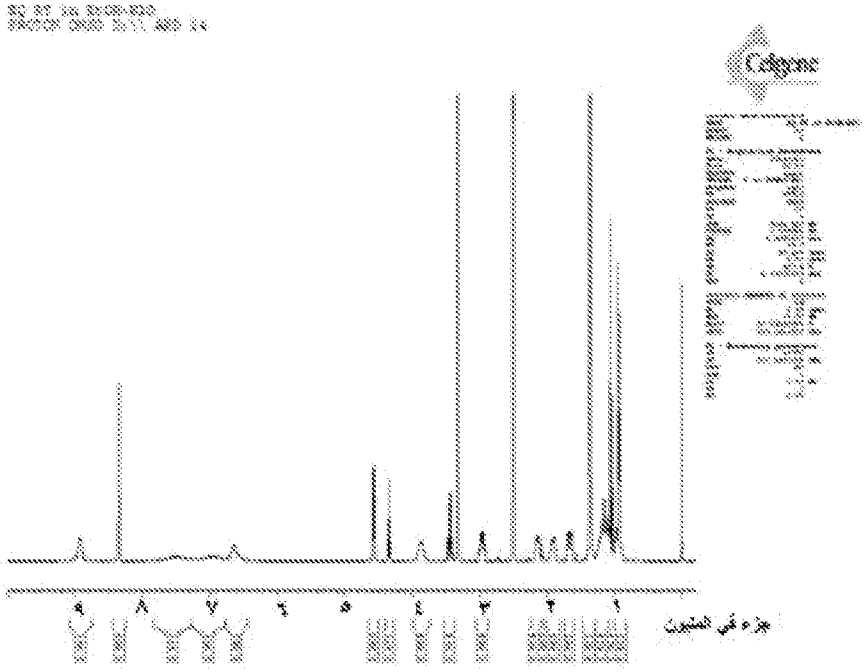
شكل ١٥


اكتشاف TGA، ٢٢/ ٠٨/ ٢٠١٢ ٣٣: ١٩: ٠٧
مساءا
٢,٩٤٢٦٢ ميهم
بالاتينيوم (١٠٠ ميكرو لتر)
rt EQ في ETOH-H٠O
rt EQ في ETOH-H٠O
(الفهرس: ٢١٤٣ ، ميهم
الفهرس (مسمار) ٧٠٢٨٣٢٤%
وزن (%)
d (وزن)/dt (درجة حرارة) d (وزن)/dt ( ) ((%)/(درجة مئوية)
١١٠,٠
١٠٠,٠
٩٠,٠
٨٠,٠
٧٠,٠
٦٠,٠
٥٠,٠
٤٠,٠
٣٠,٠
٢٠,٠
٣,٠٠
٢,٠٠
١,٠٠
صفر
١,٠٠-
٢,٠٠-
٣,٠٠-
٤,٠٠-
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)

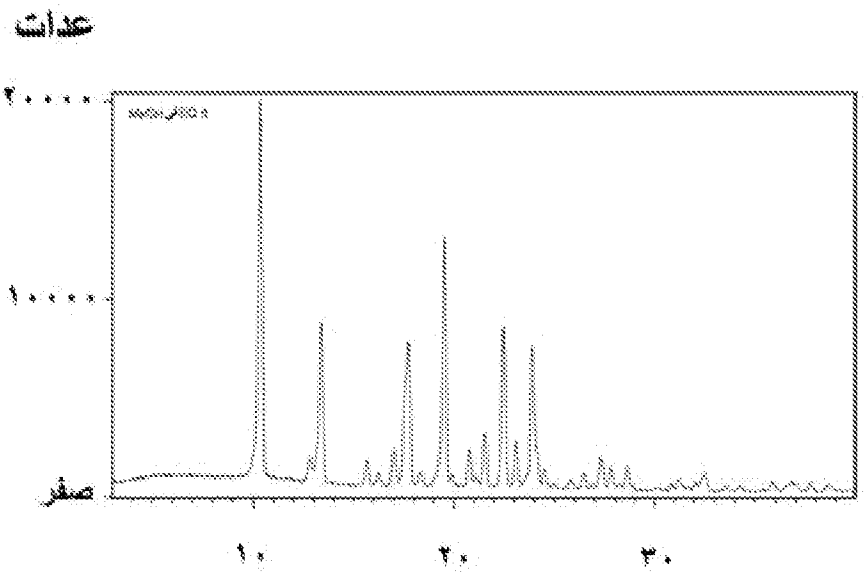
شكل ١٦


الكشاف DSC، ٢١/ ٨/ ٢٠١٢، ٨:٠٨:٠٧
مسافة
صفر مجم
ألومينيوم Tzero
ETOH-H٠O في rt EQ
ETOH-H٠O في rt EQ
ETOH-H٠O في rt EQ
تدفق الحرارة A (ملي وات)
صفر
٢,٥-
٥-
٧,٥-
١٠-
١٢,٥-
١٥-
١٧,٥-
٢٠-
درجة حرارة البدء: ٢٢٣,٨١٦ درجة مئوية
درجة حرارة البدء: ١٣٣,٢٨٧ درجة مئوية
المحتوى الحراري: ١٠,١٠٣٤ جول
درجة حرارة الذروة: ١٤٣,٣٦٤
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)

شكل ١٧

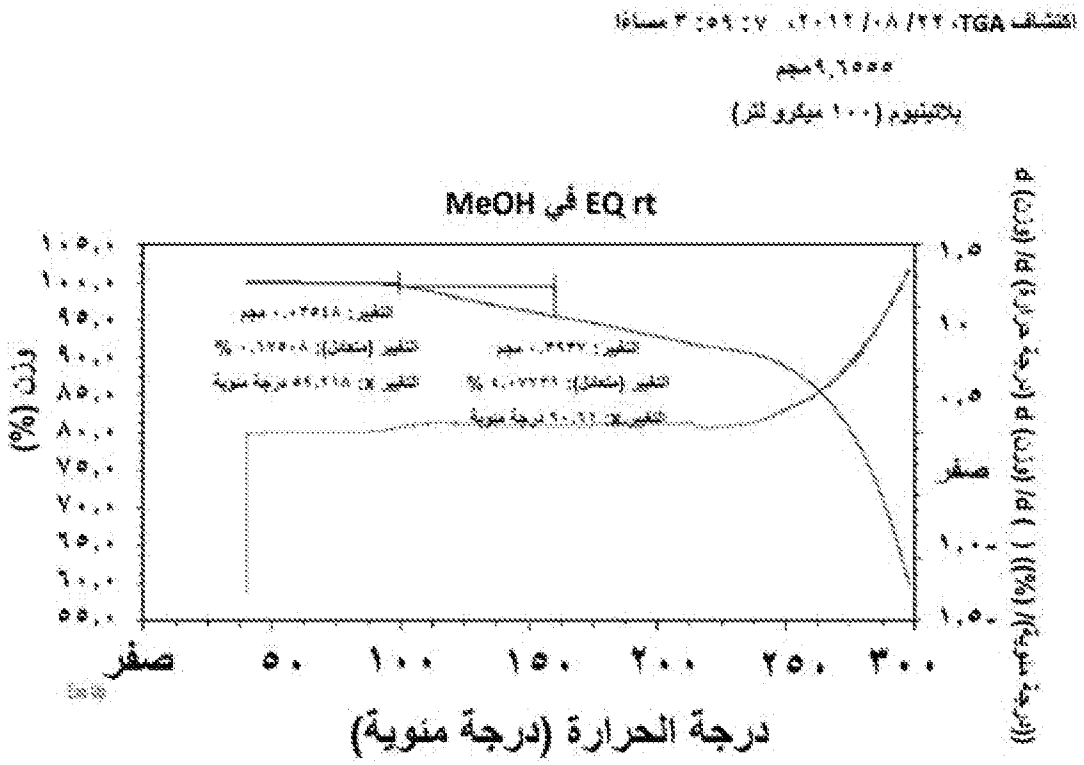


شكل ١٨

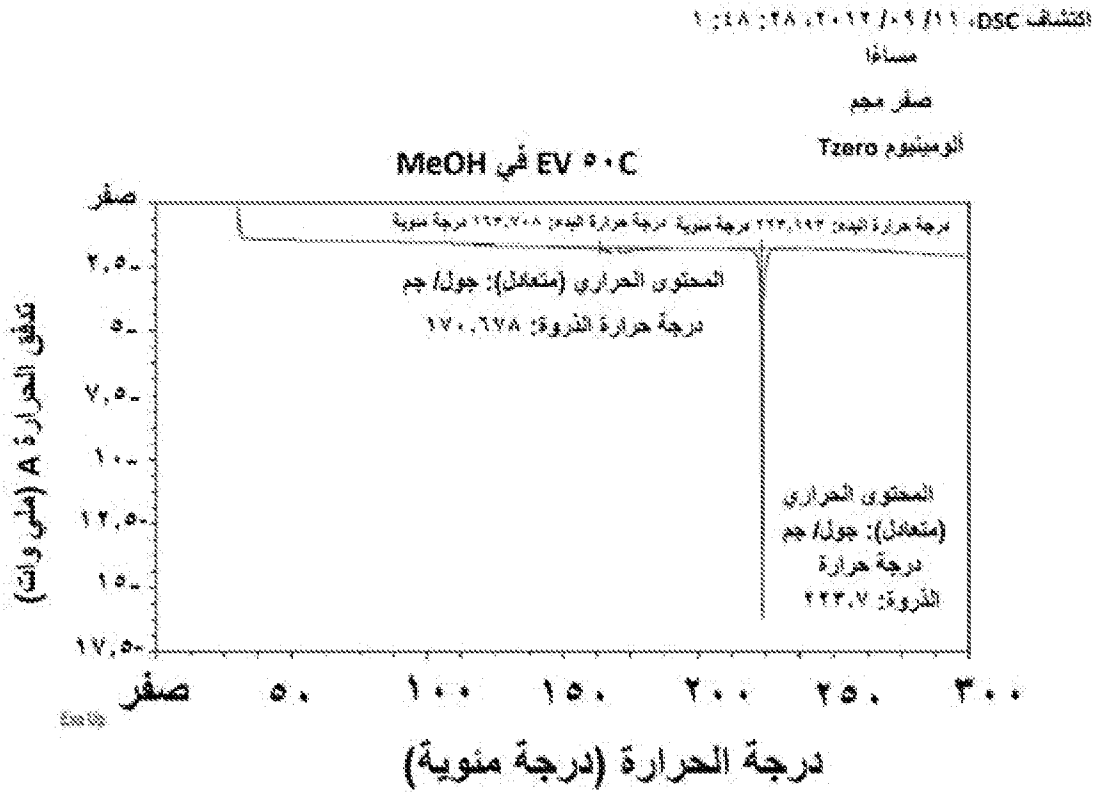


الموضع [درجة ٢ سيتا] (نحاس (Cu)

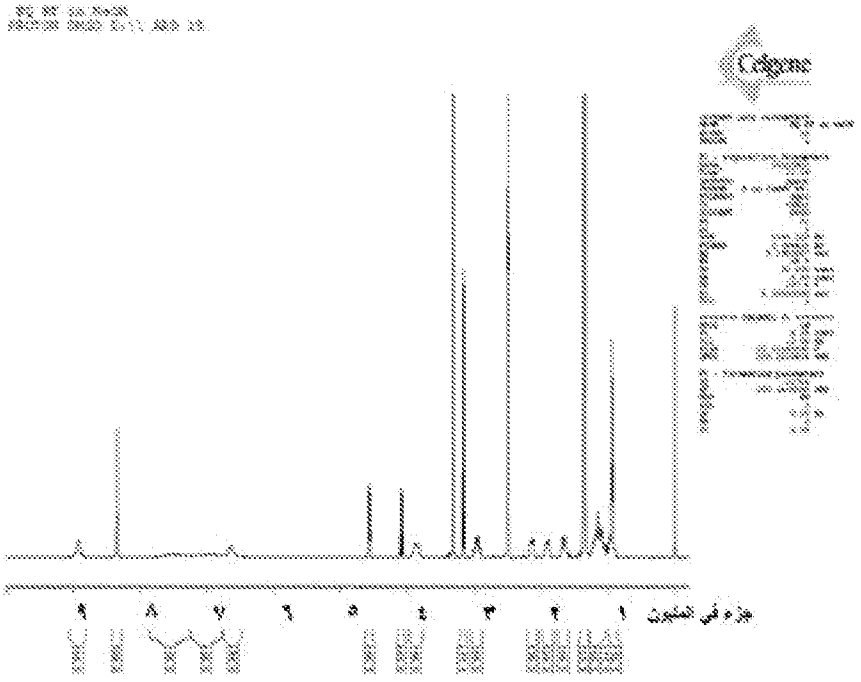
شكل ١٩


اكتشاف TGA، ٢٢/ ٠٨/ ٢٠١٢، ٧: ٥٩: ٣ مساءً
٩,٦٥٥٥ مجم
بلاتينيوم (١٠٠ ميكرو لتر)
MeOH في EQ rt
وزن (%)
١٠٥,٠
١٠٠,٠
٩٥,٠
٩٠,٠
٨٥,٠
٨٠,٠
٧٥,٠
٧٠,٠
٦٥,٠
٦٠,٠
٥٥,٠
التغير: -٠,٣٩٣٧ مجم
التغير (متعلق): -٤,٠٧٣٩ %
التغير عن: ٩٠,٦١ درجة مئوية
التغير: -٠,٣٥١٨ مجم
التغير (متعلق): -٠,٥٢٥٠٨ %
التغير عن: ٨٤,٢١٨ درجة مئوية
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)
(درجة مئوية)/d (درجة حرارة)/d (وزن) d
١,٥
١,٠
٠,٥
صفر
١,٠-
١,٥-

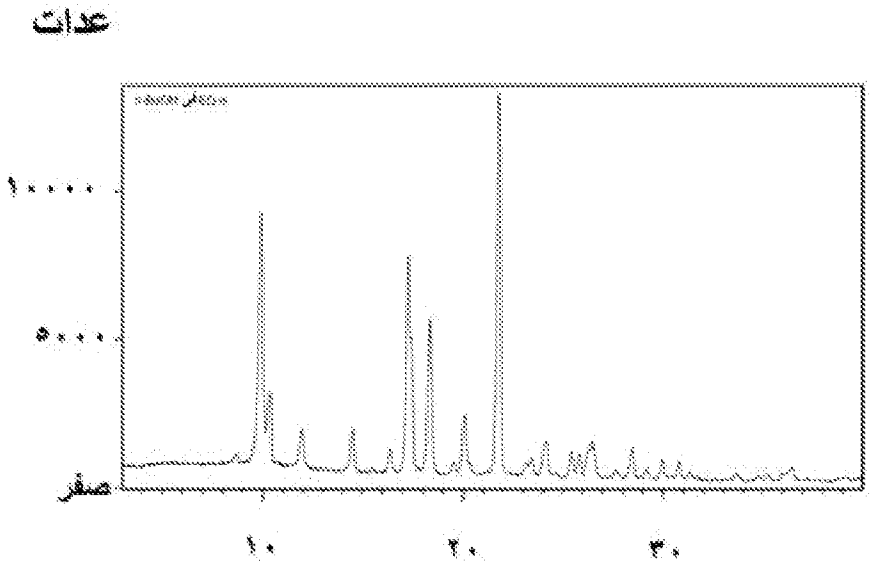
شكل ٢٠


اكتشاف DSC، ١١/ ٠٩/ ٢٠١٢، ٢٨: ١٤: ١
مساءا
صفر مجم
الومنيوم Tzero
MeOH في EV ٥٠C
درجة حرارة البدء: ٢٢٣,١٩٢ درجة مئوية درجة حرارة البدء: ١٦٣,٢٠٨ درجة مئوية
المحتوى الحراري (متعادل): جول/ جم
درجة حرارة الذروة: ١٧٠,٦٧٨
المحتوى الحراري (متعادل): جول/ جم
درجة حرارة الذروة: ٢٢٣,٧
تدفق الحرارة A (ملي وات)
صفر
٢,٥-
٥-
٧,٥-
١٠-
١٢,٥-
١٥-
١٧,٥-
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)

شكل ٢١

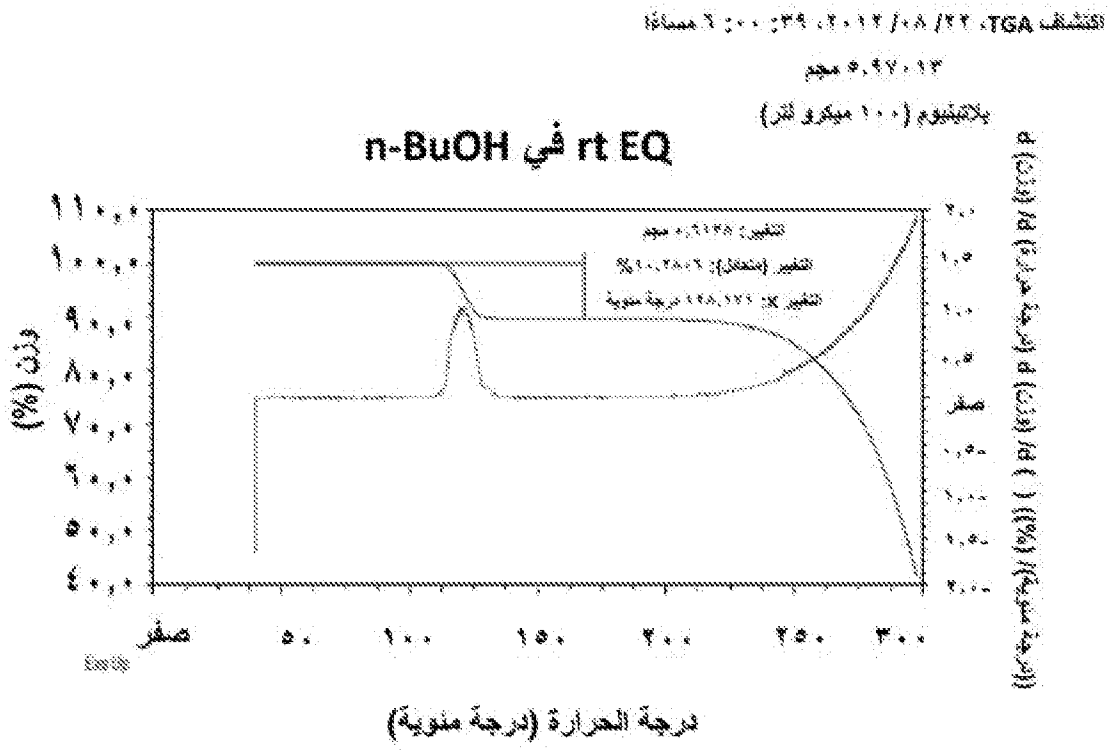


شكل ٢٢



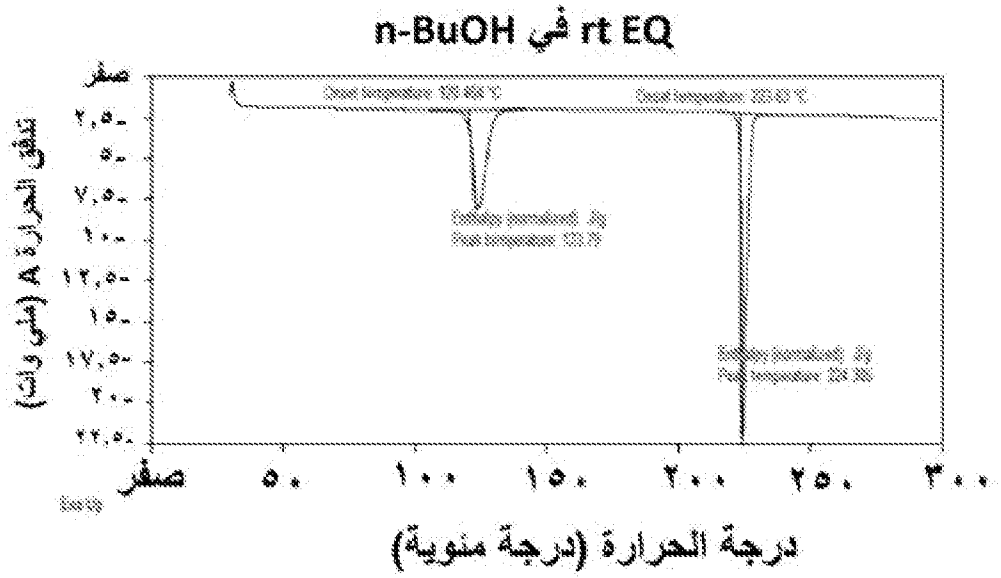
الموضع [درجة ٢ سيتا] (نحاس (Cu)

شكل ٢٣

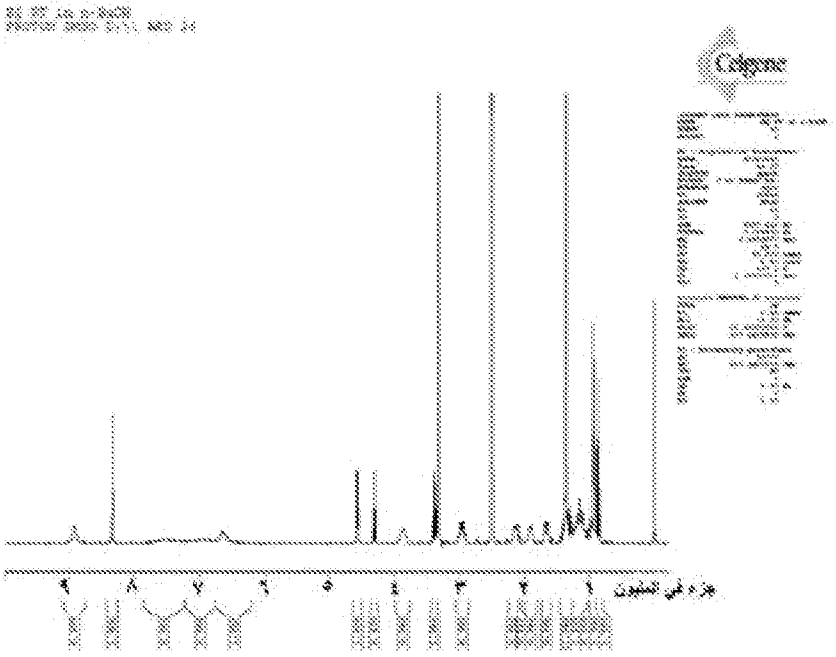

الكشف TGA، ٢٢/ ٠٨/ ٢٠١٢، ٣٩: ٠٠: ٦ مساءً
٥,٩٧٠١٣ مجم
بلاتينيوم (١٠٠ ميكرو لتر)
n-BuOH في rt EQ
تغيير: ٠,٩١٢٥ مجم
تغيير (متعادل): ١٠,٢٨٠٦ %
تغيير عند: ١٢٥,١٧١ درجة مئوية
وزن (%)
١١٠,٠
١٠٠,٠
٩٠,٠
٨٠,٠
٧٠,٠
٦٠,٠
٥٠,٠
٤٠,٠
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)
(درجة مئوية)/ (%) ( ) d/dT (وزن) d
٢,٠
١,٥
١,٠
٠,٥
صفر
٠,٥٠
١,٠٠
١,٥٠
٢,٠٠
d/dT (وزن) d (درجة حرارة)

شكل ٢٤

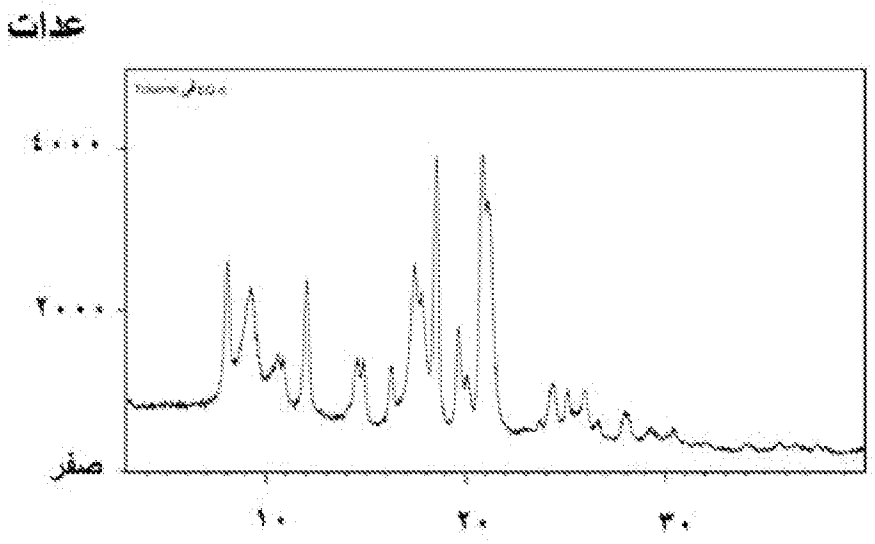
الكشف DSC، ٢١/ ٠٨/ ٢٠١٢ ٠١:٣٧:٠٦ م
مسافة
صفر مجم
ألومينيوم Tzero



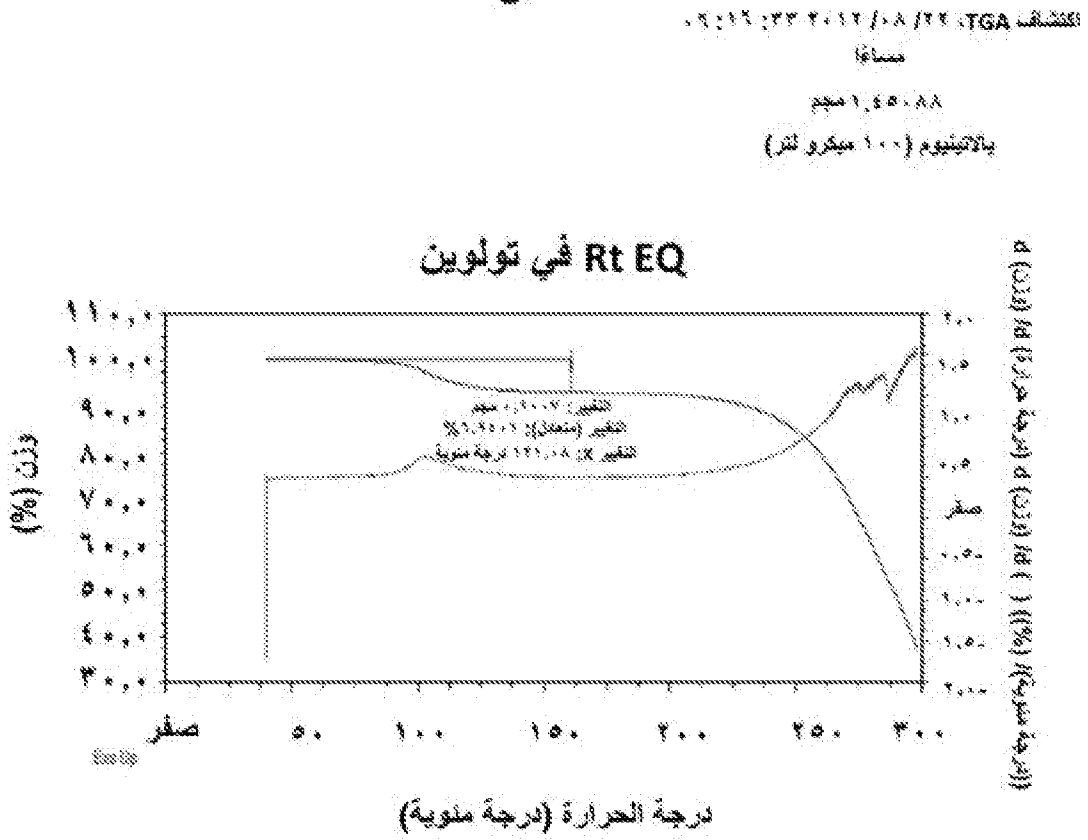
شكل ٢٥



شكل ٢٦



شكل ٢٧


اكتشاف TGA، ٢٢/ ٠٨/ ٢٠١٢ ٣٣: ١٢: ٠٩
مساءا
١,٤٥٠.٨٨ ميجم
بالاتينيوم (١٠٠ ميكرو لتر)
Rt EQ في تولوين
وزن (%)
درجة الحرارة (درجة مئوية)
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠

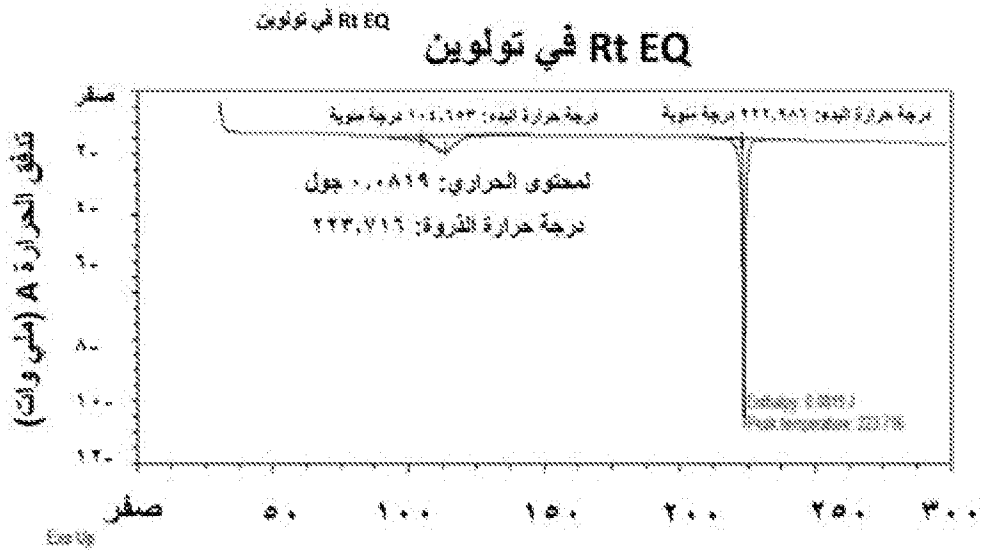
شكل ٢٨

اكتشاف DSC، ٢١/ ٠٨/ ٢٠١٢ ٥٣: ٢٧: ١٠ مساءا

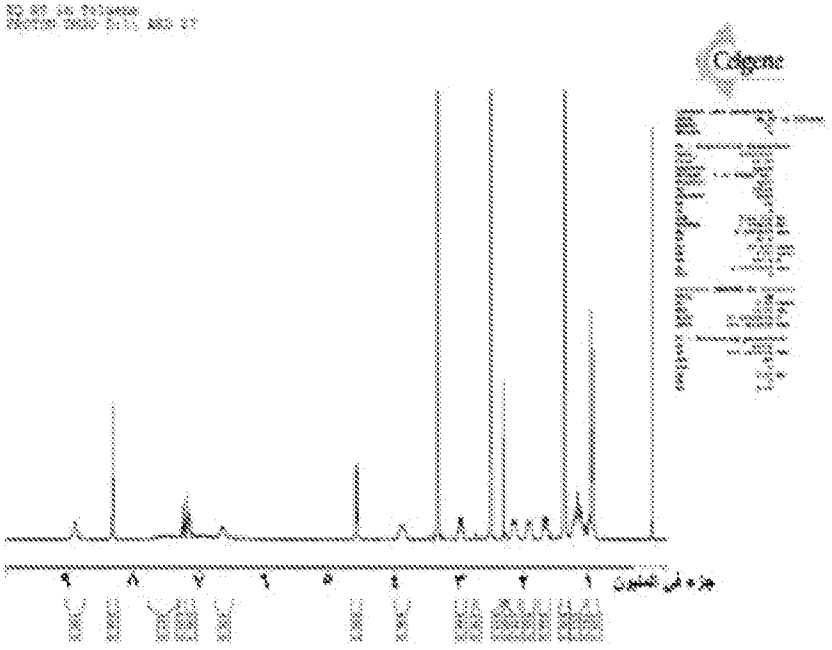
صفر مجم

الومينيوم Tzero

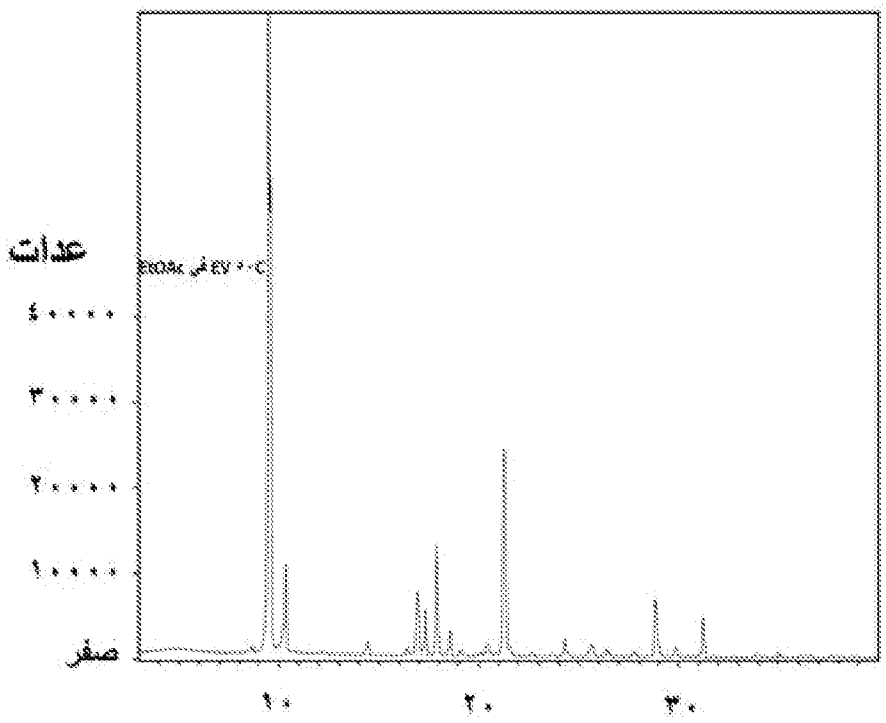
Rt EQ في تولوين



شكل ٢٩

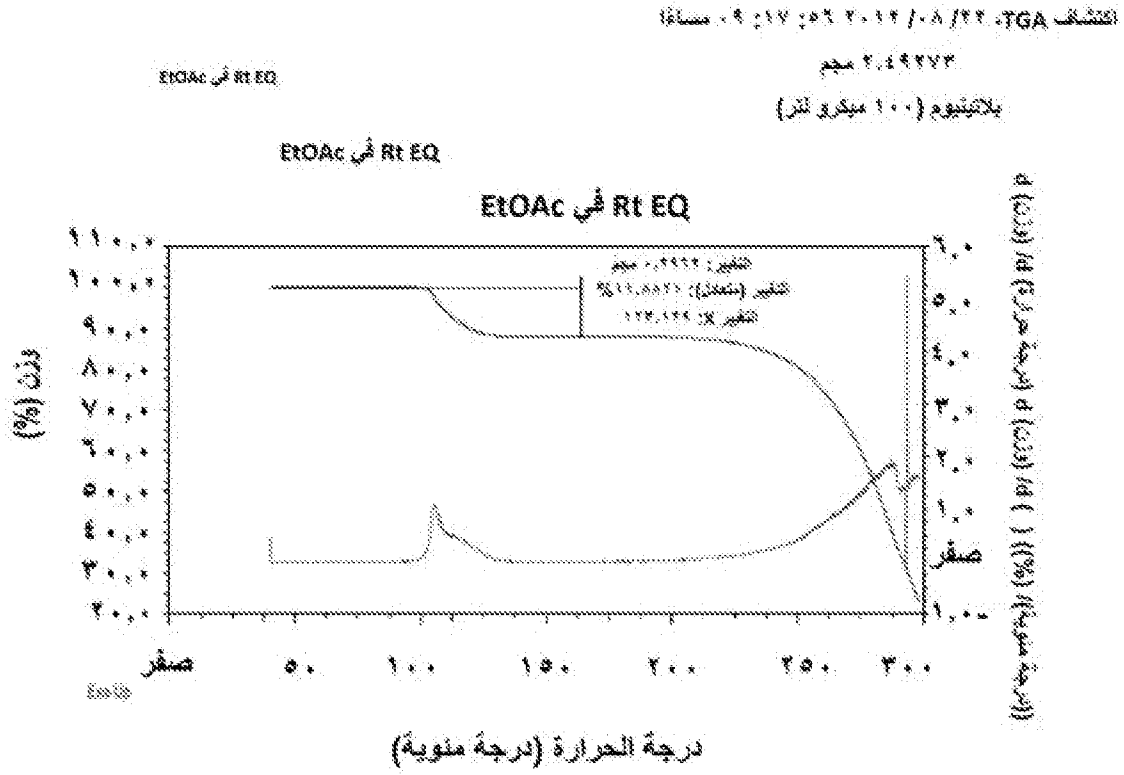


شكل ٣٠

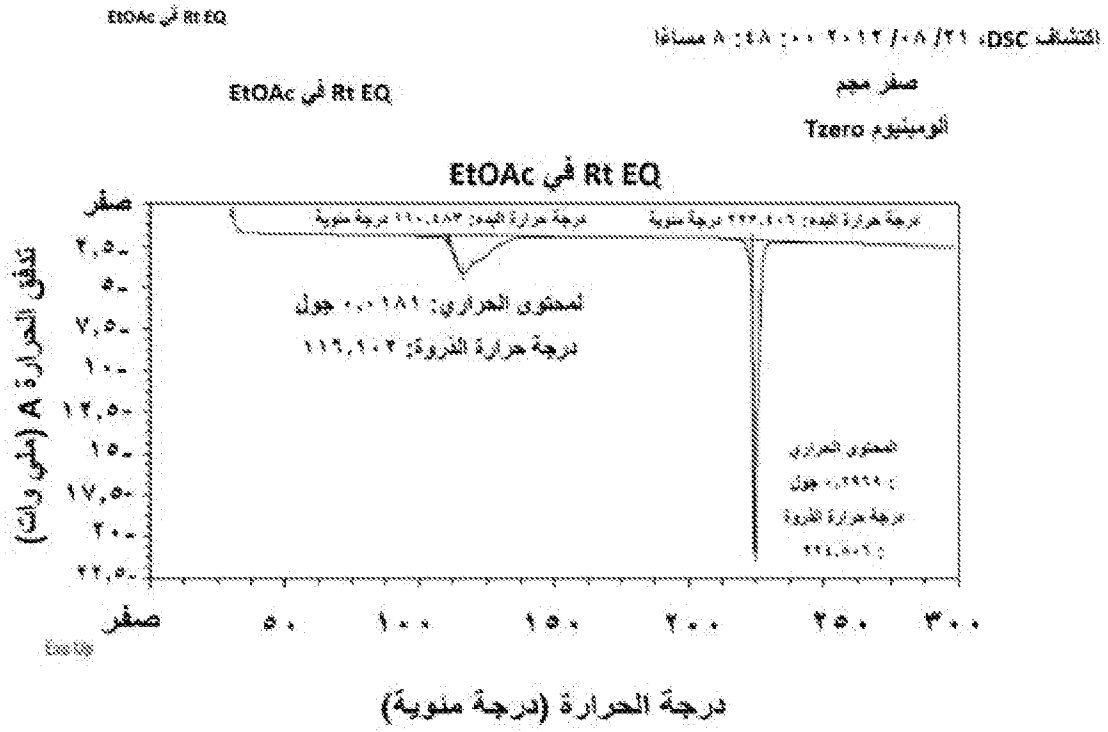


الموضع [درجة ٢ سيتا] (نحاس (Cu)

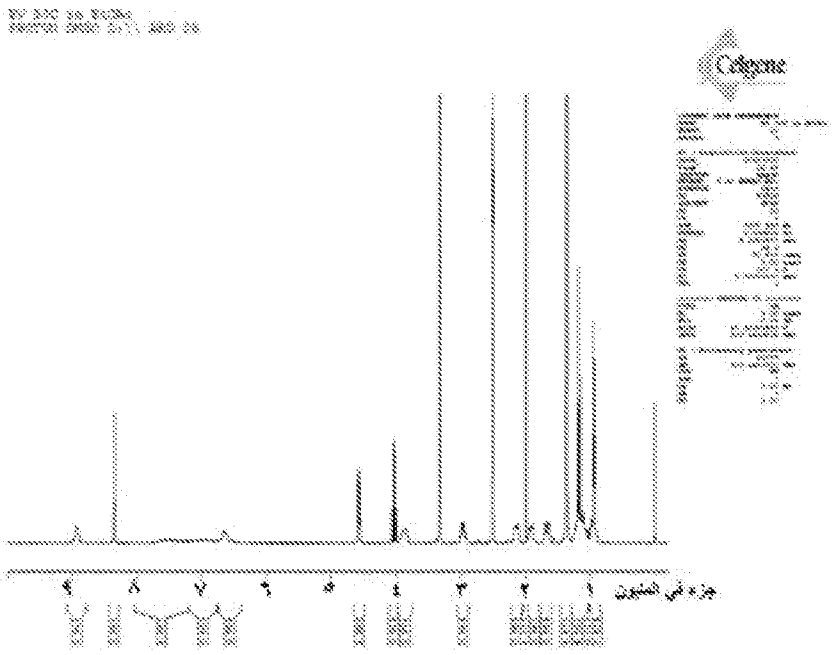
شكل ٣١


اكتشاف TGA، ٢٢/ ٠٨/ ٢٠١٢ ٩م: ١٧: ٠٩ مساءً
٢.٤٩٢٧٣ مجم
بلاتينيوم (١٠٠ ميكرو لتر)
EtOAc في Rt EQ
EtOAc في Rt EQ
EtOAc في Rt EQ
تغيير: ٠.٢٩٢٢ مجم
تغيير (متعلق): ١١.٨٨٢١%
تغيير ك: ١٢٣.١٢٩
وزن (%)
١١٠,٠
١٠٠,٠
٩٠,٠
٨٠,٠
٧٠,٠
٦٠,٠
٥٠,٠
٤٠,٠
٣٠,٠
٢٠,٠
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
(درجة مئوية) d (وزن)/ dt (%) / d (وزن) dt
٦,٠
٥,٠
٤,٠
٣,٠
٢,٠
١,٠
صفر
١,٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)

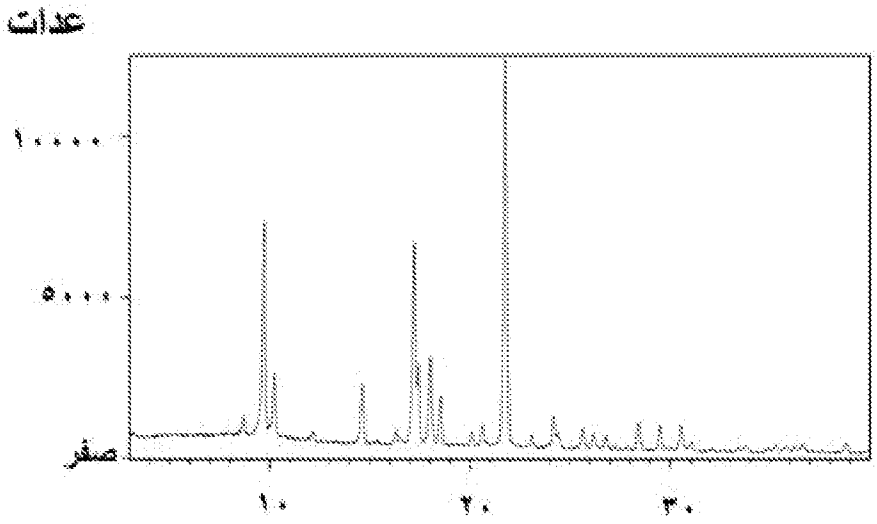
شكل ٣٢


EtOAc في Rt EQ
اكتشاف DSC، ٢١/ ٨/ ٢٠١٢ ٠٠: ٤٨: ٨ مساءًا
صفر مجم
الومينيوم Tzero
EtOAc في Rt EQ
EtOAc في Rt EQ
درجة حرارة البدء: ٢٢٢,٨٠٦ درجة مئوية
درجة حرارة البدء: ١١٠,٨٨٣ درجة مئوية
المحتوى الحراري: ٠,٠١٨١ جول
درجة حرارة الذروة: ١١٦,١٠٢
المحتوى الحراري
: ٠,٢٩٩٩ جول
درجة حرارة الذروة
: ٢٢٤,٨٠٦
تدفق الحرارة A (مئي وات)
صفر
٢,٥-
٥-
٧,٥-
١٠-
١٢,٥-
١٥-
١٧,٥-
٢٠-
٢٢,٥-
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)

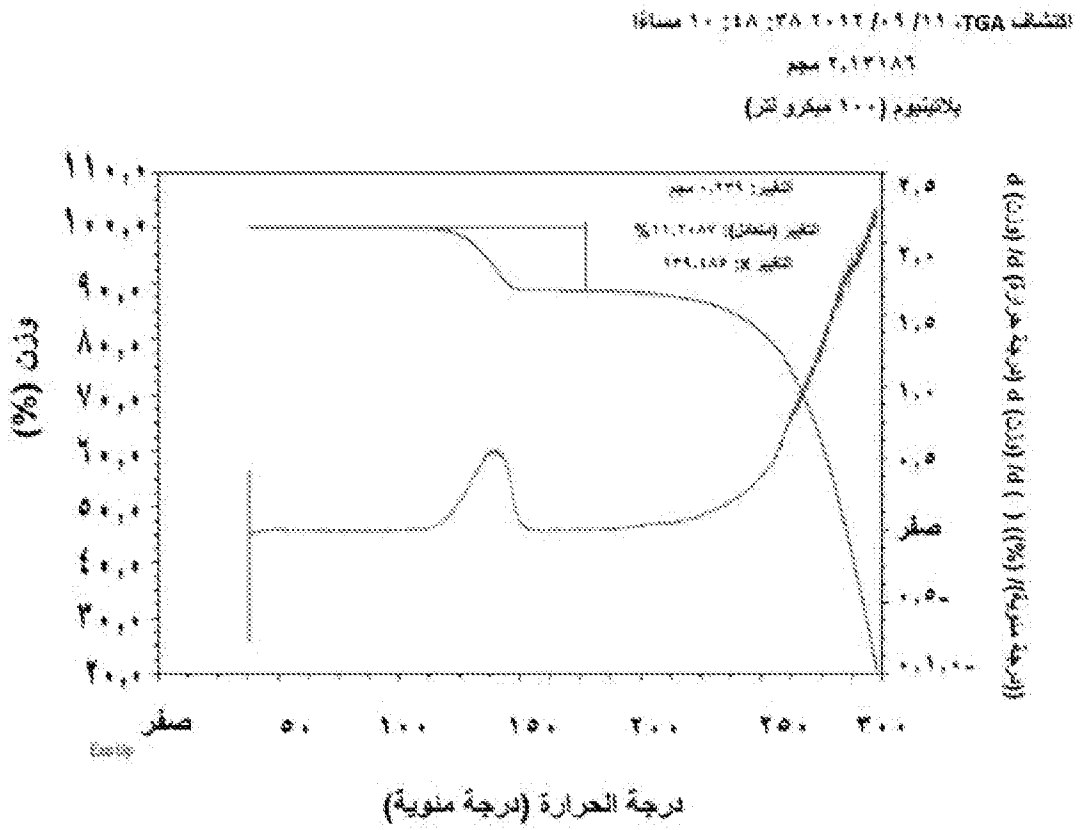
شكل ٣٣



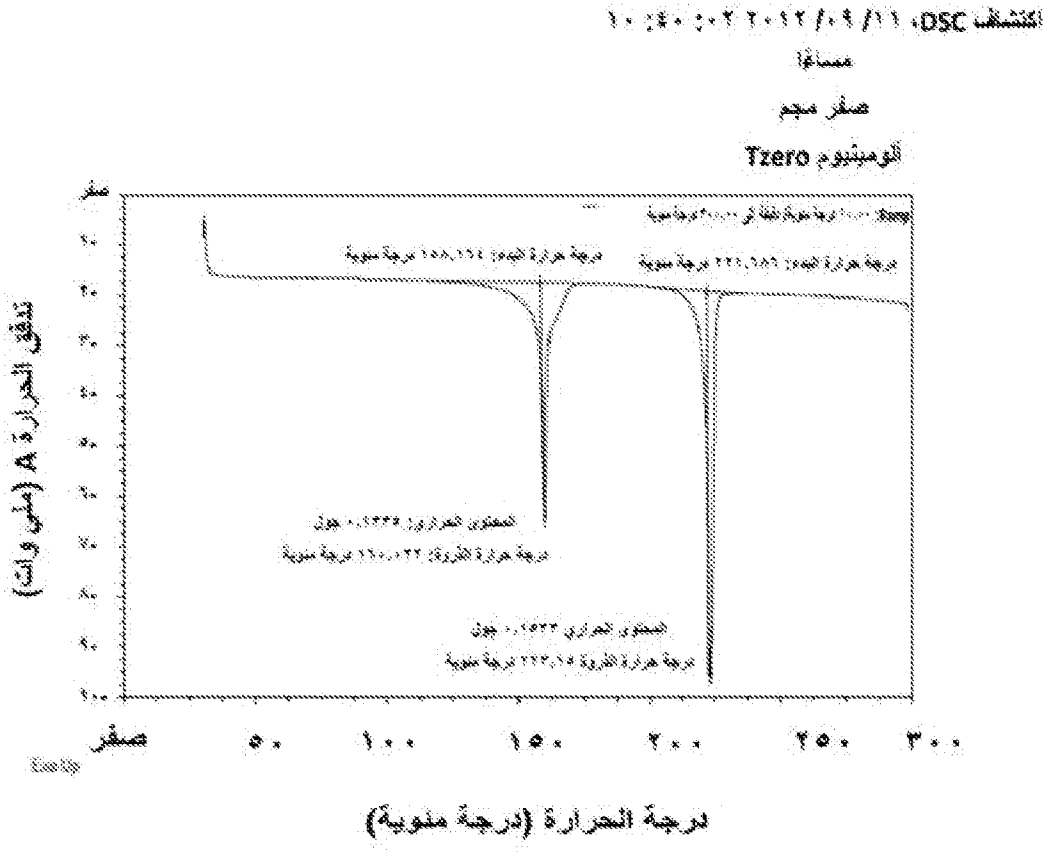
شكل ٣٤



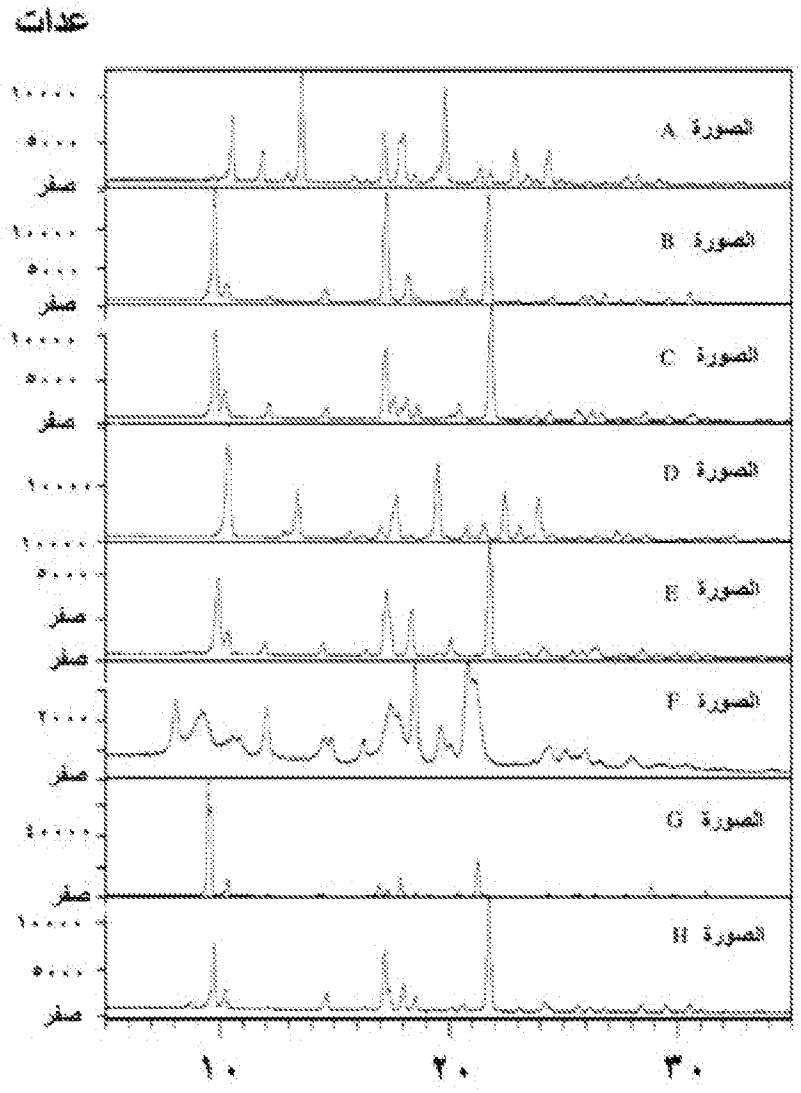
شكل ٣٥


اكتشاف TGA، ١١/ ٠٩/ ٢٠١٢ ٣٨: ١٨: ١٠ مساءًا
٢,١٣١٨٦ مجم
بلاتينيوم (١٠٠ ميكرو لتر)
تغير: ٠,٣٣٩ مجم
تغير (متدرج): ١١,٢٠٨٧%
تغير ∫: ١٣٩,١٥٥
وزن (%)
١١٠,٠
١٠٠,٠
٩٠,٠
٨٠,٠
٧٠,٠
٦٠,٠
٥٠,٠
٤٠,٠
٣٠,٠
٢٠,٠
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
(درجة مئوية)/(%) d (وزن)/d (درجة حرارة)
٢,٥
٢,٠
١,٥
١,٠
٠,٥
صفر
٠,٠٥-
٠,١٠٠-
درجة الحرارة (درجة مئوية)

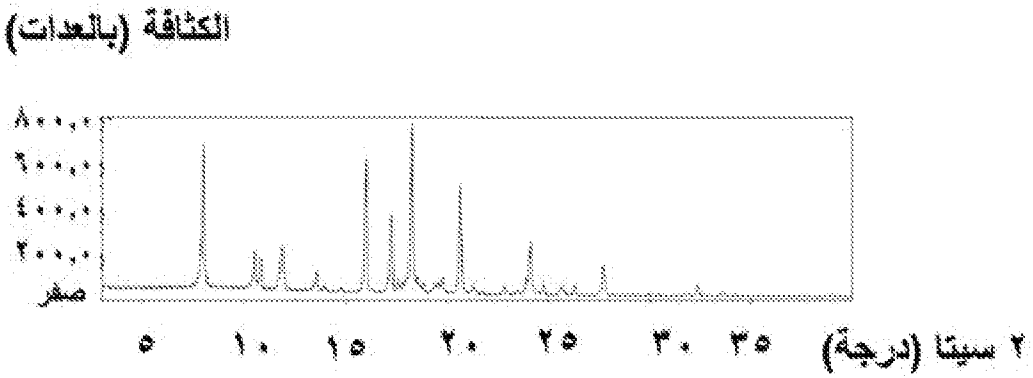
شكل ٣٦


اكتشاف DSC، ٢٠١٢/٠٩/١١ ٠٢:٠٢:٤٠ م
مساءًا
صفر مجم
الومنيوم Tzero
تدفق الحرارة A (ملي وات)
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)

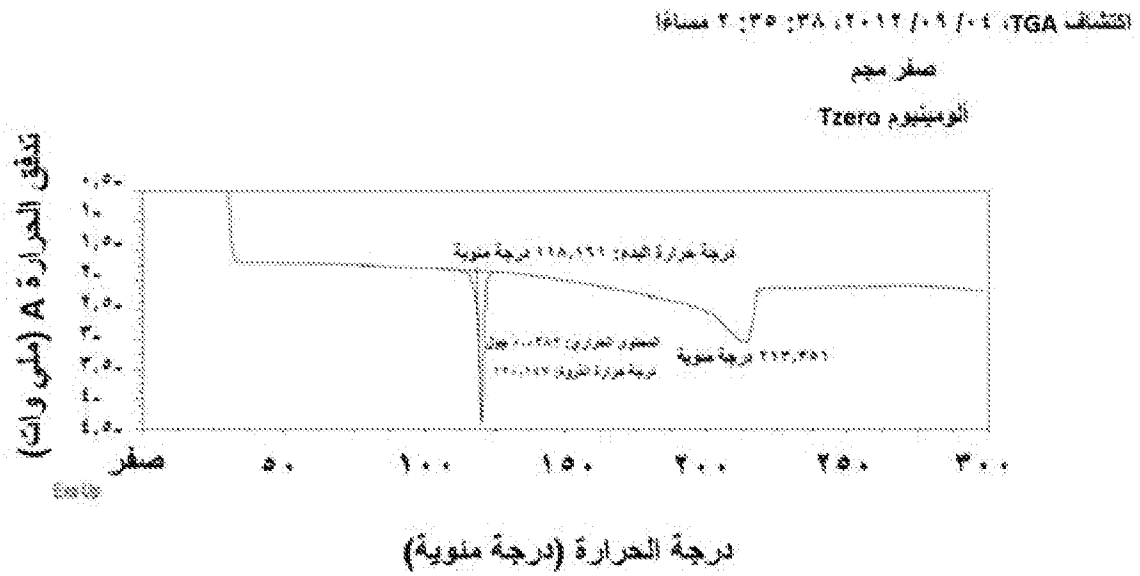
شكل ٣٧


عدات
الصورة A
الصورة B
الصورة C
الصورة D
الصورة E
الصورة F
الصورة G
الصورة H
١٠
٢٠
٣٠
الموضع [درجة ٢ سيتا] (نحاس (Cu))

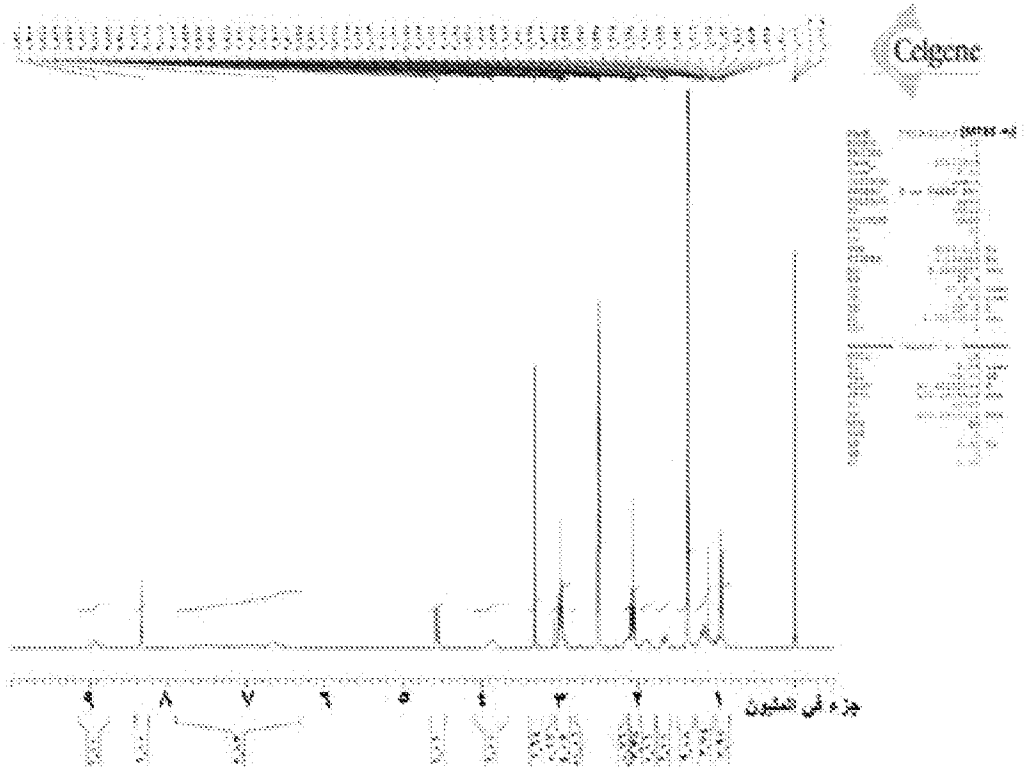
شكل ٣٨


الكثافة (بالعدات)
٨٠٠,٠
٦٠٠,٠
٤٠٠,٠
٢٠٠,٠
صفر
٥ ١٠ ١٥ ٢٠ ٢٥ ٣٠ ٣٥
٢ سيتا (درجة)

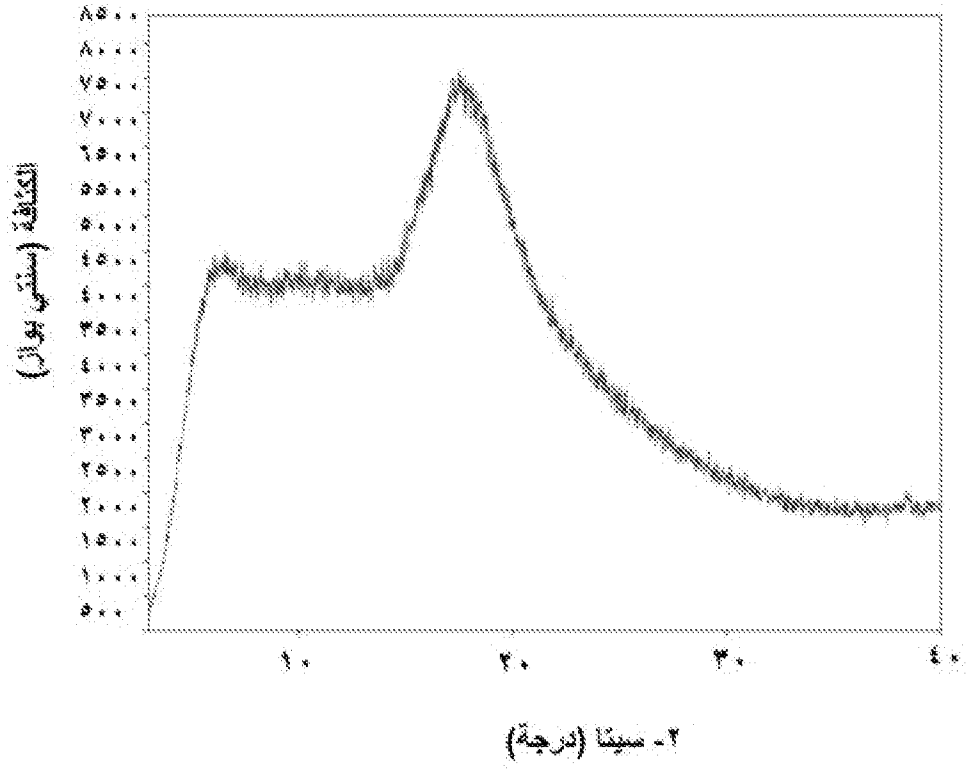
شكل ٣٩


(كشاف TGA، ٢٠١٢/٠٩/٠٤، ٣٨: ٣٥: ٢ مساءً)
صفر مجم
الومينيوم Tzero
تدفق الحرارة A (ملي وات)
درجة حرارة البدء: ١١٨,١٦٩ درجة مئوية
٢١٣,٣٥١ درجة مئوية
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
٣٠٠
درجة الحرارة (درجة مئوية)

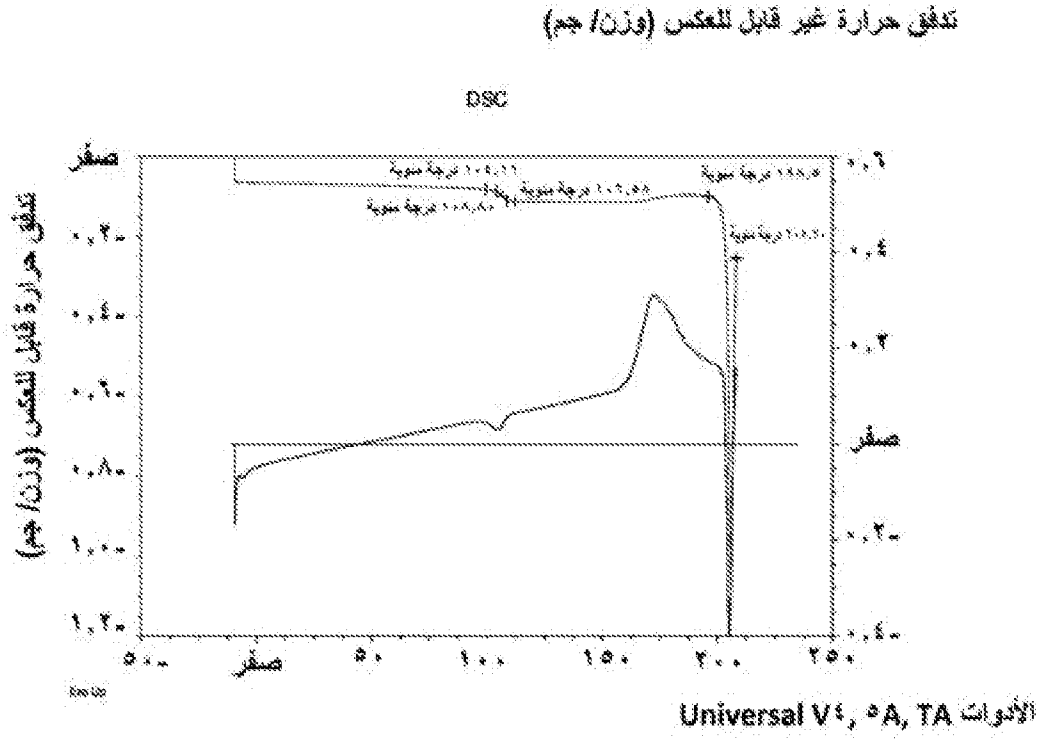
شكل ٤٠

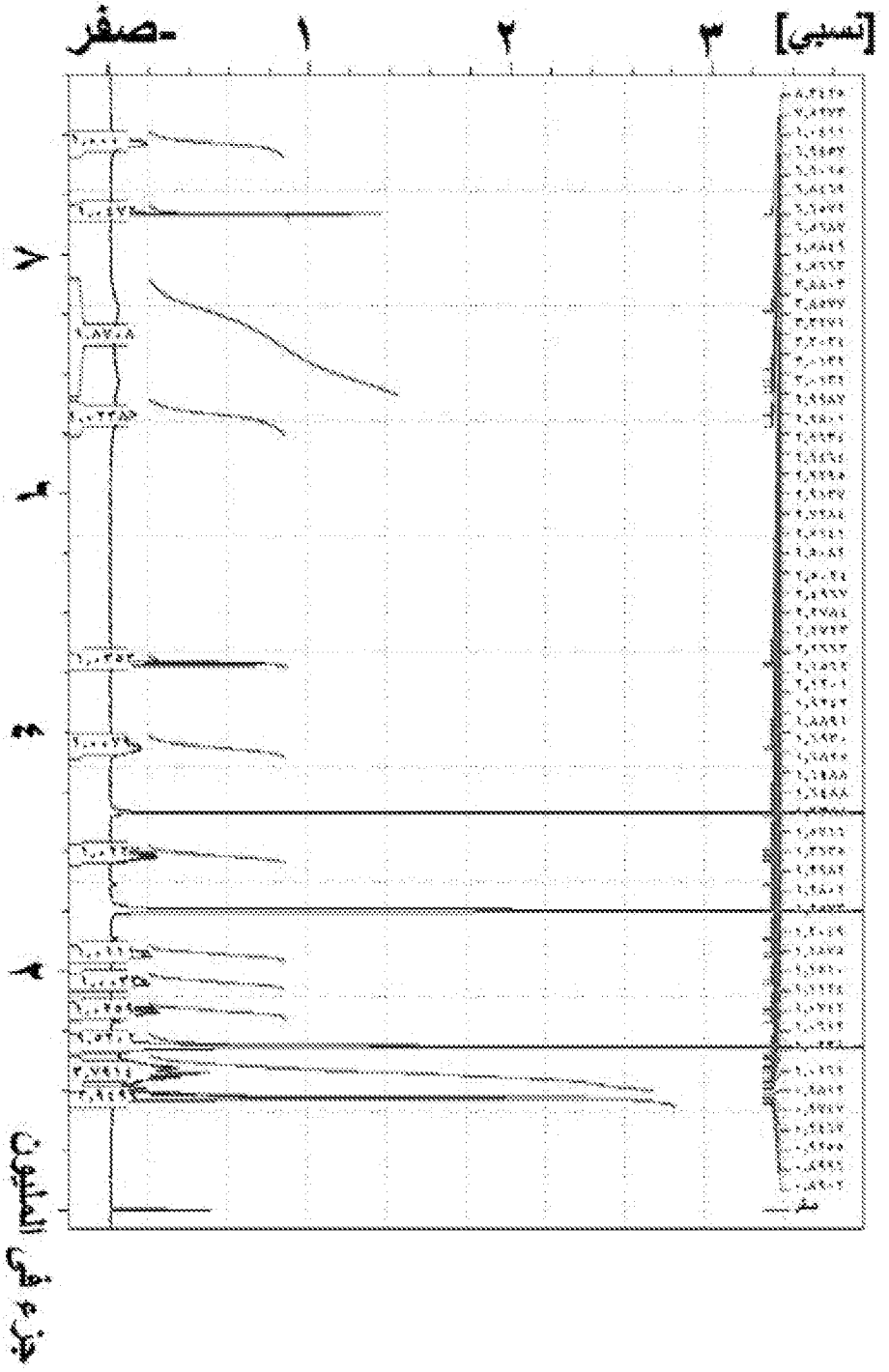


شكل ٤١


الكثافة (سنتي بواز)
٨٥٠٠
٨٠٠٠
٧٥٠٠
٧٠٠٠
٦٥٠٠
٦٠٠٠
٥٥٠٠
٥٠٠٠
٤٥٠٠
٤٠٠٠
٣٥٠٠
٣٠٠٠
٢٥٠٠
٢٠٠٠
١٥٠٠
١٠٠٠
٥٠٠
١٠
٢٠
٣٠
٤٠
٢- ثيتا (درجة)

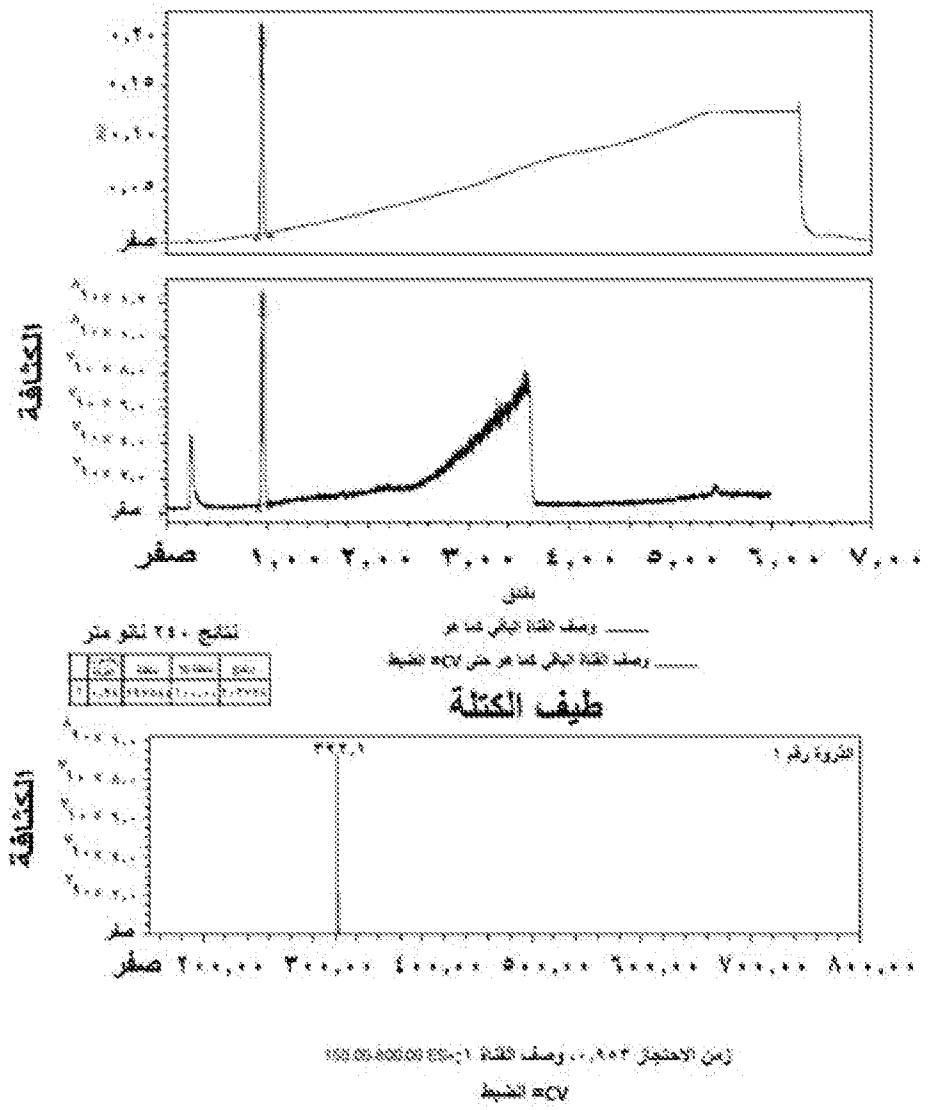
شكل ٤٢


تدفق حرارة غير قابل للعكس (وزن/ جم)
DSC
صفر
٠,٢٠-
٠,٤٠-
٠,٦٠-
٠,٨٠-
١,٠٠-
١,٢٠-
٠,٦
٠,٤
٠,٢
صفر
٠,٢-
٠,٤-
٥٠-
صفر
٥٠
١٠٠
١٥٠
٢٠٠
٢٥٠
تدفق حرارة قابل للعكس (وزن/ جم)
الأدوات Universal V٤, ٥A, TA
درجة الحرارة (درجة مئوية)

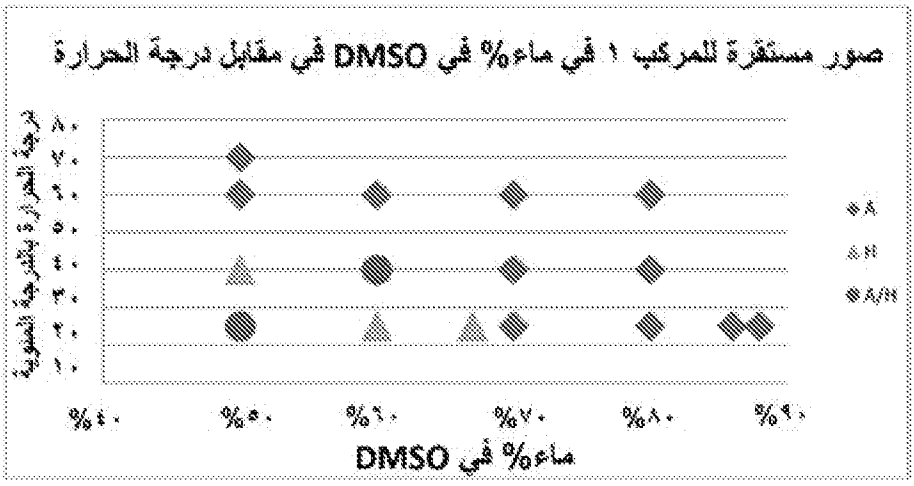


شكل ٤٣

شكل ٤٤


الكثافة
صفر
٠,٢٠
٠,١٥
٠,١٠
٠,٠٥
صفر
١,٠٠ ٢,٠٠ ٣,٠٠ ٤,٠٠ ٥,٠٠ ٦,٠٠ ٧,٠٠
نشط
وصف الفئة البياني لعد هر
وصف الفئة البياني لعد هر حتى ٢٧ نشيط
طيف الكتلة
الكثافة
صفر
٢٠٠,٠٠ ٣٠٠,٠٠ ٤٠٠,٠٠ ٥٠٠,٠٠ ٦٠٠,٠٠ ٧٠٠,٠٠ ٨٠٠,٠٠
زمن الاحتجاز ٠,٨٠٢، وصف الفئة ١
٢٧ نشيط

شكل ٤٥


صور مستقرة للمركب ١ في ماء% في DMSO في مقابل درجة الحرارة
درجة الحرارة بالدرجة المئوية
٨٠
٧٠
٦٠
٥٠
٤٠
٣٠
٢٠
١٠
%٤٠
%٥٠
%٦٠
%٧٠
%٨٠
%٩٠
ماء% في DMSO
A
B
A/B

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

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

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