



[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ١١٢٢

[45] تاريخ المنح: ١٤٢٧/٠٧/٢١ هـ

الموافق: ٢٠٠٦/٠٨/١٥ م

[12] براءة اختراع

[51] التصنيف الدولي ^٧ :	[72] اسم المخترع: الاستير كوبر برودي، مارتين فرانسيز
Int. Cl. ⁷ :C07D 473/16	جونيس، جون فريدريك سيجر، كريستوفر جون واليس
[56] المراجع:	[73] مالك البراءة : جلاكسو جروب ليمتد
طلب اوروبي ٤٣٤٤٥٠ ١٩٩١/٠٦/٢٦ م	عنوانه: جلاكسو هاوس، بيركلي افينيو، جرينفورد،
طلب دولي ٩٦٠٦٨٤٤ ١٩٩٦/٠٣/٠٧ م	ميدلسكس، يو بي ٦ او ان ان، بريطانيا
طلب دولي ٩٧٤٩٤١٠ ١٩٩٧/١٢/٣١ م	[74] الوكيل: ناصر علي كدسة
اسم الفاحص: متعب بن شائع الدوسري	[21] رقم الطلب: ٩٨١٩٠١٧٩
	[22] تاريخ الإيداع : ١٤١٩/٠٢/٢٧ هـ
	الموافق : ١٩٩٨/٠٦/٢١ م

[54] اسم الاختراع: مركب carbocyclic nucleoside

hemisulfate واستخدامه في معالجة الإصابات

الفيروسية

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي باستخدام ملح

hemisulfate من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-

(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-

cyclopentene-1-methanol أو مادة ذوابة منه في

علاج الإصابات الفيروسية.

مركب carbocyclic nucleoside hemisulfate واستخدامه في معالجة الإصابات الفيروسية

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بملح جديد من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropyl amino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol أو مادة ذوابة من ذلك؛ بمستحضرات دوائية تحتوي على مثل هذا المركب وباستخدامها في الطب، خصوصا في علاج إصابة فيروس ضعف المناعة الالتهاب الكبد الفيروسي ب (HIV) human immunodeficiency virus و hepatitis B virus (HBV).

إن المركب (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol (المركب) واستخدامه المضاد للفيروس ، خصوصا ضد إصابات HIV، موصوف في مواصفة براءة الاختراع الأوروبية رقم ٠٤٣٤٤٥٠ الذي يشير أيضا إلى مشتقات مقبولة دوائيا خصوصا الأملاح و الاسترات esters وأملاح من إسترات esters هذا المركب، ويصف بوجه خاص أملاح هيدروكلوريد hydrochloride المركب. بالإضافة إلى ذلك يصف طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٩٦/٠٦٨٤٤ ملح سكسينات succinate من المركب أعلاه.

الوصف العام للاختراع

إن المركب (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol حاليا تحت الفحص الطبي كعامل دوائي مضاد HIV. توجد حاجة إلى تحضير المركب في شكل مناسب لسهولة العزل في تصنيع واسع النطاق، ولسهولة التحضير في منتج مقبول التعاطي للأدميين. وجدنا أن تصنيع القاعدة الحرة للمركب ينتج مادة صلبة غير متبلورة التي تحجز المذيبات وهي لذلك غير مناسبة للتنقية واسعة النطاق، أو للتحضير، بدون إجراءات تنقية إضافية.

بينما ملح سكسينات الموصوف في طلب براءة الاختراع الدولي رقم PCT/GB 95/02014 له مميزات في تحضيره، على سبيل المثال، أنه يشكل الملح بسهولة من نسب متكافئة من الحمض والقاعدة ويتبلور بسهولة شديدة من المحلول، لذا لا يعد نموذجيا للتحضير الدوائي، خصوصا في شكل قرص. بوجه خاص، يتكثف ملح سكسينات succinate من المركب ليشكل كتلة "متضخمة"

"lumpy" غير قابلة للتدفق بسهولة وهو لذلك غير مناسب للاستخدام في ماكينات التقريس تجارياً، لذلك تتطلب خطوة طحن عالي الطاقة لإعطاء مقاس جزء متجانس. يمكن لتعقيد إضافي ناتج عن تحضير ملح سكسينات succinate من المركب أن يتواجد في أشكال متبلورة متعددة، كل شكل له خواص مادية مختلفة بعض الشيء. يتطلب تحضير ملح succinate من المركب إهتمام خاص لتفادي تحضير الأشكال غير المرغوبة، التي إذا تشكلت تتطلب إعادة التجهيز إلى الشكل المرغوب. ٥

وجدنا أن مميزات ملح hemisulfate من المركب خلال الكشف عن أملاح الهيدروكلوريد hydrochloride وملح سكسينات succinate المبينة تجعل ملح hemisulfate مناسب بوجه خاص ومتميز في التحضير على نطاق واسع، وبوجه خاص للاستخدام في تحضير المستحضرات الدوائية. ١٠ بالتحديد يشكل ملح hemisulfate مسحوق حر التدفق، يفتقد إلى أي ميل غير مطلوب للتكتل، ويكون من السهل تدفقه ودمجه، وبذلك يكون مثالي للاستخدام في ماكينات التقريس تجارياً دون الحاجة إلى الطحن. يعتقد أن الملح موجود في شكل بللوري ومظهر خارجي وحيد. لا يتمياً أو ينحل بسهولة (مثلاً عند التخزين). يترشح ويجفف الملح بسهولة، بذلك يساعد في سهولة التحضير. ميزة إضافية هي قابلية الذوبان المائية العالية للـ hemisulfate بالمقارنة سكسينات succinate، بما يجعل hemisulfate بوجه خاص مناسب لتحضير مستحضرات سائلة. ١٥

وجدنا أيضاً أنه عند تحضير ملح hemisulfate بواسطة عملية "تبادل ملح"، بمعنى بتحويل ملح أصلي من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol، خصوصاً ملح glutarate أو succinate، يمكن تحقيق نقاء بصري أعلى من الملح الأصلي. بذلك، يمكن التخلص من أو الحد من الحاجة إلى أي خطوات تحضير أو تنقية إضافية لتعزيز النقاء البصري لمنتج ملح hemisulfate. ٢٠

طبقاً للجانب الأول من الاختراع يتوفر ملح hemisulfate من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol أو مادة ذوابة من ذلك، متضمناً هيدرات hydrate منه، يشار إليه هنا فيما بعد بالمركب المطابق للاختراع.

لتجنب الشك، كما هو مستخدم هنا، فإن ملح hemisulfate من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol يعني الملح المتكون بين (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol وحمض الكبريت بنسبة متكافئة ١:٢. ٢٥

الوصف التفصيلي للاختراع

تتضمن جوانب إضافية للاختراع:

(أ) مركب الاختراع للاستخدام في الطب، بوجه خاص في علاج الإصابات الفيروسية، بوجه خاص إصابة HIV أو HBV.

(ب) طريقة لعلاج إصابة فيروسية خصوصاً إصابة HIV أو HBV في آدمي التي تشمل إعطاء الأدمي المذكور كمية فعالة من المركب طبقاً للاختراع.

٥ (ج) استخدام مركب طبقاً للاختراع في تصنيع دواء لعلاج إصابة فيروسية خصوصاً إصابة HIV أو HBV.

إن مركب الاختراع نافع بوجه خاص في علاج إصابات HIV.

سوف يدرك الماهرون في الفن أن الإشارة هنا إلى العلاج تمتد إلى الوقاية وبالإضافة إلى علاج الأعراض أو الإصابات القائمة.

١٠ أمثلة على حالات طبية تسببها إصابات HIV التي من الممكن علاجها طبقاً للاختراع تتضمن عرض نقص المناعة المكتسبة AIDS أو الأعراض اللاحقة في الغالب للإيدز، أو حالات طبية متعلقة بذلك مثل المضاعفات المتعلقة بالإيدز (ARC)، اعتلال الغدد للمفاوية العام المتقدم (PGL)، الورم اللحمي القابوسي، فرغرية انحلال الصفائح الدموية، الحالات العصبية المتعلقة بالإيدز، مثل تصلب الأعصاب المتعدد أو شلل جزئي استوائي وأيضاً حالات أجسام مضادة إيجابية مضاد HIV و HIV إيجابي بما في ذلك مرضى الإيدز اللاعرضي.

٢٠ يمكن تعاطي مركبات الاختراع وحدها أو في اتحاد مع عوامل علاجية أخرى مناسبة في علاج إصابات HIV، مثل مثبطات ترانسكربتاز معكوس نيكلوسيد Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)، على سبيل المثال zidovudine، 5-chloro-2',3'-dideoxy-3'-fluorouridine، stavudine، didanosine، lamivudine، zalcitabine و adefovir و (2R,5S)-5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine، lovaride عوامل غير NRTIs، على سبيل المثال nevirapine، delavuridine، α -APA، HBV-1293 و efavirenz مثبطات بروتياز HIV protease inhibitors، على سبيل المثال saquinavir، ritonavir، nelfinavir، indinavir و VX-478، عوامل أخرى مضاد HIV، على سبيل المثال CD4، تائب، مواد ضابطة لدرجة المناعة، على سبيل المثال interleukin II، erythropoietin، tucaresol، و interferons على سبيل المثال α -interferon. بالإضافة إلى ذلك يمكن أن يعطى مركب الاختراع في اتحاد مع عوامل علاجية أخرى مناسبة في علاج إصابات HBV، على سبيل المثال lamivudine، 5-fluoro-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxa-thiolan-5-yl]cytosine، مواد ضابطة لدرجة المناعة، و interferons كما هو موصوف أعلاه. يمكن أن تعطى هذه الاتحادات معاً أو بالتعاقب بشرط أن أي فاصل بين تعاطي كل عامل علاجي لا يحد من تأثيره الإضافي.

بينما يمكن تعاطي مركب الاختراع كمادة كيميائية خام، من الأفضل والتميز تقديم مركب الاختراع كمستحضر دوائي، ويمثل جانب إضافي للاختراع. يشمل المستحضر الدوائي مركب الاختراع مع واحد أو أكثر من مادة (مواد) حاملة (carrier(s) مقبولة له واختياريا عوامل علاجية أخرى. يجب أن تكون المادة (المواد) الحاملة "مقبولة" acceptable بمعنى تكون متوافقة مع المقومات الأخرى للمستحضر ولا تكون ضارة لمتعاطيها.

يمكن تعاطي المركبات طبقا للاختراع بأي طريقة مناسبة للحالة المراد معالجتها، تتضمن طرق مناسبة المعوية، الشرجية، الأنفية، الموضعية (بما في ذلك عبر الجلدية، الفمية وتحت اللسان)، المهبلية وغير المعوية (بما في ذلك تحت الجلد، في العضل، في الوريد، في الجلد، داخل الكيس وعبر البشرة). سوف ندرك أن الطريق المفضل قد يتنوع طبقا، على سبيل المثال، لحالة المتلقي.

من أجل كل من الاستخدامات والتوضيحات الموضحة أعلاه تعتمد الكمية المطلوبة من المقوم النشط الفردي على عدد من العوامل تتضمن شدة الحالة المراد معالجتها وحالة المتلقي وتكون في النهاية حسب تقدير الطبيب المعالج. بوجه عام، مع ذلك، لكل من هذه الاستخدامات والتوضيحات، تتراوح جرعة مناسبة، فعالة، من ١ إلى ١٢٠ مجم لكل كجم من وزن جسم المتلقي يوميا، يفضل أن تتراوح من ٣ إلى ٩٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم يوميا والأفضل أن تتراوح من ٥ إلى ٦٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم يوميا مثل ٥ إلى ٢٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم يوميا. يمكن عند الرغبة تقديم الجرعة كجرعات مقسمة من اثنين، ثلاثة، أربعة أو أكثر، يتم تعاطيها على فواصل ملائمة خلال اليوم.

تتضمن المستحضرات ما هو مناسب للتعاطي المعوي، الشرجي، الأنفي، الموضعي (بما في ذلك الفمي وتحت اللسان)، المهبلي أو الحقن (بما في ذلك تحت الجلد، في العضل، في الوريد، عبر الجلد، داخل الكيس وعبر البشرة). يمكن تقديم المستحضرات بصورة ملائمة في شكل جرعة وحدة ويمكن تحضيرها بأي من الطرق المعروفة جيدا في فن الصيدلة. تتضمن هذه الطرق خطوة دمج المقوم النشط مع المادة الحاملة carrier التي تضم واحد أو أكثر من المقومات الإضافية. بوجه عام تحضر المستحضرات بواسطة الخلط الجيد والمتجانس للمقوم النشط مع مواد حاملة سائلة أو مواد حاملة صلبة دقيقة التقسيم أو كلاهما، ثم، عند الضرورة، تشكيل المنتج.

يمكن تقديم مستحضرات من الاختراع الحالي مناسبة للتعاطي المعوي كوحدات منفصلة مثل كبسولات، ملبسات أو أقراص تحتوي كل منها على كمية محددة مسبقا من المقوم النشط؛ كمسحوق أو حبيبات؛ كمحلول أو معلق في سائل مائي أو سائل غير مائي؛ أو كمستحلب سائل

زيت في ماء أو مستحلب سائل ماء في زيت. يمكن أيضا تقديم المقوم النشط كأقرص للمضغ، أو معجون أو يكون موجودا في أجسام دهنية.

يمكن تصنيع قرص بواسطة الضغط أو القولية، اختياريا مع واحد أو أكثر من المقومات الإضافية. يمكن تحضير أقراص مضغوطة بواسطة الكبس في ماكينة مناسبة للمقوم النشط في شكل حر التدفق مثل مسحوق أو حبيبات، اختياريا مخلوط مع مادة رابطة binder (مثلا، povidone، hydroxypropylmethyl cellulose، gelatin)، مادة مزلفة lubricant، مادة مخففة خاملة، مادة مفككة disintegrant (مثلا، sodium starch glycollate، povidone متقاطع الرابطة، sodium carboxymethyl cellulose متقاطع الرابطة)، عامل منشط للسطح أو مشتت. يمكن تصنيع أقراص مقولية بواسطة القولية في ماكينة مناسبة لخليط من المركب المسحوق مرطبا مع مادة مخففة سائلة خاملة. يمكن اختياريا تغليف أو تحزيز الأقراص ويمكن تحضيرها من أجل توفير إطلاق بطيء أو متحكم فيه للمقوم النشط بداخله باستخدام، على سبيل المثال، hydroxypropylmethyl-cellulose في مقادير متنوعة لتوفير شكل الإطلاق المرغوب.

يمكن تصنيع كبسولة بواسطة تعبئة مسحوق سائب أو مضغوط بواسطة ماكينة تعبئة ملائمة، اختياريا مع واحد أو أكثر من المواد الإضافية. تتضمن أمثلة على مواد إضافية مناسبة مواد رابطة مثل povidone، gelatine، مواد مزلفة، مواد مخففة خاملة، مواد مفككة للأقرص. يمكن أيضا تحضير كبسولات لتحتوي على كريات أو وحدات فرعية منفصلة لتوفير إطلاق بطيء أو متحكم فيه للمقوم المحدد. يمكن تحقيق ذلك بواسطة انبثاق وتكوين خليط مبلل من العقار زائد مادة مساعدة للانبثاق (مثلا microcrystalline cellulose) زائد مادة مخففة مثل lactose. يمكن تغليف الكريات الناتجة بغشاء شبه قابل للنفاذ (مثلا ethyl cellulose، Eudragit WE30D) لإنتاج خواص إطلاق مستمر.

من أجل إصابات العين أو أنسجة خارجية أخرى، مثلا، الفم والجلد، يفضل استخدام المستحضرات كمرهم أو كريم موضعي يحتوي على المقوم النشط بكمية، على سبيل المثال، ٠,٠٧٥ إلى ٢٠٪ وزن/وزن، يفضل ٠,٢ إلى ١٥٪ وزن/وزن والأفضل ٠,٥ إلى ١٠٪ وزن/وزن. عند التحضير في مرهم، يمكن استعمال المقومات النشطة سواء مع قاعدة مرهم بارافينية paraffinic أو قابلة للاختلاط بالماء. بطريقة بديلة، يمكن تحضير المقومات النشطة في كريم مع قاعدة كريم زيت في ماء أو في قاعدة ماء في زيت.

عند الرغبة، قد تتضمن الحالة المائية لقاعدة الكريم، على سبيل المثال، على الأقل ٤٠-٤٥٪ وزن/وزن من polyhydric alcohol، بمعنى كحول له اثنين أو أكثر من مجموعات hydroxyl مثل glycerol، sorbitol، mannitol، butane-1,3-diol، propylene glycol

و polyethylene glycol و خلطات من ذلك. من المرغوب فيه أن تتضمن المستحضرات الموضعية مركب يعزز امتصاص أو اختراق المقوم النشاط خلال الجلد أو المناطق الأخرى المصابة. تتضمن أمثلة على هذه المواد المعززة لاختراق الجلد dimethylsulfoxide و مواد مماثلة.

قد تتكون الحالة الزيتية للمستحلبات من هذا الاختراع من مقومات معروفة بطريقة معروفة. بينما قد تشمل هذه الحالة مجرد مادة استحلاب (معروفة بطريقة أخرى كمستحلب)، يفضل أن تشمل خليط من على الأقل مادة استحلاب واحدة مع دهن أو زيت أو مع كلا دهن وزيت. من الأفضل، تضاف مادة استحلاب محبة للماء مع مادة استحلاب محبة للدهن التي تعمل كمادة استقرار. من الأفضل أيضا إدخال كلا من زيت ودهن. معا، مادة (مواد) الاستحلاب مع أو بدون مادة (مواد) استقرار تصنعان ما يسمى شمع استحلاب، والشمع مع الزيت و/أو الدهن يصنع ما يسمى قاعدة مرهم استحلاب التي تشكل الحالة المشتتة الزيتية لمستحضرات الكريم. ٥

تتضمن مواد استحلاب و مواد استقرار مستحلب مناسبة للاستخدام في المستحضر من الاختراع الحالي Tween 60، Span 80، cetostearyl alcohol، myristyl alcohol، glyceryl monostearate و sodium lauryl sulphate.

طبقا لعملية أولى (أ)، يمكن تحضير مركب الاختراع بواسطة خلط حمض sulfuric و (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol ١٥ في نسبة متكافئة من حوالي ٢:١، يفضل في محلول، يفضل أكثر في مذيب عضوي مائي، يفضل عند درجة حرارة مرتفعة، يفضل أكثر عند درجة حرارة إعادة تكثيف البخار لنظام المذيب المختار. عند التبريد، تتشكل بلورات مركب الاختراع. يفضل إحداث التبلور بواسطة "بذر seeding" المحلول بكمية صغيرة من مركب الاختراع. يمكن اختياريا استخدام الغسيل وإعادة التبلور لتحسين نقاء المنتج. ٢٠

طبقا لعملية بديلة (ب)، يمكن تشكيل مركب الاختراع بواسطة خلط (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol monosulfate (١:١) ملح و (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol ٢٥ جوهريا في نسبة جزيئية جرامية ١:١ في محلول.

تشتمل عملية متميزة بوجه خاص (ج) لتحضير مركب الاختراع على تحويل ملح من

(1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol إلى مركب الاختراع. تتضمن أملاح مناسبة للتحويل أملاح حمض dicarboxylic مثل أملاح succinate، glutarate، hemisuberate (مثل ملح متكون من ١:٢، قاعدة base: حمض suberic)، fumarate، adipate، hemisebacate (مثل ملح متكون من ١:٢، قاعدة base: حمض sebacic)،

- وأملح pimelate. يمكن استعمال خلطات من أملح dicarboxylic حمض. يفضل استخدام أملح succinate و glutarate. إن تحضير ملح succinate موصوف في طلب PCT رقم 95/02014 PCT/GB. إن أملح أخرى من 9H-purin-9-yl-2-cyclopentene-1-methanol نافعة للتحويل إلى hemisulfate تتضمن أملح benzoate و salicylate و خلطات من ذلك. تمثل هذه الأملاح جانب إضافي للاختراع.
- في جانب مفضل للاختراع الحالي، يمكن إحداث التحويل بواسطة خلط حمض sulfuric وملح من 1-(2-cyclopentene-1-methanol-9-yl)-9H-purin-9-yl-2-cyclopentene-1- (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol بخلاف hemisulfate في نسبة متكافئة. من أجل تجنب الشك، سوف تكون النسبة المتكافئة الملائمة (مثل ملح من 9H-purin-9-yl-2-cyclopentene-1-methanol-9-yl-2-cyclopentene-1- (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol (sulfuric حمض: yl) ١:٢ إذا كان الملح هو ملح ١:١ (مثل نسبة ١٠
- 1-(2-cyclopentene-1-methanol-9-yl)-9H-purin-9-yl-2-cyclopentene-1- (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol إلى الحمض هي ١:١) وتكون ١:١ إذا كان الملح هو ملح ١:٢ (مثل نسبة 1-(2-cyclopentene-1-methanol-9-yl)-9H-purin-9-yl-2-cyclopentene-1- (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol إلى الحمض هي ١:٢). يفضل إجراء الخلط في محلول، يفضل أكثر في مذيب عضوي مائي، يفضل عند درجة حرارة مرتفعة، يفضل أكثر عند درجة حرارة إعادة تكثيف البخار لنظام المذيب المختار. تتشكل بللورات hemisulfate عند تبريد خليط التفاعل، اختياريًا مع بذر، كما هو موصوف مسبقًا. توفر هذه العملية لتحويل الملح مميزات فيما يتعلق ببقاء مركب الاختراع الناتج بهذه الطريقة.
- جانب متميز بوجه خاص لعملية تحويل الأملاح salts المذكورة مسبقًا إلى hemisulfate هو أن التحويل ينتج عنه تحسين للنقاء البصري، بمعنى، توجد كمية أقل من isomer (1R,4S) غير المطلوب في مركب الاختراع الناتج عن الكمية في الملح الباديء.
- تتضمن مذيبات مناسبة للاستخدام في عمليات الاختراع alcohols مثل ethanol أو propan-2-ol. يمكن استخدام هذه المذيبات وحدها أو في خليط، اختياريًا في وجود مذيب عضوي إضافي، مثل acetone، أو في وجود الماء، بذلك يتشكل خليط مذيب عضوي مائي.
- يمكن تخليق المركب 9H-purin-9-yl-2-cyclopentene-1-methanol-9-yl-2-cyclopentene-1- (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol طبقًا لمواصفة براءة الاختراع الأوروبية رقم 0434450 أو بطريقة بديلة طلب PCT رقم PCT/GB/9500225 المندمجة هنا كمرجع.
- يمكن تخليق ملح succinate من المركب 9H-purin-9-yl-2-cyclopentene-1-methanol-9-yl-2-cyclopentene-1- (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol طبقًا لطلب براءة الاختراع PCT رقم PCT/GB 95/02014 المندمجة هنا كمرجع.

يتم وصف الاختراع في الأمثلة التالية الموضحة له وغير المحددة له.
كما هو مستخدم في الأمثلة التالية، فإن IMS يعني كحوليات methylated صناعية
industrial methylated spirits (ethanol متغير الطبيعة) و IPA يعني propan-2-ol.

المركب الوسطي ١

٥ تحضير 1-cyclopentene-2-[9H-purin-9-yl]-2-amino-6-(cyclopropylamino)-4-cis-(1S,4R)

methanol

ملح 1-methanol-1-cyclopentene-2-[9H-purin-9-yl]-2-amino-6-chloro-4-cis-(1S,4R)

hydrochloride (EP 0434450 (٨٠ جم)) يسخن مع إعادة تكثيف البخار في كحوليات methylated صناعية (٨٠٠ مليلتر) مع cyclopropylamine (١١٠ مليلتر) لحوالي ٥ ساعات. يبرد الخليط إلى ٧٠ إلى ٧٥° مئوية ويضاف بالتقطير محلول مائي من sodium hydroxide (١٠ جزئي جرامي، ٥٥ مليلتر، ٢ مكافئ جزئي جرامي). يبرد المعلق الناتج إلى ٢٠ إلى ٢٥° مئوية ويرشح، تغسل المواد الصلبة المتجمعة مع IMS (٢×٦٠ مليلتر). تعالج المواد المرشحة المتحدة والمغسولة بواسطة فحم نباتي (٨ جم) ومساعد المرشح "Harborlite J2" (٤ جم) ثم يسخن إلى ٤٠ إلى ٥٥° مئوية. بعد حوالي نصف ساعة، يبرد الخليط إلى ١٥ إلى ٢٠° مئوية وتزال المواد الصلبة بالترشيح، تغسل مع IMS (٢×١٦٠ مليلتر و ١×٨٠ مليلتر) وتركز المواد المرشحة المتحدة والمغسولة بواسطة التقطير تحت ضغط مخفض إلى حجم متبقي حوالي ٢٤٠ مليلتر. يضاف IMS (٥٦٠ مليلتر) ويركز الخليط تحت ضغط مخفض إلى حجم متبقي حوالي ٢٤٠ مليلتر. يتكرر التخفيف وإعادة التركيز وتخفف المادة المركزة الناتجة مع IMS (٢٤٠ مليلتر) وتسخن للحصول على محلول كامل الذي يقسم إلى أربعة مقادير متساوية.

٢٠ يركز مقدار واحد بالتقطير تحت ضغط مخفض إلى حجم متبقي حوالي ٦٠ مليلتر. يضاف acetone (١٤٠ مليلتر) ويعاد تركيز الخليط إلى حوالي ٦٠ مليلتر. يتكرر هذا التخفيف وإعادة التركيز مرتين ليعطي حجم مائع حوالي ٨٠ مليلتر. يبرد المعلق الناتج إلى صفر إلى ٥° مئوية ويرشح المنتج، يغسل مع acetone بارد (صفر إلى ٥° مئوية) (٢×٤٠ مليلتر) ويجفف بالشفط ليعطي مركب العنوان كمادة صلبة بلون برتقالي (٨، ١٦ جم، ٩٠٪)؛

٢٥ ¹H-NMR (D₂O) δ: 7.71(s,1,purine CH), 6.22(m,1,=CH), 5.93(m,1,=CH), 5.37(m,1, NCH), 3.61(m,2,OCH₂), 3.04(br m,1,CH of cyclopropyl), 2.82(br m,1,CH), 2.80-2.70(m,1,CH), 1.58-1.50(m,1,CH), 0.90-0.60(m,4,2XCH₂ of cyclopropyl).

مثال (أ)

تحضير ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-

1-methanol hemisulfate

يسخن خليط مقلب من ماء (٢٥ مليلتر) و IPA (١٠٠ مليلتر) إلى ٤٥ إلى ٥٥° مئوية
ويضاف ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-
1-methanol succinate (WO 96/06844 (٥٠ جم))، ويغسل مع IPA (١٢,٥ مليلتر). يسخن الخليط
مع إعادة تكثيف البخار لحوالي نصف ساعة ليعطي محلول صافي ثم يبرد إلى ٦٥ إلى ٧٥° مئوية
ويضاف محلول من حمض sulfuric مركز (٦,٠٧ جم) في ماء (١٢,٥ مليلتر). يضاف خليط من
IPA (٣٧,٥ مليلتر) وماء (١٢,٥ مليلتر) ويبرد المحلول إلى ٤٥ إلى ٥٥° مئوية، وعند ذلك
يضاف بذر من ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-
1-methanol hemisulfate أصلي. بعد التقليب في هذا المدى من درجة الحرارة
لحوالي ساعة واحدة للسماح بحدوث التبلور، يضاف IPA (٣٠٠ مليلتر) إضافي، مع الحفاظ على
درجة حرارة الخليط في المدى ٤٥ إلى ٥٥° مئوية. يبرد المعلق إلى صفر إلى ٥° مئوية خلال
حوالي ساعتين، ويرشح المنتج، يغسل مع IPA (٧٥×٢ مليلتر)، ويجفف بالشفط عند ٤٠ إلى
٥٤° مئوية لإعطاء مركب العنوان كمسحوق بلون أصفر باهت (٣٤,٣ جم، ٩٠٪)؛ نقطة الانصهار
٢٢٤-٢٢٥° مئوية (انحلال)؛ ١٥

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.76(br m, 1, purine NH), 8.53(vbr m, 1, NH), 7.80(s, 1, purine CH), 6.67(br m, 1, NH₂), 6.13(m, 1, =CH), 5.87(m, 1, =CH), 5.40(m, 1, NCH), 3.45(d, J=5.8 Hz, 2, OCH₂), 2.96(br m, 1, CH of cyclopropyl), 2.87(m, 1, CH), 2.67-2.57(m, 1, CH), 1.65-1.55(m, 1, CH), 0.84-0.64(m, 4, 2XCH₂ of cyclopropyl).

مثال (ب)

تحضير ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-

1-methanol hemisulfate salt

يسخن معلق مقلب من ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-
9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol succinate (WO 96/06844 (١٠٠٠ جم)) في كحول
methylated صناعي (IMS) (٧٠٠ مليلتر) مع إعادة تكثيف البخار لحوالي نصف ساعة للحصول
على محلول رائق. يبرد المحلول إلى حوالي ٧٠° مئوية ويضاف محلول من حمض sulfuric مركز
(١٢١ جم) في IMS (١٠٠٠ مليلتر). بعد البذر بملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol hemisulfate أصلي، يقلب
الخليط عند حوالي ٧٠° مئوية للسماح بتبلور المنتج. بعد حوالي نصف ساعة، يبرد الخليط إلى ٢٠

إلى ٣٠° مئوية خلال حوالي ساعتين. يرشح الخليط، تغسل العجينة مع IMS (٢×٢٠٠٠ مليلتر) وتجفف بالشفط عند ٤٠ إلى ٤٥° مئوية لإعطاء مركب العنوان كمسحوق بلون أصفر باهت (٧٦٤ جم، ٩٢٪)، طيف مماثل لطيف منتج المثال (أ).

مثال (ج)

تحضير ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol hemisulfate salt

يسخن معلق من ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol succinate (١٠ جم) في كحوليات methylated صناعي (IMS) (٣٠

مليلتر) وماء (٥ مليلتر) مع إعادة تكثيف البخار لحوالي نصف ساعة لإعطاء محلول رائق. يبرد المحلول إلى ٥٥ إلى ٦٥° مئوية ويضاف محلول من حمض sulfuric مركز (١,٢١ جم) في ماء (٢,٥ مليلتر)، ثم خليط من IMS (٧,٥ مليلتر) وماء (٢,٥ مليلتر). يبرد المحلول إضافيا إلى ٤٥ إلى ٥٥° مئوية ويضاف acetone (٨٠ مليلتر) خلال حوالي ربع ساعة إلى الخليط خلال هذا المدى من درجة الحرارة. يبرد المعلق الناتج إلى صفر إلى ٥° مئوية خلال حوالي ساعة واحدة. يرشح المنتج، يغسل مع acetone (١٠×٢ مليلتر) ويجفف بالشفط عند ٤٠ إلى ٤٥° مئوية لإعطاء مركب العنوان كمسحوق بلون أصفر باهت (٦,٢٨ جم، ٨٢٪) الذي يكون بالفحص المجهرى الطيفي مماثلا لمنتج المثال (أ).

مثال (د)

تحضير ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol hemisulfate salt

يعلق (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol (المركب الوسطي ١) (٥,٩٨ جم) في IMS (٤٠ مليلتر) ويسخن المعلق مع

إعادة تكثيف البخار لحوالي نصف ساعة. يبرد الخليط إلى ٧٠ إلى ٧٥° مئوية ويضاف بالتقريب خليط من محلول حمض sulfuric مركز في IMS (١٠ جزئي جرامي، ١,٠٣ مليلتر، ٠,٥ مكافئ جرامي جزئي) وIMS (١٠ مليلتر). يغسل الحمض مع IMS (١٠ مليلتر) إضافي ويبرد المعلق الناتج إلى صفر إلى ٥° مئوية. يعزل المنتج بواسطة الترشيح، يغسل مع IMS (١٢×٢ مليلتر) ويجفف بالشفط عند ٤٠ إلى ٤٥° مئوية لإنتاج مركب العنوان كمادة صلبة بلون أصفر باهت (٦,١٥ جم، ٨٨٪)، طيف مماثل لطيف منتج المثال (أ).

مثال (هـ)

تحضير ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-

1-methanol hemisulfate salt

يسخن مقدار إضافي من محلول IMS من المركب الوسطي ١ إلى ٧٥ إلى ٨٠° مئوية لضمان محلول تام. يبرد هذا إلى ٧٠ إلى ٧٥° مئوية ويضاف بالتدريج محلول من حمض sulfuric مركز (٣,٩ جم) في IMS (٣٠ مليلتر)، لإعطاء معلق بلون برتقالي. يبرد الخليط إلى صفر إلى ٥° مئوية خلال حوالي ساعتين ويرشح المنتج، يغسل مع IMS (٢×٤٠ مليلتر) ويجفف بالشفط عند ٤٠ إلى ٤٥° مئوية لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة بلون أصفر/ برتقالي (١٧,٧ جم، ٧٦٪)، طيف مماثل لطيف منتج المثال (أ).

يعلق ٥ جم من هذا المنتج في خليط من isopropanol (IPA) (٤٠ مليلتر) وماء (١٠ مليلتر) ويسخن مع إعادة تكثيف البخار لحوالي نصف ساعة ثم يترك ليبرد إلى ٥٥ إلى ٦٠° مئوية، عندها تضاف بذور من ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol hemisulfate ٥° مئوية ويحافظ على درجة الحرارة لحوالي ساعة واحدة. ترشح المادة الصلبة، تغسل مع IPA (٢×٥ مليلتر) وتجفف بالشفط عند ٤٠ إلى ٤٥° مئوية لإنتاج مركب العنوان كمسحوق ملون بلون الجلد (٤,٤ جم، ٨٨٪)، طيف مماثل لطيف منتج المثال (أ).

مثال (و)

ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-

methanol benzoate

يسخن ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-chloro-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1- EP 0434450 methanol hydrochloride (٧٠ جم) مع إعادة تكثيف البخار في IMS (٧٠٠ مليلتر) مع cyclopropylamine (٩٤,٥ مليلتر) لحوالي ٤ ساعات. يبرد المحلول إلى ٤٥ إلى ٥٠° مئوية ويعالج مع مادة مساعدة للترشيح "Harborlite J2" (٣,٥ جم) وفحم نباتي (٧ جم). بعد حوالي نصف ساعة، يبرد الخليط إلى ٢٠ إلى ٢٥° مئوية ويرشح. تغسل المواد الصلبة مع IMS (٢×٤٠ مليلتر) وتركز المواد المرشحة المتحدة والمواد المغسولة بواسطة التقطير تحت ضغط مخفض إلى حجم حوالي ٢١٠ مليلتر. بعد التخفيف مع IMS، (٤٩٠ مليلتر) يعاد تركيز المحلول إلى حوالي ٢١٠ مليلتر. يتكرر التخفيف وإعادة التركيز مرة واحدة وتقسّم المادة المركزة النهائية إلى سبعة مقادير متساوية.

يخفف مقدار واحد مع IMS (٨٠ مليلتر) ويدفأ حتى نحصل على محلول كامل. يضاف حمض benzoic (٤,٨٥ جم) كدفعة واحدة ويسخن الخليط عند ٧٠ إلى ٧٥° مئوية لإعطاء محلول كامل، الذي عندئذ يترك ليبرد ببطء. عند ٤٠ إلى ٤٥° مئوية يبذر الخليط مع ملح (1S,4R)-cis-4- [2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol benzoate أصلي ٥ ويبرد الخليط إضافيا إلى صفر إلى ٥° مئوية. ترشح المادة الصلبة، تغسل مع IMS (٢٠×٢ مليلتر) وتجفف بالشفط عند ٤٠ إلى ٤٥° مئوية لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة بلون أبيض (٨,٧ جم، ٦٤٪)، نقطة الانصهار: ١٥٦-١٥٧° مئوية؛

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.95(m,2,benzoate CH), 7.63(m,1,benzoate CH), 7.61(s,1, purine CH), 7.50(m,2,benzoate CH), 7.28(br m,1,NH), 6.11(m,1,=CH), 5.86(m,1, =CH), 5.81(br m,1,OH), 5.39(m,1,NCH), 3.45(d,J=6.0 Hz,2,OCH₂), 3.04(br m,1, CH of cyclopropyl), ١٠ 2.87(br m,1,CH), 2.65-2.55(m,1,CH), 1.63-1.53(m,1,CH), 0.70-0.54(m,4,2XCH₂ of cyclopropyl).

مثال (ز)

تحضير ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-

1-methanol hemisulfate ١٥

يدفأ معلق من ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol benzoate (٥ جم) في IPA (٢٥ مليلتر) إلى ٦٠ إلى ٦٥° مئوية. يضاف محلول من حمض sulfuric مركز (٠,٦٤ جم) في ماء (١,٢٥ مليلتر) ويدفأ المعلق الغائم الناتج إلى ٧٠ إلى ٧٥° مئوية. يبرد الخليط إلى ٢٠ إلى ٢٥° مئوية ويرشح. تغسل المادة الصلبة مع IPA (١٠×٢ مليلتر) وتجفف بالشفط عند ٤٠ إلى ٤٥° مئوية لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة بلون أبيض (٣,٥٧ جم، ٨٧٪)، طيف مماثل لطيف منتج المثال (أ).

مثال (ح)

تحضير ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-

1-methanol glutarate

يسخن ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-chloro-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol hydrochloride (EP 0434450) (٢٥ جم) مع إعادة تكثيف البخار في IMS (٢٥٠ مليلتر) مع cyclopropylamine (٣٠ مليلتر) لحوالي ٤ ساعات. يبرد المحلول إلى ٤٥ إلى ٥٠° مئوية، يخفف مع IMS (٧٥ مليلتر) ويعالج مع فحم نباتي (١ جم) ومادة مساعدة للترشيح "Harborlite J2" (٠,٥ جم). بعد حوالي ساعة واحدة، يبرد الخليط إلى ٢٠ إلى ٢٥° مئوية ويرشح.

تغسل المواد الصلبة مع IMS (٥٠ مليلتر) وتخفف المواد المرشحة المتحدة والمواد المغسولة مع IMS (١٥٠ مليلتر) ثم تركز بواسطة التقطير تحت ضغط مخفض إلى حوالي ٧٥ مليلتر. يخفف الخليط مع IMS (٩٠ مليلتر) ويعاد تركيزه إلى حوالي ٧٥ مليلتر. تتكرر عملية التخفيف وإعادة التركيز مرتين إضافيتين. تخفف المادة المركزة النهائية مع IMS (٧٥ مليلتر) وتسخن إلى ٧٠ إلى ٧٥° مئوية لإعطاء محلول. يضاف إلى هذا محلول من حمض glutaric (٣ جم) في IMS (٧٥ مليلتر) الذي تم تسخينه مسبقاً إلى ٧٠ إلى ٧٥° مئوية. يخفف الخليط إضافياً مع IMS (٢٥ مليلتر) ويبرد إلى حوالي ٢٥° مئوية خلال حوالي ساعتين. يبرد الخليط إضافياً إلى صفر إلى ٥° مئوية، يقلب لحوالي ساعتين ويرشح. يغسل المنتج مع IMS (٥٠×٢ مليلتر) ويجفف بالشفط عند حوالي ٤٥° مئوية لتجهيز مركب العنوان كمادة صلبة بلون بني خفيف (٢٧،١ جم، ٧٨٪)؛ نقطة الانصهار: ١٨٤-١٨٨° مئوية؛

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.60(s,1,purine CH), 7.27(br m,1,NH), 6.10(m,1,=CH), 5.86(m,1,=CH), 5.82(br m,1,OH), 5.39(m,1,NCH), 3.44(d,J=5.9Hz,2,OCH₂), 3.04 (br m,1,CH of cyclopropyl), 2.87(br m,1,CH), 2.65-2.55(m,1,CH), 2.24(t,J=7.2Hz, 4,glutarate 2XCH₂), 1.70(m,J=7.2Hz,2,glutarate CH₂), 1.62-1.54(m,1,CH), 0.68-0.54(m,4,2XCH₂ of cyclopropyl).

مثال (ط)

تحضير ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-

1-methanol hemisulfate

يسخن معلق من ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol glutarate (٢٠ جم) في خليط من IPA (٨٠ مليلتر) وماء (٢٠ مليلتر) مع إعادة تكثيف البخار لإعطاء محلول. يبرد المحلول إلى حوالي ٧٥° مئوية ويضاف محلول من حمض sulfuric مركز (٢،٤ جم) في ماء (٥ مليلتر). يخفف المحلول الناتج مع خليط من IPA (١٦ مليلتر) وماء (٤ مليلتر) ثم مع IPA (٢٠ مليلتر). يبرد المحلول إلى ٥٠ إلى ٥٥° مئوية، يبذر مع ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol hemisulfate (٣٠ دقيقة). يضاف IPA (١٦٠ مليلتر) إلى المعلق الناتج خلال حوالي ١٥ دقيقة ثم يبرد المعلق إلى حوالي ٢٥° مئوية خلال حوالي ساعتين ثم إلى حوالي صفر-٥° مئوية. بعد التقليل لساعتين إضافيتين يرشح المنتج، يغسل مع IPA (٤٠×٢ مليلتر) ويجفف بالشفط عند حوالي ٤٥° مئوية لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة بلون بني خفيف (١٤،٩٨، ٩٣٪)، الطيف مماثل لطيف منتج المثال (أ).

مثال (ي)

تحضير ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene

1-methanol hemisulfate

من ملح succinate في وجود enantiomer منه

- ٥ إن خليطا من ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene succinate و enantiomer منه (١٣٤ جم) له نسبة enantiomeric ٢,٥:٩٧,٥ كما يظهر بواسطة تحليل chiral HPLC (مادة تصفية (١ حجم/ حجم acetonitrile في مثبت أس هيدروجيني potassium phosphate مائي ٠,٠٥ جزئي جرامي، أس هيدروجيني ٦,٥؛ عمود Chrom Tech Chiral-AGP، ٤×١٠٠ مم؛ تدفق ١ ملليلتر/ دقيقة؛ كشف عند ٢٢٠ نانومتر) يعلق في isopropanol (IPA) (٣٠,٢ ملليلتر) وماء (٦٧ ملليلتر) ويسخن مع إعادة تكثيف البخار لإعطاء محلول رائق. يبرد المحلول إلى ٧٥ إلى ٨٠°مئوية ويضاف محلول من حمض sulfuric مركز (١٦,٢٦ جم) في ماء (٣٣,٥ ملليلتر)، ويصفى المحلول بواسطة ترشيح ساخن، يليه خلال المرشح مع خليط من IPA وماء (١:٣، ١٣٤ ملليلتر). تبرد المواد المرشحة والمغسولة إلى ٤٥°مئوية إلى ٥٠°مئوية وتبذر مع ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene 1-methanol hemisulfate أصلي. يضاف IPA إضافي (٨٠,٤ ملليلتر) في هذا المدى من درجة الحرارة ويبرد المعلق الناتج إلى صفر إلى ٥°مئوية. يرشح المعلق ويغسل المنتج مع IPA (٢×٢٠٠ ملليلتر) ويجفف بالشفط عند ٤٠ إلى ٤٥°مئوية لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة بلون أبيض متبلورة (٧٥ جم، ٦٨٪).
- ١٠ تحليل المنتج بواسطة تحليل chiral HPLC (الشروط كما هو أعلاه) تظهر نسبة enantiomers لتكون ٠,٥:٩٩,٢.
- ٢٠ تجرى عدة تجارب مماثلة على مقدار ٨ جم باستخدام نسب مختلفة من enantiomers من ملح succinate المستخدم مع نفس العملية التجريبية. تلخص النتائج أدناه في شكل جدول:

نسبة enantiomers إلى ملح succinate المستخدم	نسبة enantiomers إلى ملح hemisulfate المنتج
٠,٥:٩٩,٥	٠,١:٩٩,٩
١:٩٩	٠,٣:٩٩,٧
٢:٩٨	٠,٥:٩٩,٥
٤:٩٦	١:٩٩

مثال (ك)

تحضير ملح 1-methanol hemisulfate
(1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-

من ملح glutarate في وجود enantiomer منه

إن خليطاً من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol و enantiomer منه (١٠٠ جم) له نسبة enantiomeric ١,٤:٩٨,٦ كما يظهر بواسطة تحليل chiral HPLC (الشروط كما هو مذكور أعلاه في مثال (ي)) يعلق في isopropanol (IPA) (٤٠٠ مليلتر) وماء (١٠٠ مليلتر) ويسخن مع إعادة تكثيف البخار ليعطي محلول رائق. يبرد المحلول إلى ٧٠ إلى ٧٥°مئوية ويضاف محلول من حمض sulfuric مركز (١٢,٠١ جم) في ماء (٢٥ مليلتر)، ثم خليط من IPA وماء (١:٤، ١٠٠ مليلتر) ثم IPA (١٠٠ مليلتر). يبرد المحلول إلى ٥٠ إلى ٥٥°مئوية ويبرد مع (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol. hemisulfate. الأصلي، ملح IPA إضافياً (٨٠٠ مليلتر) في هذا المدى من درجة الحرارة ويبرد المعلق الناتج إلى صفر إلى ٥°مئوية. يرشح المعلق ويغسل المنتج مع IPA (٢٠٠×٢ مليلتر) ويجفف بالشفط عند ٤٠ إلى ٤٥°مئوية لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء بلورية (٧٢ جم، ٩٠٪).
١٥ يبين تحليل المنتج بواسطة تحليل chiral HPLC (الشروط كما هو مذكور أعلاه في مثال (ي)) نسبة enantiomers لتكون ٠,٤:٩٩,٦.

مثال (ل)

تحضير ملح 1-methanol salicylate
(1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-

يسخن

(1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol (المركب الوسطي ١) (١ جم) وحمض salicylic (٠,٤٨٢ جم) في IMS (حوالي ٢٥ مليلتر) حتى يتشكل محلول رائق. يترك المحلول ليبرد إلى حوالي ٢٠°مئوية ويرشح المعلق الناتج ويجفف المنتج الصلب بالشفط عند حوالي ٤٠°مئوية لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة بلون أبيض، (١,١٦٣ جم، ٧٨٪)؛ نقطة الانصهار: ١٩٥-١٩٨°مئوية؛

¹H-NMR (dmso-d₆) δ: 7.78(d of d, J=7.7Hz, J=1.7Hz, 1H, aromatic CH); 7.66(s, 1H, purine CH); 7.66(br m, 1H, NH); 7.43-7.48(m, 1H, aromatic CH); 6.85-6.92(m, 2H, 2Xaromatic CH); 6.11(m, 1H, =CH); 6.11(br m, 1H, OH); 5.87(m, 1H, =CH); 5.40 (m, 1H, NCH); 3.45(m, 2H, OCH₂); 3.03(br m, 1H, CH of cyclopropyl); 2.87(m, 1H, CH); 2.55-2.65(m, 1H, CH); 1.63-1.55(m, 1H, CH); 0.73-0.58(m, 4, 2XCH₂ of cyclopropyl).

يمكن تحويل ملح salicylate المتشكل إلى ملح hemisulfate المرغوب بطريقة مماثلة للموصوفة في مثال (ز) لتحويل ملح benzoate إلى ملح hemisulfate.

مثال (م)

تحضير ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol monosulfate

يسخن إلى ٦٠° مئوية معلق مقلب من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol (١٠ جم) في كحوليات methylated صناعية (IMS) (٤٠ مليلتر) للحصول على محلول رائق. يضاف بالتدريج محلول من حمض sulfuric مركز (٦,٩٩ جم) في IMS (١٥ مليلتر)، ويسخن الخليط مع إعادة تكثيف البخار لحوالي ربع ساعة للحصول مرة ثانية على محلول رائق. يبرد هذا الخليط إلى ٢٠ إلى ٣٠° مئوية خلال حوالي ساعة واحدة، مع حدوث التبلور أثناء التبريد. يبرد هذا المعلق إضافياً إلى صفر إلى ٥° مئوية خلال حوالي ربع ساعة، ويقلب لحوالي ساعة واحدة في هذا المدى من درجة الحرارة. يرشح المنتج، يغسل مع IMS (١٥×٢ مليلتر)، ويجفف بالشفط عند ٤٠ إلى ٤٥° مئوية ليعطي مركب العنوان كمسحوق بلون أبيض ناعم (٩,٠٧ جم، ٦٧,٥٪)؛

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.78(2H,m), 0.93(2H,m), 1.10(3H,t,J7.1Hz) (ethanol), 1.63 (1H,dt,J 13.8,5.5Hz), 2.64(1H,dt,J 13.8,8.8Hz), 2.8-3.0(3H broad m), 3.46(2H,m), 3.74(2H,q,J7.1Hz) (ethanol), 5.42(1H,m), 5.88(1H,m), 6.17(1H,m), 5.4-7.8(broad, exchangeable), 8.0(1H,s).

broad: عريض

exchangeable: قابل للتبادل

مثال (ن)

تحضير ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol hemisulfate

معلق مقلب من ملح (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol monosulfate (٥ جم) و (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol (٣,٧٢٥ جم) في IPA isopropanol (٣٠ مليلتر) وماء (١٠ مليلتر) يسخن مع إعادة تكثيف البخار لحوالي ربع ساعة للحصول على محلول رائق. يبرد المحلول إلى حوالي ٥٠ إلى ٥٥° مئوية، ويضاف IPA (٤٠ مليلتر) خلال حوالي ربع ساعة مع الحفاظ على درجة الحرارة عند ٥٠ إلى ٥٥° مئوية.

يحدث التبلور أثناء الإضافة. يبرد الخليط إلى ٢٠ إلى ٣٠° مئوية خلال حوالي ساعة واحدة، ثم يبرد إضافيا إلى صفر إلى ٥° مئوية خلال حوالي ربع ساعة، ويقلب لحوالي ساعة واحدة في هذا المدى من درجة الحرارة. يرشح المنتج، يغسل مع IPA (١٠×٢ مليلتر)، ويجفف بالشفط عند ٤٠ إلى ٤٥° مئوية لإعطاء مركب العنوان كمسحوق بلون أبيض ناعم (٥,١٧ جم، ١,٥٩٪)، طيف مماثل لطيف منتج المثال (أ).

مثال ١: مستحضرات قرص Table formulations

تحضر المستحضرات (أ)، (ب)، (ج) التالية بواسطة التحبيب المبلل للمقومات مع محلول povidone، تليه إضافة magnesium stearate والضغط.

مستحضر (أ)

مجم/قرص	مجم/قرص		
٢٥٠	٢٥٠	(أ) مقوم نشط	١٠
٢٦	٢١٠	(ب) Lactose B.P.	
٩	١٥	(ج) Povidone B.P.	
١٢	٢٠	(د) Sodium Starch Glycollate	
٣	٥	(هـ) magnesium stearate	١٥
٣٠٠	٥٠٠		

مستحضر (ب)

مجم/قرص	مجم/قرص		
٢٥٠	٢٥٠	(أ) مقوم نشط	
-	١٥٠	(ب) Lactose	٢٠
٢٦	٦٠	(ج) Avicel PH 101	
٩	١٥	(د) Povidone B.P.	
١٢	٢٠	(هـ) Sodium Starch Glycollate	
٣	٥	(و) Magnesium Stearate	
٣٠٠	٥٠٠		٢٥

مستحضر (ج-١) (مستحضر إطلاق متحكم فيه) (Controlled Release Formulation)

يحضر المستحضر بواسطة التحبيب المبلل للمقومات (أدناه) مع محلول povidone ثم إضافة magnesium stearate والضغط.

مجم / قرص	
٥٠٠	(أ) مقوم نشط
١١٢	(ب) Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K4M Premium)
٥٣	(ج) Lactose B.P.
٢٨	(د) Povidone B.P.C.
٧	(هـ) Magnesium Stearate
٧٠٠	

١٠ تحضر كبسولات بواسطة تشيت المقوم النشط في lecithin وزيت arachis وتعبئة المادة المشتتة في كبسولات gelatin لين، مرن.

مستحضر (ج) (كبسولة إطلاق متحكم فيه) (Controlled Release Capsule)

يحضر مستحضر كبسولة الإطلاق المتحكم فيه التالي بواسطة انبثاق المقوم (أ)، (ب)، (ج) باستخدام باثق، يليه تكوير المادة المنبثقة والتجفيف. عندئذ تغلف الكريات الجافة بغشاء تحكم في الإطلاق (د) وتعبأ في كبسولة gelatine صلبة من قطعتين.

مجم / كبسولة	
٢٥٠	(أ) مقوم نشط
١٢٥	(ب) Microcrystalline Cellulose
١٢٥	(ج) Lactose BP
١٣	(د) Ethyl Cellulose
٥١٣	

٢٠ مستحضر (د) (قرص مغلف بغشاء) (Film Coated Tablet)

يحضر القرص المغلف بغشاء التالي باستخدام عملية ضغط مباشرة. ملح hemisulfate من

(1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol ينخل ويخلط مع microcrystalline cellulose و sodium starch glycolate. عندئذ ينخل ويخلط مع magnesium stearate و silicone dioxide غروي مع المقومات الأخرى. يضغط الخليط في أقراص التي عندئذ تغلف باستخدام تقنية تغليف غشاء تقليدي.

مجم / قرص	قلب القرص
٣٥١	(أ) ملح hemisulfate

٤١٤,٦	Microcrystalline Cellulose (ب)
٢٤	Sodium Starch Glycolate (جـ)
٨	Magnesium Stearate (د)
٢,٤	Silicone Dioxide غروي (هـ)
٨٠٠	وزن قلب القرص الإجمالي
<u>غلاف القرص</u>	
٢٤ (جم)	Opadry™ Yellow (و)
كمية كافية	ماء نقي USP (ز)
٨٢٤	إجمالي وزن القرص
كمية silicone dioxide غروي الموجودة في قلب القرص قد تتنوع إلى مثلاً ٠,٨ مجم.	
<u>مثال ٢: مستحضر للحقن Injectable Formulation</u>	
٠,٢ جم	المقوم النشط
مثبت أس هيدروجيني phosphate خالي من pyrogen، معقم	
١٠ ملليلتر	(أس هيدروجيني ٧) إلى
يذاب المقوم النشط في معظم مثبت الأس الهيدروجيني phosphate (٣٥-٤٠° مئوية)، ثم يتحول إلى حجم و يرشح خلال مرشح مجهري المسام معقم إلى قارورة زجاجية بلون العنبر ١٠ ملليلتر معقمة (نوع ١) وتغلق بإحكام مع أغطية وأغطية فوقية معقمة.	
<u>مثال (هـ): حقن في العضل Intramuscular Inection</u>	
٠,٢ جم	المقوم النشط
٠,١ جم	Benzyl Alcohol
١,٤٥ جم	Glycofurol 75
٣ ملليلتر	ماء للحقن
كمية كافية إلى	
يذاب المقوم النشط في glycofurol. عندئذ يضاف benzyl alcohol ويذاب، ويضاف ماء إلى ٣ ملليلتر. عندئذ يرشح الخليط خلال مرشح مجهري المسام معقم ويغلق بإحكام في قوارير زجاجية ٣ ملليلتر معقمة (نوع ١).	
<u>مثال ٤: معلق شراب Suppository</u>	
٠,٢٥ جم	مقوم نشط
١,٥ جم	Sorbitol محلول

٢ جم	Glycerol
٠,٠٧٥ جم	Cellulose قابل للتشتت
٠,٠٠٥ جم	Sodium Benzoate
٠,٠١٢٥ مليلتر	نكهة، Peach 17.42.3169
٥ مليلتر	ماء نقي
كمية كافية إلى	
يذاب sodium benzoate في مقدار من الماء النقي ويضاف محلول sorbitol. يضاف ويشئت المقوم النشط. وتتشتت المادة المغلظة (cellulose قابل للتشتت) في glycerol. يخلط المشتتان ويجهزان في الحجم المطلوب مع ماء نقي.	
مثال ٥: تحاميل Suppository	
مجم/ تحميلة	١٠
٢٥٠	المقوم النشط
٧٧٠	دهن صلب Hard Fat، BP (Witepsol H15-Dynamit Nobel)
١٠٢٠	
يستخدم المقوم النشط كمسحوق بحيث على الأقل ٩٠٪ من الجسيمات يكون قطره ٦٣ ميكرومتر أو أقل.	
ينصهر خمُس مادة Witepsol H15 في وعاء معدني مغلف بالبخر عند ٤٥°مئوية كحد أقصى. ينخل المقوم النشط خلال منخل ٢٠٠ ميكرومتر ويضاف إلى القاعدة المنصهرة مع الخلط، باستخدام إناء فضي مزود برأس قاطعة، حتى يتحقق تشتت ناعم. يحافظ على الخليط عند ٤٥°مئوية، يضاف Witepsol H15 المتبقي إلى المعلق ويقلب لضمان خليط متجانس. يمرر المعلق بالكامل خلال غربال صلب لا يصدأ ٢٥٠ ميكرومتر، مع التقليب المستمر، يترك ليبرد إلى ٤٥°مئوية. عند درجة حرارة ٣٨ إلى ٤٠°مئوية يعبأ ٢,٠٢ جم من الخليط في قوالب بلاستيكية مناسبة. تترك التحاميل لتبرد إلى درجة حرارة الغرفة.	
مثال ٦: تحاميل مهبلية Pessaries	
مجم/ تحميلة مهبلية	٢٥
٢٥٠	المقوم النشط
٣٨٠	Dextrose لامائي
٣٦٣	نشا بطاطس Potato Starch
٧	Magnesium Stearate

١٠٠٠

يستخدم المقوم النشط كمسحوق بحيث على الأقل ٩٠٪ من الجزيئات يكون قطرها ٦٣ ميكرومتر أو أقل.

تخلط المقومات أعلاه مباشرة وتحضر تحاميل مهبلية بالضغط المباشر للخليط الناتج.

مثال ٧: مستحضر موضعي Topical Formulation

كريم	مركب نشط
٥ جم	Glycerol
٢ جم	Cetostearyl alcohol
٦,٧٥ جم	Sodium lauryl sulphate
٠,٧٥ جم	Paraffin لين أبيض
٢,٥ جم	Paraffin سائل
٥ جم	Chlorocresol
٠,١ جم	ماء نقي
١٠٠ جم	إلى

١٥ يذاب المركب النشط في خليط من ماء نقي وجليسرول glycerol ويسخن إلى ٧٠° مئوية. تسخن المقومات المتبقية عند ٧٠° مئوية. يضاف القسمان معا ويستحلبان. يبرد ويعبأ في حاويات.

عناصر الحماية

- ١ - ملح كبريتات نصفى hemisulfate من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6- (cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol أو مادة ذوابة منه. ١ ٢
- ٢ - المركب كما هو محدد في عنصر الحماية ١ في شكل هيدرات hydrate. ١ ٢
- ٣ - استعمال كمية فعالة من المركب المذكور في عنصر الحماية رقم ١ لإنتاج دواء لعلاج إصابة HIV أو HBV في مضيف آدمي. ١ ٢
- ٤ - مستحضر دوائي يشمل مركب كما هو محدد في عنصر الحماية ١ ومادة حاملة له مقبولة دوائياً. ١ ٢
- ٥ - مستحضر دوائي كما هو محدد في عنصر الحماية ٤ في شكل قرص أو كبسولة أو مستحضر سائل. ١ ٢
- ٦ - مستحضر دوائي كما هو محدد في عنصر الحماية ٤ مهياً للتعاطي غير المعوي parenteral administration. ١ ٢
- ٧ - ملح dicarboxylate من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol المجموعة المتكونة من fumarate، adipate، hemisuberate، glutarate، pimelate و hemisebacate ١ ٢ ٣ ٤
- ٨ - ملح غلوتاراتات glutarate من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol ١ ٢
- ٩ - عملية لتحضير المركب المحدد في عنصر الحماية ١ تشمل: ١ ٢
- إضافة حمض الكبريت إلى (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)- ٢

- ٣ 9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol بنسبة متكافئة حوالي ٢:١.
- ١ ١٠- عملية لتحضير المركب المحدد في عنصر الحماية ١ تشمل:
- ٢ إضافة (1S,4R)-cis-4-2-cyclopentene-1-methanol sulfate (١:١ ملح) إلى
- ٣ (1S,4R)-cis-4-2-cyclopentene-1-methanol في نسبة جزيئية جرامية جوهريا
- ٤ ١:١ في محلول.
- ١ ١١- أملاح benzoate و salicylate من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-
- ٢ (cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene.
- ١ ١٢- عملية لتحضير المركب المحدد في عنصر الحماية ١ تشمل إضافة (١)
- ٢ حمض sulfuric إلى (٢) ملح من (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-
- ٣ (cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol منتقى من
- ٤ المجموعة المتكونة من أملاح succinate، glutarate، hemisuberate، adipate،
- ٥ fumarate، hemisebacate، و pimelate وأي خلطات من ذلك، أو من المجموعة
- ٦ المتكونة من أملاح benzoate و salicylate وأي خلطات من ذلك، حيث يتواجد
- ٧ حمض الكبريت (١) المذكور والملح (٢) المذكور في نسبة متكافئة ١:٢ إذا كان
- ٨ الملح المذكور (٢) بنسبة ١:١ ملح، و ١:١ إذا كان الملح المذكور (٢) بنسبة
- ٩ ١:٢ ملح.
- ١ ١٣- مستحضر دوائي كما هو محدد في عنصر الحماية ٤، ٥ أو ٦ يشمل إضافة
- ٢ واحد أو أكثر من عوامل علاجية therapeutic agents منتقاة من المجموعة
- ٣ المتكونة من مثبطات ترانسكريباز معكوس HIV نيكلوسيد HIV nucleoside
- ٤ reverse transcriptase inhibitors، مثبطات ترانسكريباز معكوس HIV غير
- ٥ نيكلوسيد non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors، مثبطات
- ٦ HIV بروتياز HIV protease inhibitors، مواد ضابطة للمناعة immune
- ٧ modulators منتقاة من المجموعة المتكونة من erythropoietin، interleukin II
- ٨ و tucaresol، و α -interferon.