مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٣١٢٨
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٤/٠٨/٢٥ هـ
الموافـــق: ٢٠١٣/٠٧/٠٤ م

[12] براءة اختراع

[72] اســم المخــترع: نيكــولاس جــيمس بينيــت، تومــاس مكينالي، استن بيم، ستيفن ثوم، يوشياكي ايسوب

[73] مالك البراءة : ١) استرازينيكا ايه بي
عنوانه: اس اي - ١٥١ ٨٥، سوديرتالجي، السويد
جنسيته: سويدية
٢) داينوبون سوميتومو فارما كو. ليمتد
عنوانه: ٣٣-٩٤، اينوكي- شو، سويتا- شي، اوساكا، اليابان
جنسيته: يابانية

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ١١٠٣١٠٤٠٢

[22] تاريخ الإيداع : ١٤٣١/٠٦/٠٥ هـ
الموافق : ٢٠١٠/٠٥/١٩ م

[30] بيانات الأسبقية:
GB ٠٩٠٨٧٧٢.٧ ٢٠٠٩/٠٥/٢١م

[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) :
C07D 239/49
A61K 31/505
A61P 11/00

[56] المراجع:
EP ١١١٠٩٥١ ٢٠٠١/٠٦/٢٧م

اسم الفاحص: بهجت بن قاسم بابور

[54] اسم الاختراع: أملاح ٤- (داي ميثيل أمينو) بيوتيل ٢- (٤- ((٢- أمينو- ٤- ميثيل - ٦- (بنتيل أمينو) بيريميدين - ٥- يل) ميثيل) فينيل) أسيتات

Salts of 4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6- (pentylamino) pyrimidin-5-yl) methyl)phenyl)acetate

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بتوفير أملاح : 4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate والتركيبات الصيدلانية المحتوية عليها واستخدامها في العلاج.

عدد عناصر الحماية (١٩)، عدد الاشكال(٢٥)

أملاح ٤-(داي ميثيل أمينو) بيوتيل ٢-(٤-((٢-أمينو-٤-ميثيل -٦-(بنتيل أمينو) بيريميدين -٥-يل) ميثيل) فينيل) أسيتات

Salts of 4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بأملاح مشتقات pyrimidine ، التركيبات الصيدلانية المحتوية عليها واستخدامها في العلاج therapy.

يتكون الجهاز المناعي من المناعة الذاتية والمكتسبة innate and acquired immunity ، ويعمل كل منهما بشكل تعاوني لحماية العائل من أشكال العدوى الميكروبية. ولقد اتضح أن المناعة الذاتية يمكنها التعرف على أنماط جزيئية محتفظ بها مرتبطة بمسببات الأمراض من خلال مستقبلات شبيهة بالأجراس (TLRs) يتم التعبير عنها على السطح الخلوي لخلايا المناعة. بعد ذلك يؤدي التعرف على مسببات الأمراض الغازية إلى إطلاق إنتاج cytokine (بما في ذلك interferon alpha (IFNα)) وزيادة الجزيئات المنبهة المشتركة على الخلايا البلعمية، مما يؤدي إلى تعديل وظيفة الخلايا T. لذا، ترتبط المناعة الذاتية بشكل وثيق بالمناعة المكتسبة ويمكن أن تؤثر على تطوير وتنظيم الاستجابة المكتسبة development and regulation of an acquired response.

وتمثل TLRs عائلة من النوع I من مستقبلات عبر الأغشية التي تتسم بنطاق تكراري غني بالليوسين موجود خارج الخلية عند الطرف NH_2 (LRR) وتذييل موجود داخل الخلية عند الطرف COOH يحتوي على منطقة محفوظة يطلق عليها نطاق تجانس المستقبل Toll/IL-1 (TIR).

يحتوي النطاق الموجود خارج الخلية على عدد متفاوت من LRR، والتي يُعتقد أنها تشترك في ربط الجزيئات الرابطة. ولقد تم وصف إحدى عشر TLRs حتى الآن في البشر والجرذان. وهي تختلف عن بعضها البعض في الطبيعة النوعية للجزيء الرابط، وفي أنماط التعبير expression patterns ، والجينات المستهدفة target genes التي يمكن أن تستحثها.

ولقد تم تطوير جزيئات رابطة تعمل من خلال TLRs (والمعروفة أيضاً بمعدِّلات الاستجابة المناعية (IRMS))، على سبيل المثال، مشتقات imidazoquinoline الموضحة في براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤٦٨٩٣٣٨ التي تتضمن منتج Imiquimod لمعالجة الثآليل التناسلية، ومشتقات adenine الموضحة في طلبي براءتي الاختراع الدوليين رقمي ٠١٤٤٨/٩٨ ٢٨٣٢١/٩٩.

يصف طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٦٧٠٨١/٢٠٠٩ فئة من مشتقات pyrimidine تتسم بخصائص معدِّلة للمناعة وتعمل من خلال TLR7 وتعتبر مفيدة في علاج الأمراض الفيروسية treatment of viral أو الامراض التحساسية allergic diseases والسرطانات cancers .

تم وصف :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

وأملاح معينة منها في مثال ٥٧ من طلب براءة الاختراع الدولي رقم PCT/SE2008/051334 المودع في ٢١ نوفمبر ٢٠٠٨، والصادر كطلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٦٧٠٨١/٢٠٠٩.

في صياغة مواد العقاقير، من المهم بالنسبة لمادة العقار (المركب الفعال active compound) أن تكون في صورة يمكن التعامل معها ومعالجتها بسهولة. يعد هذا مهماً، ليس فقط من ناحية

الحصول على عملية تصنيع ممكنة تجارياً لمادة العقار ذاتها، ولكن أيضاً من ناحية التصنيع التالي للصيغ الصيدلانية المشتملة على المركب الفعال والسواغات excipients المناسبة. وفي هذا الصدد، يمثل الثبات الكيميائي والثبات الفيزيائي للمركب الفعال عاملين مهمين. ولابد أن يكون من الممكن تخزين المركب الفعال ، والصيغ المحتوية عليه، بشكل فعال على مدى فترات زمنية مُرضية، دون إظهار أي تغير كبير في الخصائص الفيزيائية الكيميائية physico-chemical characteristics (على سبيل المثال التركيبة الكيميائية chemical composition ، الكثافة density ، امتصاص الرطوبة hygroscopicity والقابلية للذوبان solubility) للمركب الفعال.

علاوة على ذلك، في حالة تضمين المركب الفعال active compound في صيغة للإعطاء الرئوي، على سبيل المثال، بواسطة جهاز استنشاق للمساحيق الجافة مثل جهاز ®Turbuhaler، يكون من المرغوب فيه أن يكون من السهل تفتيت المركب الفعال إلى حجم ميكروني micronised بسهولة للحصول على مسحوق له خصائص تدفق جيدة ويشتمل على جزء كبير من الجسيمات الدقيقة particle fraction (أي جزء يكون فيه لجسيمات المركب الفعال متوسط قطر على أساس الكتلة (MMD) يبلغ أقل من أو يساوي ١٠ ميكرو متر. ويمكن لهذا الجزء أن يخترق الرئتين lungs بشكل عميق مما يعجل ويزيد من امتصاص المركب الفعال.

ويدرك من يتمتع بالمهارة في المجال أنه، نمطياً، في حالة إمكانية الحصول على مادة عقار في صورة مستقرة بسهولة، على سبيل المثال صورة بلورية مستقرة، يمكن توفير مزايا، فيما يتعلق بسهولة التناول، سهولة التحضير وطول فترة التخزين للصيغ الصيدلانية المناسبة، وخصائص قابلية للذوبان موثوق بها على نحو أكبر.

ولقد وجد الآن بشكل مثير للدهشة على نحو متزايد أنه من الممكن تحضير أملاح معينة من :

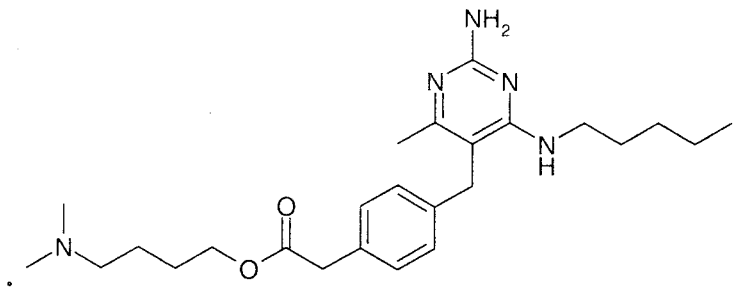
4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

لها خصائص فيزيائية كيميائية محسنة improved physico-chemical properties مقارنة بمركب القاعدة، والتي يمكن صياغتها في صيغة مسحوق جاف للإعطاء بطريق الأنف nasal/ الرئة.

٥ يتم أدناه توضيح بنية :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

(ويشار إليها فيما يلي باسم "المركب (I)") :



مركب (I)

١٠ **الوصف العام للاختراع**

لذا، وفقاً للاختراع الحالي، يتم توفير ملح :

benzoic acid, trans-cinnamic acid, methanesulphonic acid, disaccharin, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, 2,5-dichlorobenzenesulphonic acid, 1,5-naphthalenedisulphonic acid, citric acid, phosphoric acid, fumaric acid, L-tartaric acid or succinic acid

من المركب (I) (المكون الصيدلاني الفعال، API).

في سياق الاختراع الحالي، يحدد الاصطلاح "ملح" مادة بلورية تتسم بتأين API والحمض أ بشكل بديل، حيث يستخدم كلا المكونين تفاعلات بين جزيئية بارزة، مثل الارتباط بالـ hydrogen ، للاندماج وتكوين مادة بلورية منتظمة (بلورة crystallisation مشتركة). وينبغي إدراك أن الملح الوارد في الاختراع قد يكون أيونياً جزئياً وعبارة عن بلورة مشتركة جزئياً.

في جانب آخر، يوفر الاختراع ملح :

benzoic acid, trans-cinnamic acid, methanesulphonic acid, disaccharin, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, 2,5-dichlorobenzenesulphonic acid, 1,5-naphthalenedisulphonic acid, citric acid, phosphoric acid, fumaric acid, L-tartaric acid or succinic acid

من المركب (I) يظهر قمم حيود أشعة X في المسحوق (ويتم التعبير عنها بزاوية 2θ بالدرجات) على النحو الموضح في الجدول I إلى XIX الملائم في مثال ٢٠ أدناه. ما لم يتم تحديد خلاف ذلك، تم الحصول على كافة بيانات حيود أشعة X في المسحوق الموضحة في الطلب الحالي باستخدام أشعة CuKα على النحو الموضح في الأمثلة. كذلك يوفر الاختراع ذوابات (بما في ذلك hydrates) من الأملاح الواردة في الاختراع. ومع ذلك، يفضل أن تكون الأملاح الواردة في الاختراع غير مائية، ويفضل أن تكون في صورة غير مذابة.

في أحد نماذج الاختراع، يتسم الملح الوارد في الاختراع أو ذوابة منه بخصائص بلورية ويفضل أن يكون بلوري بنسبة ٥٠ ٪ على الأقل، والأفضل بلوري بنسبة ٦٠ ٪ على الأقل، والأفضل من ذلك بلوري بنسبة ٧٠ ٪ على الأقل والأفضل على الإطلاق بلوري بنسبة ٨٠ ٪ على الأقل. ويمكن تقييم البلورية بواسطة آليات حيود أشعة X التقليدية.

في نموذج آخر للاختراع، يكون الملح أو ذوابة منه بلورياً بنسبة تتراوح بين ٥٠ ٪، ٦٠ ٪، ٧٠ ٪، ٨٠ ٪ أو ٩٠ ٪ و٩٥ ٪، ٩٦ ٪، ٩٧ ٪، ٩٨ ٪، ٩٩ ٪ أو ١٠٠ ٪.

ما لم تتم الإشارة إلى خلاف ذلك، يمكن أن تفاوت النسبة المتكافئة للمركب (I) إلى الحمض في الأملاح الواردة في الاختراع، على سبيل المثال بين ٢: ١ و١: ٢ أو أية نسبة بينها مثل ١:١.

تضم الأمثلة المفضلة على الأملاح الواردة في أملاح المركب (I) إلى حمض، بنسبة ١:١، من :

benzoic acid, trans-cinnamic acid, methanesulphonic acid, 2,5-dichlorobenzenesulphonic acid, 1,5-naphthalenedisulphonic acid, citric acid, phosphoric acid, fumaric acid, L-tartaric acid and succinic acid

أو أملاح المركب (I) إلى حمض، بنسبة ١ :٢، من :

saccharin (i.e.disaccharin), 1-hydroxy-2-naphthoic acid (i.e. di-1-hydroxy-2-naphthoic acid), 2,5-dichlorobenzenesulphonic acid (i.e. di-(2,5-dichlorobenzenesulphonic acid)), phosphoric acid (i.e. diphosphoric acid) or succinic acid

يتمثل ملح آخر مناسب في ملح fumaric acid (أي difumaric acid) بنسبة ١ :٢.

ولقد اكتشفنا بشكل مثير للدهشة أن أملاح :

disaccharin, difumaric acid, di-1-hydroxy-2-naphthoic acid and benzoic acid من المركب (I) تظهر ثباتاً كيميائياً جيداً في الحالة الصلبة عند التخزين تحت ظروف درجة حرارة ورطوبة عاليتين (على سبيل المثال ٤٠°م و٧٥ ٪ رطوبة نسبية). بالإضافة إلى ذلك، تبين دراسات

الاستقرار على خلائط من ملح disaccharin مع lactose monohydrate وخلائط ملح difumaric acid مع lactose monohydrate أن هذه الأملاح تعتبر مستقرة على نحو خاص أيضاً في وجود lactose monohydrate ، وهو عبارة عن مادة حاملة carrier شائعة مستخدمة لصياغة العقاقير التي تؤخذ بالاستنشاق. يتم توضيح استقرار هذه الأملاح في الأمثلة الموضحة في الطلب الحالي.

ومن المتوقع أن تكون هذه الأملاح مفيدة لأنه من المتوقع أن تظهر، على سبيل المثال، استقراراً محسناً عند التخزين.

بالتالي، في أحد نماذج الاختراع يتم توفير ملح :

disaccharin, difumaric acid, di-1-hydroxy-2-naphthoic acid or benzoic acid من المركب (I).

في نموذج آخر للاختراع يتم توفير ملح :

disaccharin, di-1-hydroxy-2-naphthoic acid or benzoic acid من المركب (I).

في نموذج آخر للاختراع يتم توفير ملح disaccharin, difumaric acid or benzoic acid من المركب (I).

في نموذج آخر يتم توفير ملح disaccharin or difumaric acid من المركب (I).

أملاح disaccharin من المركب (I)

في نموذج آخر للاختراع يتم توفير ملح disaccharin من المركب (I).

لقد اكتشفنا أن ملح disaccharin من المركب (I) يوجد في عدد من الصور البلورية. توفر إحدى

الصور البلورية لملح disaccharin، ويشار إليها فيما يلي باسم "الصورة A من ملح disaccharin من المركب (I)" نمط حيود أشعة X في المسحوق إلى حد كبير كما هو موضح في شكل ٤. يتم توضيح أكثر القمم بروزاً للصورة A في جدول IV في الأمثلة. ويعتقد أن الصورة A من ملح disaccharin من المركب (I) هي أكثر الصور البلورية استقراراً من الناحجية الديناميكية الحرارية من هذا الملح.

وبالتالي يوفر جانب آخر للاختراع الصورة A من ملح disaccharin من المركب (I).

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير الصورة A من ملح disaccharin من المركب (I)، حيث تتسم الصورة A المذكورة بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل عند 2θ= حوالي ٩,٢°، ١٤,٩ ° أو ١٥,٢°.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير الصورة A من ملح disaccharin من المركب (I)، حيث تتسم الصورة A المذكورة بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل عند 2θ = حوالي ٩,٢°، ١٠,٣°، ١١,٤°، ١٢,٨°، ١٤,٩°، ١٥,٢°، ٢٢,٩ ° أو ٢٣,٤°.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير الصورة A من ملح disaccharin من المركب (I)، حيث تتسم الصورة A المذكورة بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمم محددة عند 2θ = حوالي ٩,٢°، ١٤,٩ ° و١٥,٢°.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير الصورة A من ملح disaccharin من المركب (I)، حيث تتسم الصورة A المذكورة بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمم محددة عند 2θ = حوالي ٩,٢°، ١٠,٣°، ١١,٤°، ١٢,٨°، ١٤,٩°، ١٥,٢°، ٢٢,٩ ° و٢٣,٤°.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير الصورة A من ملح disaccharin من المركب (I)، حيث تتسم الصورة A المذكورة بنمط حيود أشعة X في المسحوق إلى حد كبير كما هو موضح في شكل ٤.

عند تسخينها في مقياس حراري بالمسح التفاضلي (DSC) (بظروف كالموضحة في جزء الأمثلة) تظهر الصورة A من ملح disaccharin من المركب (I) تفاعل انصهار ماص للحرارة بدرجة حرارة بداية عند حوالي ١٢٤°م، ودرجة حرارة قمة عند حوالي ١٢٧°م على النحو الموضح في شكل ٢٠.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير عملية لتحضير الصورة A من ملح disaccharin من المركب (I) حيث تشتمل على (١) تفاعل المركب (I) مع مكافئات ٢ مولار تقريباً من saccharinفي ethyl acetate و(٢) بلورة crystallisation الصورة A المذكورة.

من المناسب أن يتم التفاعل في الخطوة (١) عند درجة حرارة البيئة المحيطة. وقد تقع بلورة الصورة A في الخطوة (٢) تلقائياً بعد تكون الملح. في هذه الحالة قد يكون من الضروري تقليب المعلق الناتج من الملح لإتاحة حدوث البلورة الكاملة. ويتم تقليب ملاط الملح بشكل مناسب عند درجة حرارة البيئة المحيطة. ويؤدي تقليب ملاط الملح لبضعة أيام بشكل عام إلى في ethyl acetate ، على سبيل المثال ١ إلى ١٠ أيام، حوالي ٦ أيام مثلاً، إلى الحصول على الصورة البلورية A.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير عملية أخرى لتحضير الصورة A من ملح disaccharin من المركب (١) تشتمل على (١) تفاعل مركب (١) مع مكافيء ٢ مولار تقريباً من saccharinفي acetonitrile ؛ (٢) تركيز خليط التفاعل؛ و(٣) بلورة crystallisation الصورة A المذكورة من ethyl acetate .

يتم التفاعل في خطوة (١) بشكل مناسب عند درجة حرارة البيئة المحيطة.

ويمكن أن يتم تركيز الخليط في الخطوة (٢)، على سبيل المثال، بتبخير بعض acetonitrile أو كله.

وقد تتأثر بلورة الصورة A في الخطوة (٣)، على سبيل المثال، بتقليب ملاط أو محلول من الملح في ethyl acetate . وبشكل ملائم يتم تقليب ملاط/ محلول الملح عند درجة حرارة البيئة المحيطة. ويؤدي التقليب لبضعة أيام في ethyl acetate ، بشكل مناسب من ١ إلى ١٠ أيام، على سبيل المثال ٢ إلى ٧ أيام، إلى الحصول على الصورة البلورية A.

يتم توضيح ظروف التفاعل المحددة والتي أدت إلى تكون الصورة A من ملح disaccharin من المركب (١) في الأمثلة.

ويمكن المساعدة على تكون بلورة الصورة A في العمليات الموضحة أعلاه من خلال بدء تبلور ملاط slurry with crystals الملح مع بلورات crystals الصورة A. ويمكن الحصول على بلورات بدء التبلور باستخدام إحدى الطرق المبينة في الأمثلة. ويعتبر استخدام بلورة لبدء التبلور مفيداً بشكل خاص في تصنيع الملح على نطاق أوسع. وقد يتيح استخدام بلورة بدء التبلور أيضاً مذيبات بديلة وظروف عملية يمكن استخدامها للحصول على الصورة A من ملح disaccharin من المركب (١).

بالتالي، في أحد النماذج يتم تحضير الصورة A من ملح disaccharin من المركب (١) بواسطة عملية تشتمل على :

(١) إذابة المركب (١) في acetonitrile والتفاعل مع مكافيء ٢ مولار تقريباً من saccharin ؛

(٢) إضافة ethyl acetate مع الاحتفاظ بدرجة حرارة الخليط عند حوالي ٤٠°م؛

(٣) بدء تبلور الخليط باستخدام بلورات crystals من الصورة A من ملح disaccharin من المركب (١)؛

(٤) تبريد الخليط؛ و

(٥) عزل الصورة A من ملح disaccharin من المركب (١).

في الخطوة (٢) بعد بدء التبلور، يتم بشكل مناسب تقليب الخليط لفترة من الزمن لإتاحة البلورة crystallisation ، على سبيل المثال حوالي ٥ ساعات. في الخطوة (٤) يتم تبريد الخليط لتعزيز المزيد من البلورة. في أحد النماذج يتم تبريد الخليط إلى حوالي ٢٠°م. وفي نموذج آخر يتم تبريد الخليط على مراحل، أولاً إلى حوالي ٣٥°م ثم إلى حوالي ١٥°م. في المرحلة الأولى بعد التبريد إلى حوالي ٣٥°م، يتم تقليب الخليط لحوالي ٤ ساعات قبل التبريد إلى حوالي ١٥°م. بعد ذلك يتم تقليب الخليط بشكل مناسب لحوالي ساعتين أو أكثر قبل عزل الصورة A. اختيارياً، يمكن إعادة بلورة الملح بإذابة الملح في acetonitrile وإعادة البلورة بتكرار الخطوات (٢) إلى (٥) أعلاه.

توفر صورة بلورية أخرى من ملح disaccharin ، ويشار إليها فيما يلي باسم " الصورة B من ملح disaccharin من المركب (I)" نمط حيود أشعة X في المسحوق على النحو الموضح في شكل ٥ إلى حد كبير. يتم توضيح أبرز قمم الصورة B في جدول V في الأمثلة.

وبالتالي، يوفر جانب آخر من الاختراع الصورة B من ملح disaccharin من المركب (١).

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير الصورة B من ملح disaccharin من المركب (١)، حيث تتسم بأن للصورة B نمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل عند

2θ= حوالي ١٢,٠°، ١٢,٥°، ١٦,٤ ° أو ١٩,٨°.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير الصورة B من ملح disaccharin من المركب (١)، حيث تتسم بأن للصورة B المذكورة نمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل عند 2θ= حوالي ٧,٠°، ١٠,٨°، ١٢,٠°، ١٢,٥°، ١٣,٩°، ١٦,٤°، ١٧,٣ ° أو ١٩,٨°.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير الصورة B من ملح disaccharin من المركب (١)، حيث تتسم بأن للصورة B المذكورة نمط حيود أشعة X في المسحوق بقمم محددة عند 2θ= حوالي ١٢,٠°، ١٢,٥°، ١٦,٤° و١٩,٨°.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير الصورة B من ملح disaccharin من المركب (١)، حيث تتسم بأن للصورة B المذكورة نمط حيود أشعة X في المسحوق بقمم محددة عند 2θ = حوالي ٧,٠°، ١٠,٨°، ١٢,٠°، ١٢,٥°، ١٣,٩°، ١٦,٤°، ١٧,٣ ° و١٩,٨°.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير الصورة B من ملح disaccharin من المركب (١)، حيث تتسم بأن للصورة B المذكورة نمط حيود أشعة X في المسحوق على النحو الموضح في شكل ٥ إلى حد كبير.

عند التسخين في مقياس حرراي يعمل بالمسح التفاضلي (DSC) (تحت ظروف كالموضحة في جزء الأمثلة) تظهر الصورة B من ملح disaccharin من المركب (١) تفاعل انصهار ماص للحرارة بدرجة حرارة بدء عند حوالي ١٠٦°م، ودرجة حرارة قمة عند حوالي ١١٠°م على النحو الموضح في شكل ٢١.

يمكن تحضير الصورة B من ملح disaccharin من المركب (١) بواسطة عملية تشتمل على

تفاعل المركب (١) مع مكافيء ٢ مولار تقريباً من saccharin في ethyl acetate أو acetonitrile . بعد ذلك يمكن إعادة بلورة الصورة B من ethyl acetate باستخدام الظروف المحددة الموضحة في الأمثلة. يمكن المساعدة على بلورة crystallisation الصورة B من خلال بدء تبلور ملاط slurry with crystals الملح باستخدام بلورات crystals من الصورة B. ويمكن الحصول على بلورات بدء التبلور باستخدام إحدى الطرق الموضحة في الأمثلة.

ملح difumaric acid من المركب (١)

في نموذج آخر للاختراع يتم توفير ملح difumaric acid من المركب (١).

ملح difumaric acid من المركب (١) يكون بلورياً ويوفر نمط حيود أشعة X في المسحوق على النحو الموضح في شكل ١٩ إلى حد كبير. يتم توضيح أبرز قمم ملح difumaric acid في جدول XIXفي الأمثلة.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير ملح difumaric acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل عند 2θ = حوالي ٩,١°، ١٤,٢°، ١٥,٨ أو ٢٠,٤°.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير ملح difumaric acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل عند 2θ = حوالي ٧,٨°، ٩,١°، ١٤,٢°، ١٥,٨°، ١٨,٧°، ١٩,٠°، ٢٠,٤ ° أو ٢٤,٧°.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير ملح difumaric acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمم محددة عند 2θ= حوالي ٩,١°، ١٤,٢°،

١٥,٨° و ٢٠,٤°.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير ملح difumaric acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمم محددة عند 2θ = ٧,٨°، ٩,١°، ١٤,٢°، ١٥,٨°، ١٨,٧°، ١٩,٠°، ٢٠,٤° و ٢٤,٧°.

في نموذج آخر يتم توفير ملح difumaric acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق على النحو الموضح في شكل ١٩ إلى حد كبير.

أظهرت قياسات امتصاص الرطوبة hygroscopicity باستخدام قياسات امتصاص البخار على أساس الوزن (DVS على النحو الموضح في جزء الأمثلة) أن ملح difumaric acid من المركب (١) ماص للرطوبة بشكل طفيف (امتصاص الرطوبة hygroscopicity بنسبة ٠,٢- ٢٪ وزن/ وزن عند ٨٠ ٪ نسبة نوعية، انظر شكل ٢٢).

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير عملية لتحضير ملح difumaric acid من المركب (١) تشتمل على (١) تفاعل المركب (١) مع مكافيء ٢ مولار تقريباً من fumaric acid في acetonitrile ، أو خليط من acetonitrile و tetrahydrofuran (THF)، لتكوين ملح difumaric acid ؛ و(٢) بلورة crystallisation ملح difumaric acid من diethyl ether .

يتم التفاعل في الخطوة (١) بشكل مناسب عند درجة حرارة البيئة المحيطة. ويمكن بالشكل الملائم إذابة fumaric acid في THF. بعد ذلك تتم إضافة هذا المحلول إلى محلول المركب (١) في acetonitrile . بشكل بديل، يمكن إضافة fumaric acid إلى محلول من المركب (١) كمادة صلبة. بعد التفاعل يمكن عزل ملح difumaric acid بواسطة تبخير المذيب (المذيبات) على سبيل المثال.

وبشكل ملائم تتم البلورة crystallisation في الخطوة (٢) بواسطة تحويل الملح إلى ملاط في diethyl ether . يلاحظ وجود ملح difumaric acid البلوري بعد تقليب الملاط عند درجة حرارة البيئة المحيطة لبضعة أيام، على سبيل المثال حوالي ٥ إلى ٧ أيام.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير عملية لتحضير ملح difumaric acid من المركب (١) تشتمل على (١) تفاعل المركب (١) مع مكافيء ٢ مولار تقريباً من fumaric acid في ethanol و(٢) بلورة ملح difumaric acid ، على سبيل المثال بإضافة مضاد مذيب مناسب مثل isopropyl acetate .

ويمكن المساعدة في بلورة ملح difumaric acid من خلال بدء بلورة الخليط باستخدام بلورات crystals من ملح difumaric acid . ويمكن تحضير بلورات بدء البلورة crystallisation باستخدام إحدى الطرق الموضحة في الأمثلة. عند استخدام بلورة لبدء بلورة crystallisation ملح difumaric acid قد يكون من الممكن استخدام عدد أكبر من المذيبات ومضادات المذيبات في البلورة. على سبيل المثال يمكن بلورة ملح difumaric acid من كحول مثل methanol أو ethanol . بشكل ملائم، عند استخدام بلورة لبدء البلورة ، يمكن بلورة ملح difumaric acid من methanol أو ethanol باستخدام مضاد مذيب مناسب لإحداث البلورة. تضم مضادات المذيبات المناسبة، على سبيل المثال ester مثل isopropyl acetate . من المتوقع أن يؤدي استخدام نظام مذيب / مضاد مذيب مثلmethanol /isopropyl acetate مع استخدام بلورة crystallisation بدء البلورة إلى توفير طريقة ملائمة لتحضير ملح difumaric acid على نطاق واسع. وبالتالي في أحد النماذج يتم تحضير ملح difumaric acid بواسطة عملية تشتمل على :

(١) إذابة المركب (١) في ethanol والتفاعل مع مكافيء ٢ مولار تقريباً منfumaric acid ؛

(٢) إضافة isopropyl acetate مع الاحتفاظ بدرجة حرارة الخليط عند حوالي ٣٠° م؛

(٣) بدء بلورة الخليط باستخدام بلورات crystals من ملح difumaric acid من المركب (١)؛

(٤) إضافة المزيد من isopropyl acetate وتبريد الخليط إلى حوالي ٢٠° م؛ و

(٥) عزل ملح difumaric acid عن المركب (١).

بشكل مناسب في الخطوة (١) تتم إذابة المركب (١) بنسب تبلغ ٦ أحجام تقريباً من ethanol . في الخطوة (٢) يتم بشكل مناسب إضافة نسبة تبلغ ٢,٨ حجم تقريباً من isopropyl acetate إلى الخليط. في الخطوة (٣) يتم تقليب الخليط بشكل مناسب لحوالي ٢,٥ ساعة بعد استخدام بلورة بدء البلورة للسماح بحدوث البلورة.

وفي الخطوة (٤) تم بشكل مناسب إضافة نسبة تبلغ ٣,٢ حجم تقريباً من isopropyl acetate إلى الخليط. بعد ذلك يتم تقليب الخليط بشكل مناسب لحوالي ساعة.

ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid من المركب (١)

في نموذج آخر للاختراع يتم توفير ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid من المركب (١). ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid من المركب (١) يكون بلورياً ويوفر نمط حيود أشعة X في المسحوق على النحو الموضح في شكل ٦ إلى حد كبير. يتم توضيح أبرز قمم ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid في جدول VI في الأمثلة.

في نموذج آخر يتم توفير ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid من المركب (١)، حيث يتسم

الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل عند 2θ = حوالي ٨,٣°، ١٦,٦°، ١٩,٤ ° أو ٢٣,٤°.

في نموذج آخر يتم توفير ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل عند 2θ = حوالي ٨,٣°، ٩,٥°، ١١,٥°، ١١,٨°، ١٢,٨°، ١٣,٦°، ١٦,٦°، ١٦,٩°، ١٩,٤ ° أو ٢٣,٤ °

في نموذج آخر يتم توفير ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق بقمم محددة عند 2θ = حوالي ٨,٣°، ١٦,٦°، ١٩,٤ ° و ٢٣,٤°.

في نموذج آخر يتم توفير ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمم محددة عند 2θ= حوالي ٨,٣°، ٩,٥°، ١١,٥°، ١١,٨°، ١٢,٨°، ١٣,٦°، ١٦,٦°، ١٦,٩°، ١٩,٤ ° و ٢٣,٤ °.

في نموذج آخر يتم توفير ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق على النحو الموضح في شكل إلى حد كبير ٦.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير عملية لتحضير ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid من المركب (١) تشتمل على (١) تفاعل مركب (١) مع مكافيء ٢ مولار تقريباً من :

di-1-hydroxy-2-naphthoic acid في acetonitrile ؛ (٢) تركيز الخليط من خطوة (١)؛ و(٣) بلورة crystallisation ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid من المركب (١).

يمكن أن يتم تركيز الخليط في الخطوة (٢) بإزالة بعض المذيب أو كله على سبيل المثال بالتبخير

أو التقطير. بشكل مناسب في الخطوة (٣) تتم بلورة crystallisation الملح، على سبيل المثال، بتكوين ملاط من الملح في كمية صغيرة من ethyl acetate لبضعة أيام (على سبيل المثال ١ إلى ٧ أيام) على النحو الموضح في الأمثلة. ويمكن المساعدة في بلورة الملح ببدء بلورة الخليط باستخدام بلورات crystals من الملح. يمكن تحضير بلورات بدء البلورة باستخدام إحدى الطرق الموضحة في الأمثلة.

ملح benzoic acid من المركب (١)

في نموذج آخر للاختراع يتم توفير ملح benzoic acid من المركب (١). ملح benzoic acid في هذا النموذج عبارة عن ملح بنسبة ١:١ مع المركب (١) أي ملح mono-benzoic acid من المركب (١). ملح mono-benzoic acid من المركب (١) يكون بلورياً ويوفر نمط حيود أشعة X في المسحوق على النحو الموضح في شكل ١ إلى حد كبير. يتم توضيح أبرز قمم ملح mono-benzoic acid في جدول I في الأمثلة.

في نموذج آخر يتم توفير ملح mono-benzoic acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل عند 2θ = ٦,٣°، ٩,٣°، ١٧,٨ ° أو ٢٣,٨°.

في نموذج آخر يتم توفير ملح mono-benzoic acid من المركب (١)، حيث يتسم ملح حمض البنزويك المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل عند 2θ= حوالي ٦,٣°، ٧,٢°، ٩,٣°، ١٢,٦°، ١٥,٦°، ١٧,٨°، ١٩,٨°، ٢٢,٢°، ٢٣,٨°، أو ٢٤,٥°.

وفي نموذج آخر يتم توفير ملح mono-benzoic acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور

بنمط حيود أشعة X في المسحوق بقمم محددة عند 2θ = حوالي ٦,٣°، ٩,٣°، ١٧,٨ °و٢٣,٨°.

في نموذج آخر يتم توفير ملح mono-benzoic acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق بقمم محددة عند 2θ= حوالي ٦,٣°، ٧,٢°، ٩,٣°، ١٢,٦°، ١٥,٦°، ١٧,٨°، ١٩,٨°، ٢٢,٢°، ٢٣,٨ ° و٢٤,٥°.

في نموذج آخر يتم توفير ملح mono-benzoic acid من المركب (١)، حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق على النحو الموضح في شكل إلى حد كبير ١.

ووفقاً لجانب آخر للاختراع يتم توفير عملية لتحضير ملح mono-benzoic acid من المركب (١) تشتمل على (١) تفاعل المركب (١) مع مكافيء ١ مولار تقريباً من benzoic acid في acetonitrile ؛ (٢) تركيز الخليط من الخطوة (٢)؛ و(٣) بلورة crystallisation ملح mono-benzoic acid من المركب (١).

يمكن أن يتم تركيز الخليط في الخطوة (٢) على سبيل المثال بإزالة بعض المذيب أو كله بالتبخير أو التقطير. يمكن بشكل مناسب في الخطوة (٣) إعادة بلورة الملح، على سبيل المثال، بواسطة تحويل الملح إلى ملاط في كمية صغيرة من acetonitrile على النحو الموضح في الأمثلة.

ويمكن المساعدة في بلورة الملح ببدء بلورة الخليط باستخدام بلورات crystals من الملح. يمكن تحضير بلورات بدء البلورة باستخدام إحدى الطرق الموضحة في الأمثلة.

في النماذج المحددة من الاختراع تكون الصور البلورية من أملاح المركب (١) خالية إلى حد كبير من الصور البلورية الأخرى لهذا الملح من المركب (١). على سبيل المثال تضم الصورة البلورية A من ملح disaccharin من المركب (١) الموضحة أقل من ٣٠٪، ٢٠٪، ١٥٪، ١٠٪، ٥٪، ٣٪ أو

بشكل خاص، أقل من ١ ٪ بالوزن من الصور البلورية الأخرى من ملح disaccharin من المركب (١)، مثل الصورة B. وبالتالي في أحد النماذج تكون الصورة A من ملح disaccharin من المركب (١) خالية إلى حد كبير من الصورة B من ملح disaccharin من المركب (١).

في النماذج الخاصة للاختراع حين تكون النسب المتكافئة من الملح موضحة بشكل محدد، على سبيل المثال تكون النسبة ١:١ من المركب (١) إلى ملح الحمض (أي ملح mono-acid) أو نسبة ١: ٢ من المركب (١) إلى ملح الحمض (أي di- acid)، يكون هذا الملح بشكل مناسب خالياً إلى حد كبير من الأملاح بنسب متكافئة أخرى. على سبيل المثال، يكون ملح difumaric acid من المركب (١) خالياً إلى حد كبير من ملح mono-fumaric acid . بشكل مناسب يضم ملح محدد من المركب (١) أقل من ٣٠٪، ٢٠٪، ١٥٪، ١٠٪، ٥٪، ٣٪ أو بشكل خاص، أقل من ١٪ بالوزن من أملاح ذات نسب متكافئة مختلفة.

في الفقرات السابقة التي تحدد قمم حيود أشعة X في المسحوق للصور البلورية من أملاح المركب (١)، يستخدم الاصطلاح "= حوالي" في التعبير "... عند 2θ= حوالي ..." للإشارة إلى أن الموضع الدقيق للقمم (أي قيم زوايا ٢ - ثيتا المذكورة) لا ينبغي النظر إليه باعتبار أن له قيمة مطلقة لأن الموضع الدقيق للقمم، كما هو معروف لمن يتمتعون بالمهارة في المجال، قد يختف بشكل طفيف بين جهاز قياس وجهاز قياس آخر، ومن عينة إلى أخرى، أو نتيجة لاختلافات طفيفة في ظروف القياس المتبعة. كذلك تبين الفقرات السابقة أن الأملاح البلورية من المركب (١) توفر أنماط حيود أشعة X في المسحوق مماثل "إلى حد كبير" لأنماط حيود أشعة X في المسحوق والموضحة في أشكال ١، ٤، ٥، ٦ و١٩، وتحتوي إلى حد كبير على أبرز القمم (قيم زوايا ٢- ثيتا) الموضحة في جداول I، IV، V، VI وXIX. وينبغي إدراك أن استخدام الاصطلاح "إلى حد كبير" في هذا السياق يهدف أيضاً إلى الإشارة إلى أن قيم زوايا ٢- ثيتا في أنماط حيود أشعة X في المسحوق قد تختلف

بشكل طفيف من جهاز إلى آخر، ومن عينة إلى عينة، أو نتيجة تفاوتات ضئيلة في ظروف القياس المستخدمة، لذا ينبغي مرة أخرى ألا يتم اعتبار مواضع القمم الموضحة في الأشكال أو المبينة في الجداول قيماً مطلقة.

يدرك من يمتع بالمهارة في مجال حيود أشعة X في المسحوق أن الشدة النسبية للقمم يمكن أن تتأثر، على سبيل المثال، بالحبيبات الأكبر من حوالي ٣٠ ميكرو متر من حيث الحجم ونسب الجوانب غير الأحادية التي قد تؤثر على تحليل العينات. علاوة على ذلك، ينبغي إدراك أن قيم الشدة قد تتذبذب اعتماداً على الظروف التجريبية وتحضير العينات مثل الاتجاه المفضل للجسيمات في العينة. كذلك يؤثر استخدام الفتحات ذات الانحراف التلقائي أو الثابت على حسابات الشدة النسبية. ويمكن لمن يتمتع بالمهارة في المجال التعامل مع هذه التأثيرات عند مقارنة أنماط الحيود.

كذلك يدرك من يتمتع بالمهارة في مجال حيود أشعة X في المسحوق أنه نظراً للاختلاف في ارتفاعات العينات وأخطاء معايرة موضع المكشاف، يمكن أن تحدث إزاحة طفيفة في مواضع 2θ. عموماً، يعتبر الاختلاف البالغ ±٠,١ ° عن القيمة المعطاة صحيحاً.

يدرك من يتمتع بالمهارة في المجال أيضاً أن تفاوتات طفيفة في نقطة الانصهار المقاسة بواسطة DSC قد تحدث نتيجة التفاوتات في نقاء العينة، تحضير العينة وظروف القياس (على سبيل المثال معدل التسخين). وينبغي إدراك أنه يمكن الحصول على قراءات مختلفة لنقطة الانصهار بواسطة الأنواع الأخرى من المعدات أو نتيجة استخدام ظروف مختلفة عن تلك الموضحة فيما يلي من الطلب الحالي. ومن ثم لا ينبغي اعتبار نقطة الانصهار والأرقام المتعلقة بالتفاعل الماص للحرارة الموضحة في الطلب الحالي قيماً مطلقة وينبغي أخذ أخطاء القياس هذه في الاعتبار عند تفسير بيانات DSC. نمطياً، يمكن أن تتفاوت نقاط الانصهار بمقدار ± ٥ْ م أو أقل.

كذلك يمكن وصف و/ أو تمييز أملاح المركب (١) الموضحة في الطلب الحالي عن الصور الفيزيائية الأخرى باستخدام الآليات التحليلية المناسبة الأخرى، على سبيل المثال القياس الطيفي بواسطة NIR أو القياس الطيفي بالرنين النووي المغناطيسي في الحالة الصلبة.

ويمكن التأكد من البنية الكيميائية لأملاح المركب (١) الموضحة في الطلب الحالي بالطرق الروتينية، ومنها على سبيل المثال تحليل الرنين النووي المغناطيسي للبروتونات (NMR).

تحضير المركب (١)

يمكن تحضير القاعدة الحرة free base (أي المركب (١)) في تحضير الأملاح الموضحة في الطلب الحالي على النحو المبين في مثال ٥٧ من طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٢٠٠٩/٠٦٧٠٨١.

بشكل بديل يمكن تحضير المركب (١) على النحو الموضح في أمثلة الطلب الحالي.

الأمراض والحالات الطبية

تعتبر الأملاح (بما في ذلك الصور المذابة) الواردة في الاختراع مفيدة كمعدّلات لنشاط TLR7 ومن ثم يمكن إعطاؤها لكائن ثديي، بما في ذلك الإنسان، لعلاج الحالات أو الأمراض التالية :

١ – القناة التنفسية respiratory tract : أمراض انسداد المسارات الهوائية obstructive diseases بما في ذلك : الربو asthma ، بما في ذلك الربو الشعبي bronchial ، التحساسي allergic ، داخلي المنشأ intrinsic ، خارجي المنشأ extrinsic ، المستحث بواسطة بذل مجهود، المستحث بواسطة العقاقير (بما في ذلك المستحث بواسطة aspirin وNSAID) والمستحث بواسطة الغبار، سواء

المتقطع والمتصل وبكافة أشكال الشدة، وغير ذلك من أسباب فرط استجابة المسارات الهوائية؛ مرض الانسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease (COPD)؛ التهاب الشعب bronchitis ، بما في ذلك التهاب الشعب المعدي واليوزيني infectious and eosinophilic bronchitis؛ النفاخ emphysema ؛ توسع القصبات bronchiectasis ؛ التليف الكيسي cystic fibrosis ؛ sarcoidosis ؛ رئة المزارع والأمراض ذات الصلة farmer's lung and related diseases ؛ الالتهاب الرئوي بفرط التحسس hypersensitivity pneumonitis؛ تليف الرئة lung fibrosis، بما في ذلك التهاب الأسناخ الرئوية الملتف مجهول السبب، أنواع الالتهاب الرئوي الخلالي مجهول السبب، العلاج المضاد للأورام والمؤدي إلى مضاعفة التليف والعدوى المزمنة، بما في ذلك السل tuberculosis وداء الرشاشيات aspergillosis وغير ذلك من أنواع العدوى الفطرية؛ مضاعفات زرع الرئة complications of lung transplantation ؛ الاضطرابات الالتهابية الوعائية والتجلطية في أوعية الرئة vasculitic and thrombotic disorders of the lung vasculature ، وفرط ضغط الرئة hypertension ؛ النشاط المضاد للسعال antitussive activity بما في ذلك علاج السعال المزمن المرتبط بالحالات الالتهابية والإفرازية للمسالك الهوائية، والسعال علاجي المنشأ iatrogenic cough ؛ التهاب الأنف الحاد والمزمن acute and chronic rhinitis بما في ذلك التهاب الأنف دوائي المنشأ rhinitis medicamentosa ، والتهاب الأنف الحركي الوعائي vasomotor rhinitis ؛ التهاب الأنف التحساسي المستمر والموسمي perennial and seasonal allergic rhinitis بما في ذلك التهاب الأنف العصبي rhinitis nervosa (حمى القش hay fever)؛ داء السلائل الأنفي nasal polyposis ؛ العدوى الفيروسية الحادة acute viral infection بما في ذلك البرد العادي common cold ، والعدوى الناتجة عن الفيروس المخلوي التنفسي infection due to respiratory syncytial virus ، الأنفلونزا influenza الفيروس التاجي coronavirus(بما في ذلك SARS) والفيروس الغدي

adenovirus ؛

٢ – الجلد skin : الصدفية psoriasis ، التهاب الجلد التأثبي atopic dermatitis ، التهاب الجلد التماسي contact dermatitis أو غير ذلك من أنواع التهاب الجلد الإكزيمي eczematous dermatoses ، وتفاعلات فرط الحساسية من النوع المؤجل delayed-type hypersensitivity reactions ؛ التهاب الجلد النباتي والضوئي phyto- and photodermatitis ؛ التهاب الجلد الزهمي seborrhoeic dermatitis ، التهاب الجلد الهربسي الشكل dermatitis herpetiformis ، التقران السفعي actinic keratosis ، حزاز مسطحlichen planus ، الحزاز المتصلب والضموري lichen sclerosus et atrophica ، تقيح الجلد الغنغريني pyoderma gangrenosum ، ساركويد الجلد skin sarcoid ، الذئبة الحمامية القرصية discoid lupus erythematosus ، الفقاع pemphigus ، شبيه الفقاع pemphigoid ، انحلال البشرة الفقاعي epidermolysis bullosa ، الشرى urticaria ، الوذمة الوعائية angioedema ، التهابات الأوعية vasculitides ، الحمامى السمية toxic erythemas ، كثرة اليوزينيات الجلدية cutaneous eosinophilias ، الثعلبة البقعية alopecia areata ، الصلع الذكوري male-pattern baldness ، متلازمة Sweet، متلازمة Weber-Christian، الحمامى عديدة الأشكال erythema multiforme ؛ التهاب النسيج الضام الرخو الخلالي، سواء المعدي وغير المعدي؛ التهاب السبلة الشحمية؛ أنواع اللمفومة الجلدية، سرطان الجلد غير الورم الميلانيني وغير ذلك من الآفات المتعلقة بخلل التنسج؛ الاضطرابات المستحثة بالعقاقير بما في ذلك حالات الطفح الدوائي fixed drug eruptions ؛

٣ – العينين eyes: التهاب الجفن blepharitis ؛ التهاب الملتحمة conjunctivitis ، بما في ذلك التهاب الملتحمة التحساسي المستمر والربيعي perennial and vernal allergic conjunctivitis ؛ التهاب القزحية ؛ التهاب العنبية الأمامي والخلفي anterior and posterior uveitis ؛ التهاب

المشيمية choroiditis ؛ اضطرابات المناعة الذاتية autoimmune ، التنكسية أو الالتهابية التي تؤثر على الشبكية degenerative or inflammatory disorders affecting the retina ؛ التهاب العين ophthalmitis بما في ذلك التهاب العين التعاطفي sympathetic ophthalmitis ؛ ؛ أنواع العدوى ومنها العدوى الفيروسية viral، الفطرية fungal ، والبكتيرية bacterial ؛

٤- البولية التناسلية genitourinary : التهاب الكلية nephritis بما في ذلك التهاب الكلية الخلالي والتهاب كبيبات الكلى interstitial and glomerulonephritis ؛ المتلازمة الكلوية nephrotic syndrome ؛ التهاب المثانة cystitis بما في ذلك التهاب المثانة الحاد والمزمن acute and chronic (الخلالي interstitial) وقرحة Hunner؛ التهاب الإحليل الحاد والمزمن acute and chronic urethritis ، التهاب البروستاتا prostatitis ، التهاب البربخ epididymitis ، التهاب المبيض والتهاب النفير oophoritis and salpingitis ؛ التهاب الفرج والمهبل vulvo-vaginitis ؛ مرض Peyronie؛ خلل الوظيفة الانتصابية erectile dysfunction (في الذكور والإناث both male and female)؛

٥- رفض الطعم الغريب allograft rejection: الحاد والمزمن التالي، على سبيل المثال، لزرع الكلى transplantation of kidney ، القلب heart ، الكبد liver ، الرئة lung ، النخاع العظمي bone marrow ، الجلد أو القرنية skin or cornea أو بعد نقل الدم following blood transfusion أو بعد مرض رفض العائل للطعم المزمن chronic graft versus host disease ؛

٦ - اضطرابات المناعة الذاتية والاضطرابات التحساسية allergic diseases الأخرى other auto-immune and allergic disorders بما في ذلك التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis ، متلازمة القولون المتهيج irritable bowel syndrome ، الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus

erythematosus ، التصلب المتعدد multiple sclerosis ، التهاب الدرقية المنسوب لهاشيموتو Hashimoto's thyroiditis ، مرض Graves، مرض Addison، السكري diabetes، الفرفرية قليلة الصفيحات مجهولة النسب، التهاب اللفافة اليوزيني eosinophilic fasciitis ، متلازمة فرط IgE، متلازمة مضاد الشحم الفسفوري antiphospholipid syndrome ومتلازمة Sazary؛

٧- الأورام oncology : علاج السرطانات cancers العادية treatment of common cancers بما في ذلك أورام البروستاتا prostate ، الثدي breast ، الرئة lung ، المبيض ovarian ، البنكرياس pancreatic ، الأمعاء والقولون bowel and colon ، المعدة، الجلد والمخ والأورام الخبيثة التي تؤثر على نخاع العظم skin and brain tumours and malignancies affecting the bone marrow) بما في ذلك أنواع ابيضاض الدم leukaemias) والأنظمة التكاثرية اللمفية lymphoproliferative systems ، مثل لمفومة هودجكن وغير هودجكن Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma ؛ بما في ذلك منع وعلاج مرض نقيلي وحالات انتكاس الأورام، ومتلازمات الأباعد الورمية paraneoplastic syndromes ؛ و،

٨- الأمراض المعدية infectious diseases : الأمراض الفيروسية virus diseases مثل الثآليل التناسلية genital warts ، الثآليل العادية common warts ، الثآليل الأخمصية plantar warts ، التهاب الكبد طويل الحضانة hepatitis B ، التهاب الكبد البلازماوي الخلايا hepatitis C ، فيروس الهربس البسيط herpes simplex virus ، المليساء المعدية molluscum contagiosum ، الجدري variola ، فيروس نقص المناعة البشري human immunodeficiency virus (HIV)، فيروس الورم الحليمي البشري human papilloma virus (HPV)، الفيروس المضخّم للخلايا cytomegalovirus (CMV)، الفيروس النطاقي الحماقي varicella zoster virus (VZV)، الفيروس الأنفي rhinovirus ، الفيروس الغدي adenovirus ، الفيروس التاجي coronavirus ، الأنفلونزا influenza ، فيروس

نظير الأنفلونزا para-influenza ؛ الأمراض البكتيرية bacterial diseases مثل السل tuberculosis ، المتفطرة الطيرية avium ، الجذام leprosy ؛ الأمراض المعدية الأخرى، مثل الأمراض الفطرية fungal diseases ، المتدثرة chlamydia ، المبيضّة candida ، الرشاشية aspergillus ، التهاب السحايا بالمستخفيات cryptococcal meningitis ، المتكيسة الرئوية الجؤجؤية pneumocystis carnii ، داء خفيات الأبواغ cryptosporidiosis ، داء النوسجات histoplasmosis ، داء المقوسات toxoplasmosis ، عدوى المثقبية trypanosome infection وأنواع الليشمانيات leishmaniasis.

لذا، يوفر الاختراع الحالي أحد أملاح المركب (١) المحدد في الطلب الحالي أو ذوابة من الملح، للاستخدام في العلاج.

في جانب آخر، يوفر الاختراع الحالي استخدام ملح المركب (١) المحدد في الطلب الحالي أوْ ذوابة من الملح، في تصنيع دواء للاستخدام في العلاج.

في سشياق الوصف الحالي، يضم الاصطلاح "العلاج" أيضاً "الوقاية" ما لم تكن هناك مؤشرات محددة تشير إلى خلاف ذلك. وينبغي تفسير الاصطلاحين "علاجي" و"علاجياً" وفقاً لذلك.

من المتوقع أن تكون الوقاية مناسبة بشكل خاص لعلاج الأشخاص الذين أصيبوا فيما سبق بالمرض أو الحالة المعنية، أو يعتبر احتمال تعرضهم لها بخلاف ذلك متزايداً. يضم الأشخاص الذين المعرضون للإصابة بمرض أو حالة معينة بشكل عام الأشخاص الذين لديهم تاريخ أسري فيما يتعلق بالمرض أو الحالة، أو الذين تم التعرف عليهم من خلال الاختبار أو الفحص الجيني باعتبارهم معرضين بشكل خاص للإصابة بالمرض أو الحالة.

بشكل محدد، يمكن استخدام الأملاح (بما في ذلك الصور المذابة) الواردة في الاختراع في عالج الربو asthma ، COPD، التهاب الأنف التحساسي allergic rhinitis ، التهاب الملتحمة التحساسي

allergic conjunctivitis ، التهاب الجلد التأثبي atopic dermatitis ، السرطان cancer ، التهاب الكبد طويل الحضانة hepatitis B ، التهاب الكبد البلازماوي الخلايا hepatitis C ، HIV، HPV، أنواع العدوى البكتيرية والمرض الجلدي.

بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تكون الأملاح أيضاً مفيدة كمواد مساعدة للقاح vaccine adjuvants.

وبالتالي، كجانب آخر للاختراع يتم توفير ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح، للاستخدام في علاج الربو asthma ، COPD أو التهاب الأنف التحساسي allergic rhinitis .

كجانب آخر من الاختراع يتم توفير ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح، للاستخدام في علاج الربو asthma .

كجانب آخر من الاختراع يتم توفير ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح، للاستخدام في علاج COPD.

كجانب آخر من الاختراع يتم توفير ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح، للاستخدام في علاج التهاب الأنف التحساسي.

كجانب آخر من الاختراع يتم توفير ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح، للاستخدام كمادة مساعدة adjuvant للقاح.

كجانب آخر من الاختراع يتم توفير استخدام ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح، في تصنيع دواء لعلاج الربو asthma ، COPD أو التهاب الأنف التحساسي.

كجانب آخر من الاختراع يتم توفير استخدام ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج الربو.

كجانب آخر من الاختراع يتم توفير استخدام ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح، في تصنيع دواء لعلاج COPD.

كجانب آخر من الاختراع يتم توفير استخدام ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح، في تصنيع دواء لعلاج التهاب الأنف التحساسي allergic rhinitis .

كجانب آخر من الاختراع يتم توفير استخدام ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح كمادة مساعدة adjuvant للقاح، في تصنيع لقاح لعلاج مرض أو حالة مرضية.

لذا يوفر الاختراع طريقة لعلاج مرض التهابي في مريض يعاني من الإصابة، أو معرض للإصابة، بالمرض المذكور، حيث تشتمل على إعطاء المريض كمية فعالة علاجياً من ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح.

يوفر الاختراع كذلك طريقة لعلاج أحد أمراض المسارات الهوائية، على سبيل المثال مرض انسداد رئوي قابل للعكس مثل الربو asthma ، لدى مريض يعاني من الإصابة، أو معرض للإصابة، بالمرض المذكور، وتشتمل على إعطاء المريض كمية فعالة علاجياً من ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح.

كذلك يوفر الاختراع كطريقة لعلاج، أو تقليل احتمال، الإصابة بمرض أو حالة مرضية تشتمل على النمو الخلوي غير الطبيعي أو تنشأ عنه (على سبيل المثال سرطان)، حيث تشتمل الطريقة

على إعطاء مريض في حاجة إلى ذلك كمية فعالة علاجياً من ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح.

يوفر الاختراع أيضاً طريقة لعلاج، أو تقليل احتمال، الإصابة بمرض أو حالة مرضية، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء مريض في حاجة إلى ذلك كمية فعالة علاجياً من لقاح وملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح.

كذلك يوفر الاختراع طريقة لزيادة الاستجابة للقاح لدى مريض، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء مريض في حاجة إلى ذلك كمية فعالة علاجياً من لقاح وملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح.

للاستخدامات العلاجية الموضحة أعلاه تتفاوت الجرعة المعطاة، بطبيعة الحال، باختلاف الملح المستخدم، طريقة الإعطاء، العلاج المرغوب فيه والاضطراب الداعي للاستخدام. على سبيل المثال، يمكن أن تكون الجرعة اليومية من الملح (المذاب)، في حالة الاستنشاق، بين ٠,٠٥ ميكرو جرام لكل كيلو جرام من وزن الجسد (ميكروجم/ كجم) و ١٠٠ ميكرو جرام لكل كيلو جرام من وزن الجسد (ميكروجم/ كجم). على سبيل المثال يمكن أن تتراوح الجرعة بين حوالي ٠,١و١٠٠ ميكروجم/ كجم، ومن ذلك جرعة تبلغ حوالي ٠,١، ٠,٥، ١، ٢، ٥، ١٠، ٢٠، ٥٠ أو ١٠٠ ميكروجم/ كجم. بديلاً عن ذلك، في حالة إعطاء الملح (المذاب) بطريق الفم، حينئذ يمكن أن تكون الجرعة اليومية بين ٠,٠١ ميكرو جرام لكل كيلو جرام من وزن الجسد (ميكروجم/ كجم) و ١٠٠ ملي جرام لكل كيلو جرام من وزن الجسد (مجم/ كجم). تشير الجرعات المذكورة في الطلب الحالي إلى جرعة المركب (١) باعتباره القاعدة الحرة free base . وبالتالي، تكون الجرعة المكافئة من ملح محدد أكبر بسب الوزن الجزيئي الزائد للملح مقارنة بالقاعدة الحرة free base . ويمكن استخدام

الأملاح الواردة في الاختراع وحدها أو يتم إعطاؤها بشكل عام في صورة تركيبة صيدلانية يكون فيها الملح أو ذوابته (المكون الفعال) في توليفة مع مادة مساعدة adjuvant ، مادة مخفّفة diluent أو مادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً. يتم وصف الإجراءات التقليدية لاختيار وتحضير الصيغ الصيدلانية المناسبة، على سبيل المثال، في:

"Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

اعتماداً على طريقة الإعطاء، يمكن أن تشتمل التركيبة الصيدلانية على ما بين ٠,٠٥ و٩٩ ٪ بالوزن (في المائة بالوزن)، والأفضل ما بين ٠,٠٥ و٨٠ ٪ بالوزن، والأفضل من ذلك ما بين ٠,١٠ و٧٠ ٪ بالوزن، والأكثر تفضيلاً ما بين ٠,١٠ و٥٠ ٪ بالوزن، من المكون الفعال، وتكون كافة النسب المئوية بالوزن على أساس إجمالي التركيبة.

كذلك يوفر الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية تشتمل على ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح في توليفة مع مادة مساعدة adjuvant ، مادة مخفّفة diluent أو مادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

كذلك يوفر الاختراع عملية لتحضير تركيبة صيدلانية وفقاً للاختراع تشتمل على خلط ملح من المركب (١) على النحو الموضح في الطلب الحالي أو كذوابة من الملح مع مادة مساعدة ، مادة مخفّفة أو مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

يمكن إعطاء التركيبات الصيدلانية موضعياً (على سبيل المثال على الجلد أو في الرئة و/ أو المسارات الهوائية (الإعطاء (بالاستنشاق عن طريق الفم أو الأنف nasal)) في صورة، على سبيل المثال، كريم، محاليل، معلقات، صيغ إيروسول ومساحيق جافة من هبتا فلورو ألكان (HFA)، على

سبيل المثال، صيغ في جهاز الاستنشاق المعروف باسم Turbuhaler®؛ أو جهازياً، على سبيل المثال بالإعطاء عن طريق الفم في صورة أقراص، كبسولات، أشربة، مساحيق أو حبيبات؛ أو من خلال الإعطاء بغير طريق الفم في صورة محاليل أو معلقات؛ أو بالإعطاء تحت الجلد؛ أو بالإعطاء المستقيمي في صورة أقماع؛ أو عبر الأدمة.

٥ التركيبات الصيدلانية للإعطاء بالاستنشاق

في أحد نماذج الاختراع، يتم إعطاء التركيبة الصيدلانية بالاستنشاق (عن طريق الفم أو الأنف nasal).

يمكن إعطاء ملح من المركب (١) باستخدام جهاز توصيل مناسب، على سبيل المثال من جهاز استنشاق مسحوق جاف، جهاز استنشاق جرعات معايرة، جهاز ترذيذ أو جهاز توصيل أنفي.

١٠ وتعتبر هذه الأجهزة معروفة جيداً.

في نموذج آخر، يتم إعطاء التركيبة الصيدلانية بواسطة جهاز استنشاق مساحيق جافة (DPI).

قد تكون DPI "سلبية" أو يتم تشغيلها بالأنفاس، أو "نشطة" حيث يتم نشر المسحوق بآلية ما غير استنشاق المريض، على سبيل المثال، تيار داخلي من الهواء المضغوط. حالياً، تتوفر أنواع ثلاثة من أدوات استنشاق المساحيق الجافة السلبية : أدوات استنشاق (ذات خزان) للجرعة المفردة، أو

١٥ الجرعات متعددة الوحدات أو الجرعات المتعددة. في الأجهزة ذات الجرعة المفردة، يتم توفير جرعات مفردة، عادة في كبسولات من الجيلاتين، وينبغي تحميلها في المستنشِق قبل الاستخدام، وتضم الأمثلة على ذلك أجهزة :

Spinhaler®، (Aventis)، Rotahaler® (GlaxoSmithKline)، Aeroliser™ (Novartis)،

(Aventis) Eclipse و (Boehringer)Inhalator®

تحتوي أدوات استنشاق الجرعات متعددة الوحدات على عدد من الجرعات المعبأة فردياً، إما ككبسولات جيلاتين متعددة أو في صورة نفطات، وتضم الأمثلة على ذلك أجهزة :

(GlaxoSmithKline) Diskhaler®، (GlaxoSmithKline) Diskus® و

(Boehringer)Aerohaler®. في الأجهزة متعددة الجرعات، يتم تخزين العقار في خزان مسحوق حجمي تتم معايرة جرعات فردية منه، وتضم الأمثلة على ذلك أجهزة Turbuhaler® (AstraZeneca)، (Orion)Easyhaler®، (ASTA Medica)Novolizer®، Innovata) Clickhaler® (Biomed) و Pulvinal® (Chiesi).

يمكن تحضير تركيبة صيدلانية قابلة للاستنشاق أو صيغة مسحوق جاف في DPI بخلط المكون الفعال المقسم إلى أقسام دقيقة (بقطر متوسط على أساس الكتلة يكون عموماً أقل من أو يساوي ١٠ ميكرو متر، يفضل أقل من أ يساوي ٥ ميكرو متر) مع مادة حاملة carrier ، على سبيل المثال، سكريد أحادي، ثنائي أو متعدد mono-, di- or polysaccharide ، كحول سكري sugar alcohol ، أو polyol آخر.المواد الحاملة المناسبة هي السكريات أو الكحولات السكرية، على سبيل المثال، lactose, glucose, raffinose, melezitose, lactitol, maltitol, trehalose, sucrose, mannitol ؛ ونشا. يمكن أن للمادة الحاملة قطر متوسط على أساس الكتلة يتراوح بين ٢٠ و ١٠٠٠ ميكرو متر، والمعتاد بشكل أكبر بين ٥٠ و ٥٠٠ ميكرو متر. حينئذ يمكن توزيع خليط المسحوق، بحس الرغبة، في صورة كبسولات جيلاتين صلبة hard gelatine capsules ، تحتوي كل منها على الجرعة المرغوب فيها من المكون الفعال.

بشكل بديل، يمكن تحضير تركيبة صيدلانية قابلة للاستنشاق بمعالجة مسحوق مقسم إلى أقسام

دقيقة (على سبيل المثال مكون من جسيمات مكون فعال مقسمة إلى أقسام دقيقة ومادة حاملة carrier مقسمة إلى أقسام دقيقة) في صورة كريات تنقسم أثناء إجراء الاستنشاق. تتم تعبئة هذا المسحوق المحوَّل إلى كريات في خزان العقار بجهاز استنشاق متعدد الجرعات، على سبيل المثال، المعروفة باسم Turbuhaler® وفيها تقوم وحدة تكوين جرعات بمعايرة الجرعة المرغوب فيها والتي يقوم المريض بعد ذلك باستنشاقها.

وبالتالي، يوفر الاختراع الحالي كذلك جهاز استنشاق مسحوق جاف، خصوصاً جهاز استنشاق مسحوق جاف بجرعة متعددة الوحدات، محتوٍ على التركيبة الصيدلانية القابلة للاستنشاق والواردة في الاختراع.

في نموذج آخر، يتم إعطاء ملح من المركب (١) بواسطة جهاز استنشاق جرعة معايرة (MDI)، خصوصاً جهاز استنشاق جرعة معايرة مضغوطة (pMDI). تحتوي pMDI على المكون الفعال كمحلول أو معلق مناسب في وعاء مضغوط. يتم توصيل المكون الفعال بتشغيل صمام على جهاز pMDI. يمكن أن يتم التشغيل يدوياً أو بالتنفس. في pMDIs المشغلة يدوياً يتم تشغيل الجهاز بواسطة المستخدم مع الاستنشاق، على سبيل المثال بالضغط على آلية إطلاق مناسبة في جهاز pMDI.

ويتم تشغيل pMDIs المشغلة بالتنفس حين يستنشق المريض من خلال فم pMDI. يمكن أن يكون هذا مفيداً حيث يتوافق تشغيل الجهاز زمنياً مع استنشاق المريض ويمكن أن يؤدي إلى جرعات أكثر ثباتاً من المكون الفعال. أحد أمثلة جهاز Pmdi هو Rapihaler® (AstraZeneca).

يمكن تحضير تركيبة صيدلانية قابلة للاستنشاق للاستخدام في pMDI بإذابة أو تشتيت ملح المركب (١) في مادة دافعة مناسبة مع إضافة سواغات excipients إضافية مثل المذيبات solvents (على سبيل المثال ethanol)، المواد الخافضة للتوتر السطحي surfactants ، المزلّقات

lubricants ، المواد الحافظة preservatives أو العوامل المثبّتة stabilising أو بدونها. تضم المواد الدافعة المناسبة المواد الدافعة الهيدروكربونية hydrocarbon ، من chlorofluorocarbon و hydrofluoroalkane (على سبيل المثال heptafluoroalkane)، أو خلائط من أي من هذه المواد الدافعة. المواد الدافعة المفضلة هي P134a و P227، ويمكن استخدام كل منها وحده أو في توليفة مع مواد دافعة أخرى و/أو مادة خافضة للتوتر السطحي و/ أو سواغات excipients أخرى.

في حالة استخدام ملح المركب (١) كمعلق، يوجد الملح بشكل مناسب في صورة مقسمة إلى أقسام دقيقة (بمتوسط قطر على أساس الكتلة يكون عموماً أقل من أو يساوي ١٠ ميكرو متر، ويفضل أقل من أو يساوي ٥ ميكرو متر).

في نموذج آخر، يتم إعطاء ملح المركب (١) بواسطة جهاز استنشاق معاير الجرعات مع فاصل. تعتبر الفواصل المناسبة معروفة جيداً وتضم Nebuchamber® (AstraZeneca) أو Volumatic® (GSK). في نموذج آخر، يتم إعطاء ملح المركب (١) بواسطة جهاز ترذيذ. وتعتبر أجهزة الترذيذ المناسبة معروفة جيداً.

ويمكن تحضير تركيبة صيدلانية قابلة للاستنشاق للاستخدام في جهاز ترذيذ بتشتيت أو يفضل إذابة ملح المركب (١) في وسط مائي مناسب. قد تضم التركيبة كذلك على سبيل المثال عاملاً مناسباً لتعديل الرقم الهيدروجيني pH و/ أو التوتر، والمواد الخافضة للتوتر السطحي والمواد الحافظة. يضم أحد الأمثلة على تركيبة مناسبة تركيبة تشتمل على ملح من المركب (١)، محلول منظم من السيترات ومحلول ملحي.

في نموذج آخر، يتم إعطاء ملح المركب (١) عن طريق الأنف nasal كرشاش من جهاز توصيل أنفي مناسب، على سبيل المثال مضخة رشاش أو DI مهيأة للتوصيل الأنفي . بشكل بديل، يمكن إعطاء الملح بطريق الأنف nasal كمسحوق باستخدام جهاز DPI مناسب مثل Rhinocort®

.(AstraZeneca) Turbuhaler®

ويمكن تحضير تركيبة صيدلانية قابلة للاستنشاق لطريق الأنف nasal للاستخدام في مضخة رشاش أو جهاز توصيل أنفي MDI بتشتيت، أو يفضل إذابة، ملح المركب (١) في سط مائي مناسب مماثل لتلك الأوساط الموضحة أعلاه للاستنشاق من خلال جهاز MDI. تكون تركيبات المساحيق الجافة المناسبة للتوصيل الأنفي على النحو الموضح فيما سبق فيما يتعلق بالتوصيل باستخدام DPI. ومع ذلك، حين يكون من المرغوب فيه تقييد تغلغل المركب في الرئة والاحتفاظ بالمركب في التجويف الأنفي ، قد يكون من الضروري استخدام المركب بأحجام جسيمات أكبر، على سبيل المثال بمتوسط قطر جسيمي أكبر من حوالي ١٠ ميكرو متر، على سبيل المثال بين ١٠ ميكر متر و ٥٠ ميكرو متر.

وبالتالي، يوفر الاختراع الحالي كذلك جهاز استنشاق مناسب للإعطاء عن طريق الأنف nasal (على سبيل المثال جهاز استنشاق مساحيق جافة، خصوصاً جهاز استنشاق مساحيق جافة بجرعة متعددة الوحدات، أو جهاز استنشاق pMDI) يحتوي على تركيبة صيدلانية قابلة للاستنشاق وفقاً للاختراع.

كذلك يمكن إعطاء الأملاح الواردة في الاختراع مع المركبات الأخرى المستخدمة لعلاج الحالات المذكورة أعلاه. تضم أمثلة هذه المركبات الإضافية تلك الموضحة في طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٦٧٠٨١/٢٠٠٩.

ينبغي كذلك إدراك أن الإشارات إلى "ملح من المركب (١)" فيما يتعلق بالاستخدامات، طرق العلاج، التركيبات الصيدلانية والإعطاء تغطي أياً من الأملاح الموضحة في الطلب الحالي، على سبيل المثال ملح :

benzoic acid, trans-cinnamic acid, methanesulphonic acid, disaccharin, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, di-1-hydroxy-2-naphthoic acid, 2,5-dichlorobenzenesulphonic acid, di-2,5-dichlorobenzenesulphonic acid, 1,5-naphthalenedisulphonic acid, citric acid, phosphoric acid, diphosphoric acid, fumaric acid, difumaric acid, L-tartaric acid, succinic acid, disuccinic acid

من :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

كذلك يتعلق الاختراع بتوليفة علاجية يتم فيها إعطاء الملح الوارد في الاختراع، أو تركيبة صيدلانية مشتملة على الملح الوارد في الاختراع، بشكل متزامن أو تتابعياً أو كتحضير مدمج مع عامل أو عوامل علاجية أخرى، لعلاج واحدة أو أكثر من الحالات المبينة.

<u>شرح مختصر للرسومات</u>

شكل ١ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح mono-benzoic acid من المركب (١).

شكل ٢ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح mono trans-cinnamic acid من المركب (١).

شكل ٣ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح mono-methanesulphonic acid من المركب (١).

شكل ٤ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح disaccharin من المركب (١) (الصورة A).

شكل ٥ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح disaccharin من المركب (١) (الصورة B).

شكل ٦ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح di-(1-hydroxy-2-naphthoic acid) من المركب (١).

شكل ٧ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح : mono-(2,5-dichlorobenzenesulphonic acid من المركب (١).

شكل ٨ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح di-(2,5-dichlorobenzenesulphonic acid) من المركب (١).

شكل ٩ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح mono-1,5-naphthalenedisulphonic acid من المركب (١) (الصورة A).

شكل ١٠ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح mono-1,5-naphthalenedisulphonic acid من المركب (١) (الصورة B).

شكل ١١ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح mono-citric acid من المركب (١) (الصورة A).

شكل ١٢ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح mono-citric acid من المركب (١) (الصورة B).

شكل ١٣ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح mono-phosphoric acid من المركب (١).

شكل ١٤ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح diphosphoric acid من المركب (١).

شكل ١٥ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح mono-fumaric acid من المركب (١).

شكل ١٦ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح mono-L-tartaric من المركب (١).

شكل ١٧ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح mono-succinic acid من المركب (١).

شكل ١٨ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح disuccinic acid من المركب (١).

شكل ١٩ يظهر نمط حيود أشعة X في المسحوق لملح difumarate من المركب (١).

شكل ٢٠ يظهر منحنى قياس حراري بالمسح التفاضلي (DSC) للصورة A من ملح disaccharin من المركب (١). المحور x يظهر درجة الحرارة (م) والمحور y يظهر تدفق الحرارة (وات/ جم).

شكل ٢١ يظهر منحنى قياس حراري بالمسح التفاضلي differential scanning calorimetry (DSC) للصورة B من ملح disaccharin من المركب (١). المحور x يظهر درجة الحرارة (م) والمحور y يظهر تدفق الحرارة (وات/ جم).

شكل ٢٢ يظهر المنحنى المتماثل حرارياً لامتصاص البخار الديناميكي dynamic vapour sorption (DVS) لملح difumaric acid من المركب (١). المحور x يظهر الرطوبة النسبية (RH ٪) والمحور y يظهر التغير في كتلة العينة.

شكل ٢٣ يظهر المنحنى المتماثل حرارياً لامتصاص البخار الديناميكي (DVS) لملح mono-fumaric acid من المركب (١). المحور x يظهر الرطوبة النسبية (RH٪) والمحور y يظهر التغير في كتلة العينة.

شكل ٢٤ يظهر ثبات تخزين أملاح mono-succinic (دفعتين مختلفتين، مثلثات صلبة)، mono-

trans-cinnamic acid (دوائر صلبة)، mono-succinic acid (معينات صلبة)، mono-benzoic acid (معينات مفتوحة)، difumaric acid (دوائر مفتوحة)، dixinafoic acid (مثلثات مفتوحة) و disaccharin (أشكال متصالبة) من المركب (١) في حالة التخزين عند ٤٠°م وبنسبة ٧٥ ٪ من الرطوبة النسبية. المحور x يظهر الزمن (بالأسابيع) والمحور y يظهر النسبة المئوية (وزن/ وزن) من منتج انحلال الحمض الذي له الصيغة (A) (الموضح في مثال ٢٢).

شكل ٢٥ يظهر ثبات تخزين توليفات أملاح lactose monohydrate مع mono-succinic (مثلثات صلبة)، mono-benzoic acid (معينات مفتوحة)، difumaric acid (دوائر مفتوحة) و disaccharin (أشكال متصالبة) من المركب (١) في حالة التخزين عند ٤٠°م وبنسبة ٧٥ ٪ من الرطوبة النسبية. المحور x يظهر الزمن (بالأسابيع) والمحور y يظهر النسبة المئوية (وزن/ وزن) لناتج انحلال الحمض الذي له الصيغة (A) (والموضح في مثال ٢٢).

الوصف التفصيلي

الأمثلة

يتم الآن توضيح الاختراع الحالي بشكل اكبر بالإشارة إلى الأمثلة التوضيحية التالية وفيها، ما لم يتم تحديد خلاف ذلك :

(١) يتم إعطاء درجات الحرارة بدرجات السلزيوس (°م)؛ وتمت العمليات عند درجة حرارة الغرفة أو درجة حرارة البيئة المحيطة، أي، عند درجة حرارة تتراوح بين ١٨و٢٥°م.

(٢) بشكل عام، كانت التفاعلات متبوعة بـ HPLC ويتم إعطاء أزمنة التفاعل للتوضيح فقط.

(٣) يتم إعطاء النواتج للتوضيح فقط وليست بالضرورة هي النتائج التي يمكن الحصول عليها

بالتطوير المثابر للعمليات؛ تم تكرار عمليات التحضير عند الحاجة إلى مزيد من المادة.

(٤) للرموز الكيميائية معانيها المعتادة؛ ويتم استخدام وحدات ورموز SI.

(٥) يتم إعطاء نسب المذيبات بالحجم : بالحجم (حجم/ حجم).

(٦) ما لم يتم تحديد خلاف ذلك، المواد البادئة متوفرة تجارياً.

٥ الطرق العامة

NMR

تم تسجيل أطياف ^{1}H NMR عند ٢٩٨كيلو باستخدام أداة Varian Unity Inova ٤٠٠ ميجاهيرتز (برنامج : VNMR 6.1C و VNMRJ 1.1D؛ مسبار:Nalorac 5mm DG400-5AT) أو Varian Mercury-VX ٣٠٠ ميجا هيرتز (برنامج :VNMR 6.1C؛ المسبار : Varian 5mm AutoSW PFG). تم استخدام القمم المركزية من acetone-d_6 or dimethylsulphoxide (DMSO)-d_6كمراجع داخلية.

القياس الحراري بالمسح التفاضلي (DSC)

باستخدام الطرق العيارية (على سبيل المثال تلك الموضحة في Höhne, G. W. H. et al (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin) تم فحص الاستجابة المتعلقة بالقياس الحراري لعينة اختبار بالنسبة لزيادة درجة الحرارة باستخدام TA Instruments Q2000 Differential Scanning Calorimeter (DSC). تم إجراء القياسات بين صفر و ٢٥٠°م بزيادة ١٠°م في الدقيقة. تم وضع حوالي ٠,٥ إلى ٥ مجم من عينة الاختبار في أوعية من aluminium لها أغطية (بلا انثناء) تحت تدفق من غاز nitrogen (٥٠ مل/ دقيقة).

على النحو الموضح فيما سبق من الطلب الحالي، من المعروف جيداً أن درجات حرارة بدء و وقمم DSC يمكن أن تختلف وفقاً لنقاء العينة ومتغيرات الأدوات المستخدمة، خصوصاً معدل فحص درجات الحرارة. ويمكن لمن يتمتع بالمهارة في المجال استخدام التحويل إلى القيم المثلى/ المعايرة على النحو المعتاد لتهيئة متغيرات الأدوات لمقياس حراري بالمسح التفاضلي حتى يمكن الحصول على بيانات قريبة من البيانات المستخدمة في الطلب الحالي.

الاختصارات

تم استخدام الاختصارات التالية.

Aq:	مائي
EDCI:	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide
EtOAc:	ethyl acetate
HOBT:	hydroxybenzotriazole
MeCN:	acetonitrile
^{i}PrOAc:	isopropyl acetate
RPHPLC:	كروماتوجراف السائل liquid chromatography عالي الأداء عكسي الطور
THF:	tetrahydrofuran

تحضير مركب إضافة (ملح)

تكوين مركب إضافة (ملح) من :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

ما لم يتم تحديد خلاف ذلك يتم تحضير مواد الإضافة (الأملاح) الموضحة في الأمثلة أدناه كما يلي:

تمت إضافة مكافيء ١ أو ٢ مولار من حمض مناظر كمادة صلبة أو مذاباً في acetonitrile (٢ مل) benzoic acid (مادة صلبة)، trans cinnamic acid (مادة صلبة)، methanesulphonic acid ٨٥٪ 1,5-naphthalenedisulphonic acid ، citric acid ، 2,5-dichlorobenzenesulphonic acid phosphoric acid ، succinic acid (مادة صلبة)، fumaric acid (مادة صلبة)، L-tartaric acid saccharin (مادة صلبة) أو 2-hydroxy-1-naphthoic acid (مادة صلبة)) إلى أجزاء من محلول

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

(٢٠ مجم) في acetonitrile (٢ مل). تمت إزالة المذيب من الخلائط الناتجة بالتبخير في الهواء المفتوح. بعد ذلك تمت إضافة مذيب :

either acetonitrile, tetrahydrofuran, ethyl acetate, dimethoxyethylether, methyl tert-butyl ether , 1,4-dioxane or diethyl ether

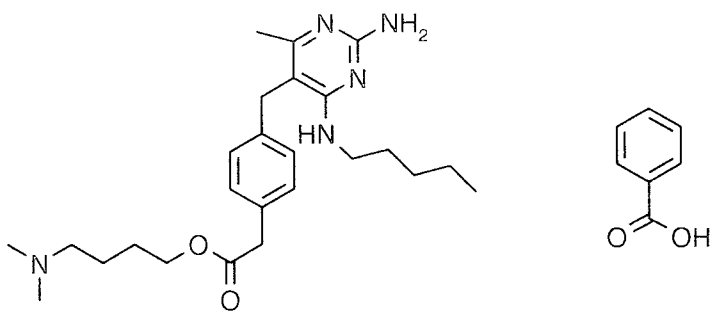
٢ مل لكل إلى هذه المواد المتبقية وتم تحويل الخلائط لإلى ملائط لمدة ٧ أيام لتكوين مركب إضافةs المناظرة. تم ترشيح المواد الصلبة بالطرد المركزي وتم تجفيفها تحت التفريغ.

مثال ١

ملح :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من benzoic acid .



تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام acetonitrile . تم التأكد من الكميات المتكافئة، للمركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١ : ١ بواسطة NMR.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.96 - 7.91 (2H, m), 7.59 - 7.54 (1H, m), 7.49 - 7.43 (2H, m), 7.14 (2H, d), 7.05 (2H, d), 6.36 (1H, t), 6.10 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.72 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.29 - 3.22 (2H, m), 2.19 (2H, t), 2.09 (6H, s), 2.04 (3H, s), 1.59 - 1.49 (2H, m), 1.48 - 1.34 (4H, m), 1.28 - 1.09 (4H, m), 0.82 (3H, t)

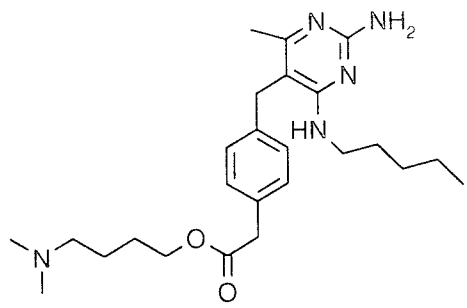
مثال ٢

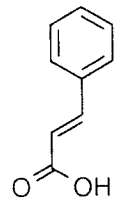
ملح :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-

yl)methyl)phenyl)acetate

من trans-cinnamic acid





تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام diethyl ether . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١:١ بواسطة NMR.

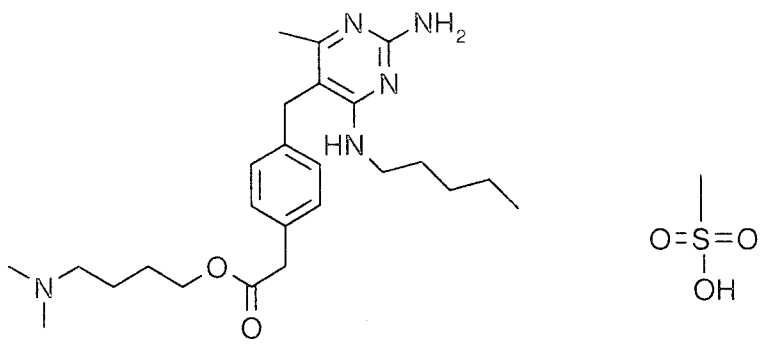
^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.61 - 1.32 (m, 6H), 1.30 - 1.10 (m, 4H), 0.82 (t, 3H)

مثال ٣

ملح :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من methanesulphonic acid



تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام diethyl ether . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١:١ بواسطة NMR.

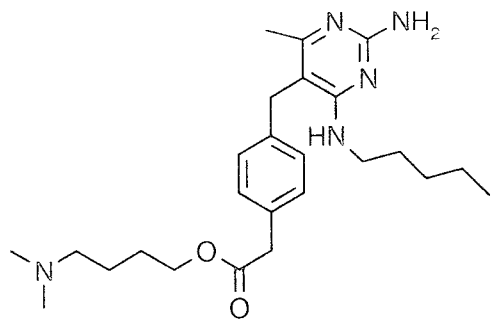
^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.16 (2H, d), 7.07 (2H, d), 6.52 (2H, s), 4.02 (2H, t), 3.76 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.34 - 3.27 (2H, m), 2.69 - 2.60 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.09 (3H, s), 1.61 - 1.40 (6H, m), 1.27 - 1.06 (4H, m), 0.81 (3H, t)

مثال ٤

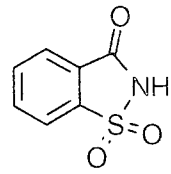
ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate disaccharin

(الصورة A)



2.



تمت إضافة HATU (٠,٣٣٣جم) إلى محلول مقلَّب من :

2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetic acid (٠,٣ جم)، 4-(dimethylamino)butan-1-ol (٠,٣٠٨ جم) وقاعدة Hunig (٠,٤٥ مل) في DMF (٦ مل) في درجة حرارة الغرفة تحت جو من nitrogen . تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات ثم تمت التنقية بواسطة عمود RPHPLC على XBridge C8 (٣٠×١٠٠ مم) مع التصفية التتابعية باستخدام ٠,٢٪ NH_3 مائي وacetonitrile . تمت إذابة الصمغ الناتج (٢٢٥ مجم) في MeCN (٥ مل) ثم تمت إضافة saccharin(١٨٦ مجم) وتم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض لترك رغوة (٤١١ مجم). أدى التحويل إلى ملاط (١٦ مجم) في ethyl acetate (٠,٥ مل) مع التقليب لمدة ٧ أيام إلى الحصول على المركب الوارد في العنوان (الصورة A من ملح disaccharin من المركب (١))، والذي تم عزله بالترشيح.

تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١: ٢ بواسطة NMR.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.92 (t, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 8H), 7.40 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 4H), 1.47 (quintet , 2H), 1.28 - 1.05 (m, 4H), 0.81 (t, 3H)

مثال ٤ أ

تحضير بديل لملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate disaccharin

(الصورة A)

تم تسخين معلق من :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

(١,٠ جم) في EtOAc (١٠ مل) ليصير محلولاً ثم تم تبريده إلى ٢٠° م. تمت إضافة saccharin (٠,٩ جم) إلى المحلول وتم تقليب الخليط عند درجة الحرارة لمدة ٣ ساعات. بعد التقليب لمدة ٦ أيام، تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح وتم تجفيفه للحصول على الصورة A من ملح disaccharin من المركب (١)، ١,٧٨ جم.

مثال ٤ ب

تحضير بديل لملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate disaccharin

(الصورة A)

تم دمج :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

(٠,٥٠ جم، ١,١٣ ملي مول) و saccharin (٠,٤١ جم، ٢,٢٦ ملي مول) وتمت إضافة MeCN (٢٥ مل). تمت معالجة المعلق بموجات فوق صوتية حتى تم الحصول على محلول رائق. تم تبخير المذيب للحصول على ملح disaccharin كزيت. تمت إضافة EtOAc (١٧ مل) إلى الزيت.

لم تذب المادة المتبقية الزيتية بشكل تام في درجة حرارة الغرفة. تمت معالجة الخليط بموجات فوق صوتية وتكون معلق أبيض مع ملاحظة مادة شبيهة بالصمغ على جدار القارورة.

تم تقليب الخليط لمدة يومين وتم تجميع البلورات crystals الناتجة بالترشيح وتم ترشيحها تحت ضغط مخفض للحصول على الصورة A من ملح disaccharin من المركب (١) (٧٥٧ مجم، بناتج ٨٣ ٪).

مثال ٤ ج

تحضير بديل لملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate disaccharin

(الصورة A)

Methyl 2-(4-(cyanomethyl)benzyl)-3-oxobutanoate (١)

تم تسخين خليط من methyl 3-hydroxy-2-methylenebutanoate (٧٠,٠ جم)،

2-(4-bromophenyl)acetonitrile (١٢٦,٥ جم)، $PdCl_2[P(o\text{-}tol)_3]_2$ (٤,٢ جم) و triethylamine (١٠٨,٩ جم) في acetonitrile (٢٨٠ مل) تحت nitrogen عند ٧٠° م لمدة ٦ ساعات. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، ثم تم تخفيفه toluene (٨٤٠ مل) والماء (٨٤٠ مل) وتم تقليبه لمدة ١٠ دقائق. تم فصل الطبقة العضوية، وتم غسلها بالماء (٨٤٠ مل) وتم تركيزها تحت ضغط مخفض للحصول على المركب الوارد في العنوان الفرعي كزيت أحمر، ١٥٨,٧ جم. تم استخدام هذا المنتج في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

LC-MS m/z 244 APCI –

2-(4-((2-Amino-4-hydroxy-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetonitrile (٢)

تم تسخين خليط مقلّب من المنتج الخام من خطوة (١) و guanidine carbonate (١٢٨,١جم) في methanol (٩١٥ مل) تحت الارتجاع لمدة ٥ ساعات. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، وتم تخفيفه بالماء (٩٢٣ مل) وتمت معادلته بـ acetic acid . بعد ذلك تم تبريد الخليط إلى ١٠° م وتم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وتم غسيله بـ methanol (٥٠١ مل) وتم تجفيفه تحت ضغط مخفض للحصول على المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة، ٨٢,٤ جم؛

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 10.91 (brs, 1H), 7.20–7.17 (m, 4H), 6.38 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), .3.63 (s, 2H), 2.00 (s, 3H)

LC-MS m/z 255 APCI +

: (٣)

2-(4-((2-Amino-4-((2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl)oxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)phenyl) acetonitrile

تمت إضافة N,N,N',N'-TETRAMETHYL-1,3-PROPANEDIAMINE (٥٦,٧ جم) بالتنقيط إلى معلق من منتج الخطوة (٢) (٨٥,٠ جم) 2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl chloride (٨٧,٨ جم) في THF (٤٥٢,٩ جم)، وتم تسخين الخليط عند ٤٥° م لمدة ٧ ساعات. تمت إضافة ٢,٥ ٪ HClفي الماء (١٢٩١ جم) إلى الخليط، وتم تقليب الخليط عند ٥° م لمدة ٣٠ دقيقة. تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وتم غسيله بـ acetonitrile (٢ × ٦٨,٠ جم)، وتم تجفيفه للحصول على المركب الخام الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة. تم تسخين معلق مقلَّب من المادة الصلبة فب acetonitrile (٦٥٤,٥ جم) عند ٧٠° م لمدة ٣٠ دقيقة، ثم تم التبريد إلى ٥° م وتم التقليب عند ٥° م لمدة ٣٠ دقيقة. تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وتم غسيله بـ acetonitrile (٢ × ٦٨,٠ جم) وتم تجفيفه للحصول على للحصول على المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة، ١١٣,١ جم؛

^{1}H NMR CDCl3: δ 7.24 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), .3.71 (s, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.27(s, 3H)

LC-MS m/z 373 multimode +

: (٤)

2-(4-((2-Amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)-acetonitrile

تمت إضافة trifluoroacetic acid (٢٧,٤ جم) ببطء إلى معلق من منتج الخطوة (٣) (١٠٥,٠

جم) و n-pentylamine (٦٢,٩ جم) في butyl acetate (٨٧٧,٨ جم) وتم تسخين الخليط عند ١٢٠ م لمدة ساعتين. تم تبريد الخليط إلى ٢٠ م وتمت إضافة ٤ ٪ NaOH مائي (٩٩٧,٥ جم) إلى الخليط. تم فصل الطبقة العضوية، وتم غسيلها بالماء (٩٩٧,٥ جم) و ١٠ ٪ NH_4Cl مائي (٩٩٧,٥ جم) على الترتيب وتم تبخير المذيب تحت ضغط مخفض للحصول على مادة صلبة. تمت إذابة المادة الصلبة في acetonitrile (٢٢١,١ جم) عند ٥٠ م وتم تبريد المحلول إلى ٤٢ م، وتمت بدء بلورته وتقليبه عند درجة الحرارة هذه لمدة ساعة. بعد تبريد الخليط إلى ٥ م وتم تقليبه عند ٥ م لمدة ساعة، تم تجميع الراسب بالترشيح، وتم غسيله بـ acetonitrile (٢ × ٣١,٥ جم) وتم تجفيفه تحت ضغط مخفض للحصول على المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة، ٥٢,٠ جم؛

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.23 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.17 (t, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.27–3.22 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.47–1.40 (m, 2H), 1.28–1.19 (m, .2H), 1.17–1.09 (m, 2H), 0.82 (t, 3H)

LC-MS m/z 324 multimode +

2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetic acid (٥)

تم تسخين خليط الناتج من خطوة (٤) (٥١,٧ جم) و KOH ٥ مولار (٥١٧ جم) في ethanol (٢٠٤ جم) عند ٨٠ م لمدة ٤ ساعات. بعد تبخير المذيب تحت ضغط مخفض، وتم تخفيف المادة المتبقية بالماء (٢٥٩ مل) وتم غسيلها باستخدام t-butyl methyl ether (٣٩٠ جم) عند ٢٥ م. تم تبريد المحلول إلى ٥ م وتم تعديل الرقم الهيدروجيني pH للمحلول إلى الرقم الهيدروجيني pH ٥ باستخدام HCl مركز. تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وتم غسيله بمحلول من الماء (٢٠٠ مل)

وMeCN (٢٠٠ جم) وتم تجفيفه للحصول على المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة، ٥٧,٠ جم؛ محتوياً على ٤,٥٪ بالوزن ماء؛

^{1}H NMR DMSO-d_6: 7.12 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.32 (t, 1H), 5.94 (brs, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.27–3.23 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.48–1.41 (m, 2H), 1.27–1.21 (m, 2H), 1.18–1.13 (m, 2H), 0.82 (t, 3H) LC-MS m/z 343 multimode +

(٦) :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

تمت إضافة 4,4'-Dimethylaminobutanol (٦٦,٧ جم)، HOBt (٣٠,٨ جم) و EDCI.HCl (٤٣,٨ جم) إلى معلق من منتج الخطوة (٧) (٦٥,٠ جم) في DMF (٦١٩ جم) تحت nitrogen عند ٢٥°م. تم تقليب الخليط عند ٤٥°م لمدة ٤ ساعات وتحميضه باستخدام ٢HCl مولار (٦٥٠ جم). تم غسيل الخليط باستخدام $CHCl_3$ (٩٦٦ جم)، متبوعاً بواسطة ٢٨٪ NH_3 مائي (١٧٦ جم). تم استخلاص الخليط باستخدام EtOAc (٢ × ٥٨٦ جم) وتم غسيل الطبقة العضوية بالماء (٣ × ٩٧٥ جم). تم تركيز المحلول تحت ضغط مخفض للحصول على المركب الوارد في العنوان الفرعي كزيت بني، ٦٨,٢ جم؛

^{1}H NMR $CDCl_3$: 7.19 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.61 (brs, 2H), 4.29 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.29–3.25 (m, 2H), 2.26–2.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.69–1.61 (m, 2H), 1.52–1.46 (m, 2H), 1.42–1.35 (m, 2H), 1.27–1.18 (m, 2H), 1.12–1.03 (m, 2H), 0.82 (t, 3H)

LC-MS m/z 442 multimode +

(٧) ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate disaccharin

(الصورة A)

تمت إضافة saccharin (٤١,٥ جم) إلى محلول مقلَّب من منتج الخطوة (٦) (٥٠,٠ جم) في acetonitrile (١٥٠ مل). تم تسخين الخليط إلى ٤٠°م وتم تقليبه عند درجة الحرارة لمدة ١٠ دقائق. تم تخفيف الخليط باستخدام EtOAc (٥٠٠ مل)، وتم بدء البلورة crystallisation باستخدام بلورات crystals الصورة A وتم التقليب عند ٤٠°م لمدة ٥ ساعات. بعد ذلك تم تبريد الخليط إلى ٢٠°م وتم تقليبه عند درجة الحرارة لمدة ساعتين. تم تجميع المادة الصلبة الناتجة بالترشيح، وتم غسيلها باستخدام EtOAc (٢٠٠ مل) وتم تجفيفها تحت ضغط مخفض للحصول على عينة خام من المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة بيضاء، ٨١,٥ جم.

تمت إذابة المنتج الخام الذي تم الحصول عليه أعلاه (١,٠ جم) في acetonitrile (٢ مل)، وتم تسخينه إلى ٤٠°م، وتم تقليبه في درجة الحرارة لمدة ٢٠ دقيقة. تم ترشيح المحلول المسخن من خلال ورقة ترشيح (بشبكة ٠,١ ميكرو متر). تم تخفيف الرشيح باستخدام EtOAc (٧ مل)، وتم بدء البلورة crystallisation باستخدام بلورات crystals من الصورة A وتم تقليبه عند ٤٠°م لمدة ٣٠ دقيقة. بعد ذلك تم تبريد الخليط إلى ٣٥°م وتم تقليبه لمدة ٤ ساعات. بعد تبريد الخليط إلى ١٥°م وتقليبه عند درجة الحرارة لمدة ساعتين، تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وتم غسيله باستخدام EtOAc (٢ مل) وتم تجفيفه للحصول على المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة

بيضاء، ٠,٩ جم؛

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.95 (brt, 1H), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 6H), 7.19 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.38–3.33 (m, 2H), 3.07–3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.69–1.55 (m, 4H), 1.51–1.43 (m, 2H), 1.27–1.17 (m, 2H), 1.16–1.07 (m, 2H), 0.80 (t, 3H)

LC-MS m/z 442 multimode +

مثال ٥

ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate disaccharin

(الصورة B)

تم دمج :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

(٣٠٠ مجم، ٠,٦٨ ملي مول) و saccharin (٢٤٩ مجم، ١,٣٦ ملي مول) وتمت إضافة acetonitrile (١٥ مل). تمت معالجة المعلق بموجات فوق صوتية حتى تم الحصول على محلول

رائق. تم تبخير المذيب، وتمت إعادة إذابة المادة المتبقية في ethyl acetate (١٠ مل) وتم تقليبه لمدة ٣ أيام في درجة حرارة الغرفة للحصول على الصورة B من ملح disaccharin من المركب (١)؛

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.91 (1H, s), 7.69 - 7.54 (8H, m), 7.39 (2H, s), 7.18 (2H, d), 7.10 (2H, d), 4.04 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.39 - 3.33 (2H, m), 3.04 (2H, t), 2.75 (6H, s), 2.20 (3H, s), 1.71 - 1.54 (4H, m), 1.53 - 1.42 (2H, m), 1.28 - 1.17 (2H, m), 1.16 - 1.06 (2H, m), 0.81 (3H, t)

مثال ٥ أ

تحضير بديل لملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate disaccharin

(الصورة B)

تم دمج :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

(٤٠٠ مجم، ٠,٩١ ملي مول) مذاباً في ethyl acetate (١٠ مل) و saccharin (٣٣٢ مجم، ١,٨١

ملي مول) مذاباً ومعالجاً ب الموجات فوق الصوتية في ethyl acetate (٤٠ مل). تم تبخير المذيب، وتم تحويل المادة المتبقية إلى ملاط في ethyl acetate (١٠ مل) وتم التقليب لمدة ٣ أيام في درجة حرارة الغرفة للحصول على الصورة B من ملح disaccharin من المركب (١).

مثال ٥ ب

تحضير بديل لملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate disaccharin

(الصورة B)

تمت إذابة :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

(٥٢٣ مجم، ١,١٨ ملي مول) في ٨ مل من acetonitrile . تم دمج saccharin (٤٣٤ مجم، ٢,٣٧ ملي مول) مع ١٠ مل من acetonitrile في قارورة منفصلة (أدى هذا إلى تكون ملاط)، وتمت إضافته إلى خليط مركب (١)acetonitrile . تم تقليب الخليط حتى تم الحصول على محلول رائق في درجة حرارة الغرفة (١٠ دقائق). تم تبخير المذيب. تمت إضافة EtOAc (٢٥مل) إلى هذه المادة المتبقية الصمغية وتم بدء بلورة crystallisation الخليط باستخدام ٠,١ مجم من ملح disaccharin من المركب (١) من الصورة B. تم تقليب الخليط لمدة ٣ أيام في درجة حرارة الغرفة، وتم ترشيحه وتجفيفه (٦٤٣ مجم) للحصول على الصورة B من ملح disaccharin من المركب

.(١)

تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١: ٢ بواسطة

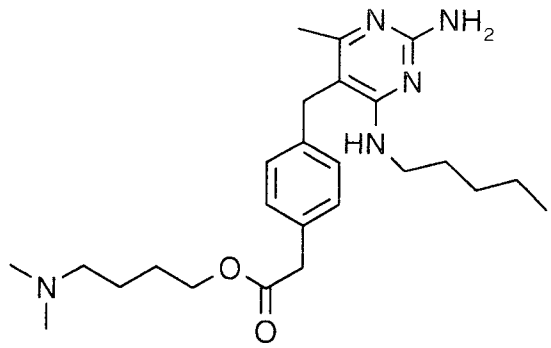
NMR 1H NMR (400 MHz, DMSO) d 7.93 (t, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 10H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.31 - 1.06 (m, 5H), 0.81 (t, 3H)

مثال ٦

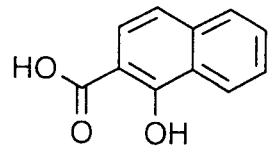
ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من di-1-hydroxy-2-naphthoic acid



2.



تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام ethyl acetate . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من

المركب (١) إلى الحمض، بنسبة ١: ٢ بواسطة NMR.

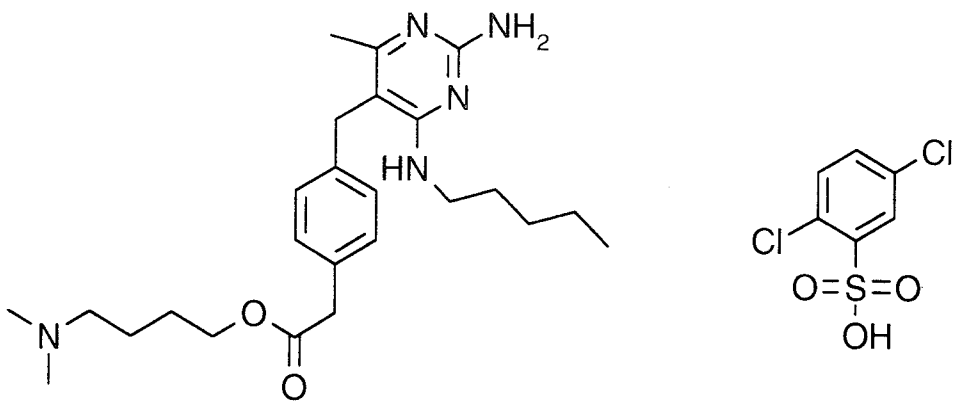
^{1}H NMR DMSO-d6: δ 8.20 (d, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 5H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 4H), 4.03 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 4H), 1.48 (quintet, 2H), 1.28 - 1.05 (m, 4H), 0.81 (t, 3H)

مثال ٧

ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من mono-(2,5-dichlorobenzenesulphonic acid)



تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام methyl tert-butyl ether . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١:١ بواسطة NMR.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.83 (2H, d), 7.44 - 7.37 (4H, m), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.38 - 3.33 (2H, m), 2.99 - 2.92 (2H, m), 2.69 (6H, s), 2.16 (3H, s), 1.67 - 1.55 (4H, m), 1.51 - 1.42 (2H, m), 1.27 - 1.18 (2H, m), 1.15 - 1.07 (2H, m), 0.81 (3H, t)

مثال ٨

ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

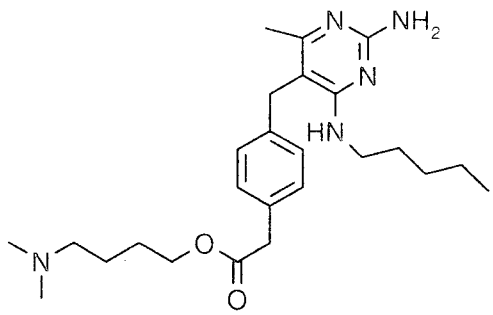
من di-(2,5-dichlorobenzenesulphonic acid)

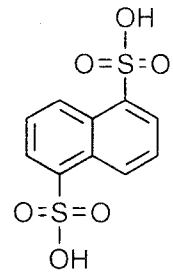
تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام ethyl acetate .

مثال ٩ : ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من 1,5-naphthalenedisulphonic acid (الصورة A)





تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام dimethoxyethane . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١:١ بواسطة NMR.

٥

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 8.86 (2H, d), 7.92 (2H, dd), 7.40 (2H, dd), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.40 - 3.33 (2H, m), 3.07 - 3.01 (2H, m), 2.75 (6H, s), 2.18 (3H, s), 1.69 - 1.53 (4H, m), 1.52 - 1.41 (2H, m), 1.28 - 1.17 (2H, m), 1.15 - 1.05 (2H, m), 0.81 (3H, t)

١٠ مثال ١٠

ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من 1,5-naphthalenedisulphonic acid (الصورة B)

١٥ تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام tetrahydrofuran . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١:١ بواسطة NMR.

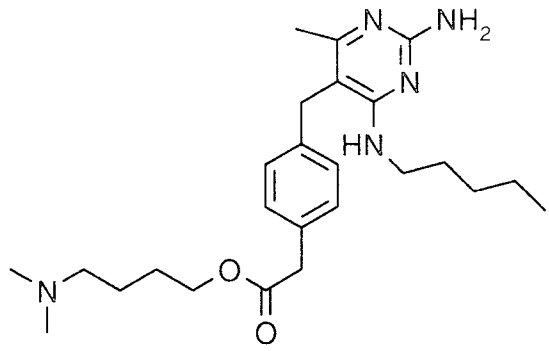
^{1}H NMR DMSO-d6: δ 11.87 (2H, s), 9.18 (1H, s), 8.87 (2H, d), 7.94 (2H, d), 7.41 (2H, dd), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.39 - 3.33 (2H, m), 3.03 (2H, t), 2.74 (6H, s), 2.17 (3H, s), 1.79 - 1.73 (2H, m), 1.67 - 1.53 (2H, m), 1.50 - 1.42 (2H, m), 1.27 - 1.17 (2H, m), 1.15 - 1.05 (2H, m), 0.80 (3H, t)

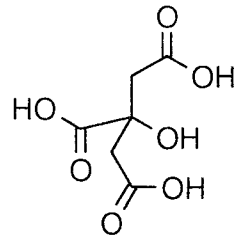
مثال ١١

ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من citric acid (الصورة A).





تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام acetonitrile . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١:١ بواسطة NMR.

^{1}H NMR MeOD: δ 7.13 (2H, d), 7.01 (2H, d), 4.01 (2H, t), 3.74 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.35 (2H, t), 2.87 (2H, t), 2.68 (2H, d), 2.61 (6H, s), 2.58 (2H, d), 2.14 (3H, s), 1.64 - 1.51 (4H, m), 1.47 - 1.38 (2H, m), 1.24 - 1.13 (2H, m), 1.11 - 0.99 (2H, m), 0.76 (3H, t)

مثال ١٢

ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من citric acid (الصورة B)

تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام tetrahydrofuran . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١:١ بواسطة NMR.

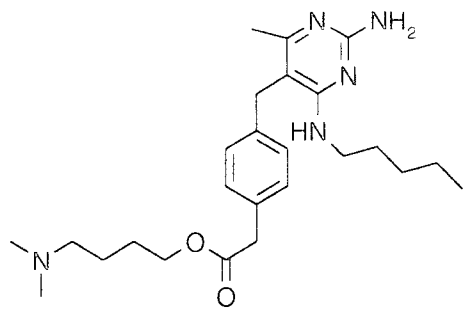
^{1}H NMR MeOD: δ 7.22 (2H, d), 7.10 (2H, d), 4.10 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.43 (2H, t), 2.98 (2H, t), 2.77 (2H, d), 2.72 (6H, s), 2.67 (2H, d), 2.24 (3H, s), 1.75 - 1.61 (4H, m), 1.55 - 1.46 (2H, m), 1.31 - 1.22 (2H, m), 1.19 - 1.09 (2H, m), 0.84 (3H, t)

مثال ١٣

ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من phosphoric acid



تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدامdichloromethane .

مثال ١٤

ملح :

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من diphosphoric acid .

تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام acetonitrile . تم التأكد من الكمية المتكافئة لـ لأيون الفوسفات المضاد stoichiometry of the phosphate counter ion (di-) بإضافة trimethylphosphate . تم الحصول على أطياف البروتونات والأطياف الفوسفورية Proton and phosphorus spectra تحت ظروف الاختبار وتمت مقارنة تكاملات المركب و trimethylphosphate بدقة لتحديد الكميات المتكافئة.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.16 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.92 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.75 (2H, s), 3.67 (18H, s), 3.60 (2H, s), 3.31 – 3.28 (2H, m), 2.42 – 2.39 (2H, t), 2.26 (6H, s), 2.08 (3H, s), 1.58 – 1.52 (2H, m), 1.49 – 1.41 (4H, m), 1.27 – 1.20 (2H, m), 1.17 – 1.11 (2H, m), 0.82 (3H, t)

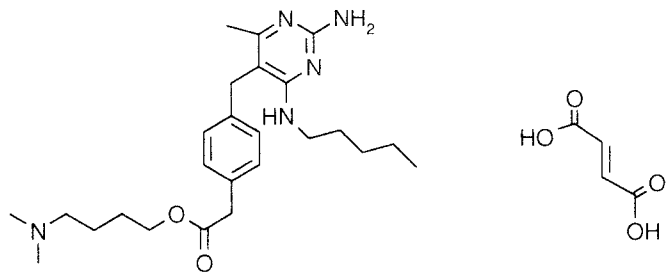
^{31}P NMR DMSO-d6: δ 1.90 ($(CH_3O)_3PO$), -0.29 ($OP(OH)_2O^-$)

مثال ١٥

ملح:

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من fumaric acid .



تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام acetonitrile . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١:١ بواسطة NMR.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.15 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.59 - 1.38 (m, 6H), 1.29 - 1.07 (m, 4H), 0.82 (t, 3H)

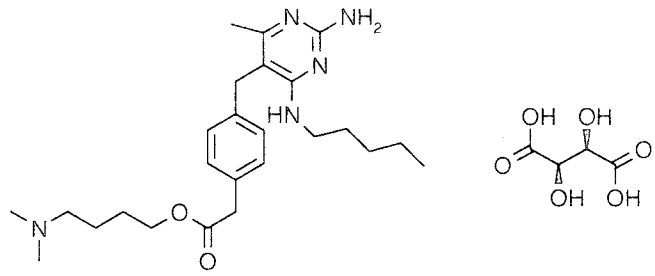
مثال ١٦

ملح:

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-

yl)methyl)phenyl)acetate

من L-tartaric acid



تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام acetonitrile . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١:١ بواسطة NMR.

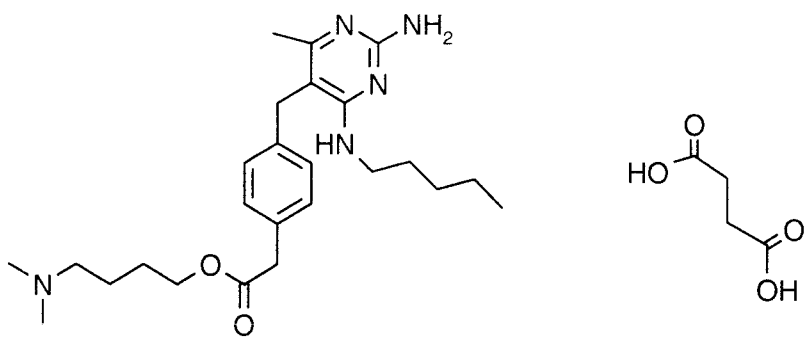
^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.15 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.78 (1H, s), 6.43 (2H, s), 4.02 (2H, t), 3.94 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.32 - 3.25 (2H, m), 2.57 - 2.45 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.07 (3H, s), 1.61 - 1.40 (6H, m), 1.31 - 1.09 (4H, m), 0.82 (3H, t)

مثال ١٧

ملح:

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من succinic acid .



تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام diethyl ether . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة تبلغ ١:١ بواسطة NMR.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.14 (2H, d), 7.05 (2H, d), 6.55 - 6.46 (1H, m), 6.12 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.73 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.31 - 3.23 (2H, m), 2.35 (4H, s), 2.29 (2H, t), 2.18 (6H, s), 2.03 (3H, s), 1.63 - 1.50 (2H, m), 1.50 - 1.37 (4H, m), 1.31 - 1.07 (4H, m), 0.82 (3H, t)

مثال ١٨

ملح:

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من disuccinic acid .

تضمن التحضير التحويل إلى ملاط باستخدام methyl tert-butyl ether . تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة ١: ٢ بواسطة NMR.

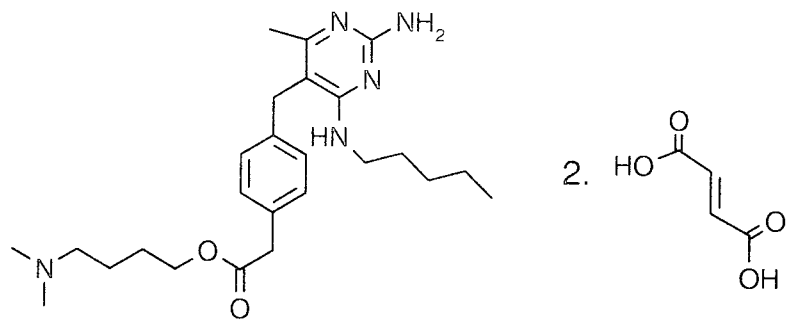
^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.15 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.56 - 6.51 (1H, m), 6.12 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.73 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.31 - 3.24 (2H, m), 2.40 - 2.31 (10H, m), 2.22 (6H, s), 2.04 (3H, s), 1.59 - 1.51 (2H, m), 1.49 - 1.39 (4H, m), 1.28 - 1.10 (4H, m), 0.82 (3H, t)

مثال ١٩

ملح:

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من difumaric acid



تمت إضافة fumaric acid (١٠٥ مجم، ٢ مكافيء مولاري) مذاب بشكل مسبق في THF إلى:

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

(٢٠٠ مجم، ٠,٤٥ ملي مول) مذابة في acetonitrile (٤ مل). تم تركيز الخليط الناتج في وسط مفرغ إلى مادة صلبة وتمت إضافة diethyl ether (٢ مل) وتم التقليب لمدة ٧ أيام للحصول على ملح difumaric acid من المركب (١).

مثال ١٩ أ

تحضير بديل لملح:

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من difumaric acid .

تمت إضافة fumaric acid صلب (١٠٥ مجم، ٢ مكافيء مولاري) إلى:

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

(١٠٠ مجم، ٠,٢٣ ملي مول) مذابة في acetonitrile (٤ مل). تم تركيز الخليط الناتج في وسط مفرغ إلى مادة صلبة وتمت إضافة diethyl ether (٢ مل) والتقليب لمدة ٧ أيام للحصول على ملح difumaric acid من المركب (١).

تم التأكد من الكميات المتكافئة، من المركب (١) إلى الحمض، بنسبة ١: ٢ بواسطة NMR.

^{1}H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 7.64 (s, 2H), 7.31 - 7.12 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 6.54 (s, 4H), 4.02 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 1.61 - 1.37 (m, 6H), 1.30 - 1.07 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

مثال ١٩ ب

تحضير بديل لملح:

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من difumaric acid .

تمت إضافة fumaric acid (٥٢,٦ مجم) إلى محلول مقلَّب من :

4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

(١٠٠,٠ مجم) في ethanol (٠,٦ مل). تم تخفيف المحلول باستخدام ^{i}PrOAc (٠,٦ مل) وتم تقليبه عند ٢٥° م لمدة ٥ ساعات. تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وتم غسيله بمحلول مدمج باستخدام ^{i}PrOAc (٠,٦ مل) و ethanol (٠,٦ مل)، وتم تجفيفه تحت ضغط منخفض للحصول على المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء، ١٢٥,٦ مجم.

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8 Hz), 6.52 (s, 4H), 4.01 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.77 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.34–3.29 (m, 2H), 2.56–2.45 (m), 2.34 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.49–1.42 (m, 4H), 1.28–1.18 (m, 2H), 1.16–1.09 (m, 2H), 0.81 (t, 3H, J = 7 Hz)

LC-MS m/z 442 multimode +

مثال ١٩ ج

تحضير بديل لملح:

4-(Dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl)acetate

من difumaric acid

تمت إضافة fumaric acid (٣١,٦ جم) إلى محلول مقلَّب من الناتج من الخطوة (٦) في مثال ٤ ج (٦٠,٠ جم) في ethanol (٣٦٠ مل).

تم تسخين الخليط إلى ٣٠°م وتم تقليبه عند درجة الحرارة لمدة ٣٠ دقيقة. تم تخفيف المحلول باستخدام ^{i}PrOAc (١٨٠ مل)، وتم بدء بلورته باستخدام بلورات crystals من ملح difumaric acid وتم تقليبه عند ٣٠°م لمدة ٢,٥ ساعة. تم تخفيف الخليط باستخدام ^{i}PrOAc إضافي (١٨٠ مل)، وتم تبريده إلى ٢٠°م، وتم تقليبه عند درجة الحرارة لمدة ساعة واحدة. تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وتم غسيله باستخدام محلول من ^{i}PrOAc (١٢٠ مل) و ethanol (٩٠ مل)، وتم غسيله باستخدام ^{i}PrOAc (١٢٠ مل) وتم تجفيفه تحت ضغط مخفض للحصول على المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء، ٨١,٩ جم؛

^{1}H NMR DMSO-d6: δ 7.16 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.53 (s, 4H), 4.01 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.33–3.28 (m, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.49–1.42 (m, 4H), 1.28–1.18 (m, 2H), 1.17–1.12 (m, 2H), 0.81 (t, 3H). LC-MS m/z 442 multimode +

مثال ٢٠

تحليلات حيود أشعة X في المسحوق

الإجراءات العامة

يمكن أن تتم تحليلات حيود أشعة X في المسحوق (XRPD) على عينات محضرة وفقاً للطرق العيارية انظر على سبيل المثال :

Giacovazzo et al., eds., Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press (1992); Jenkins & Snyder, eds., Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John

Wiley & Sons, New York (1996); Bunn, ed., Chemical Crystallography, Clarendon Press, London (1948); and Klug & Alexander eds., X-ray Diffraction Procedures, John Wiley & Sons, New York (1974)

تم الحصول على أنماط حيود أشعة X في المسحوق للأملاح الموضحة في الأمثلة ١ إلى ١٩ أعلاه (في صورة غير مائية) على النحو المبين أدناه :

تم استخدام مقياس حيود أشعة X في المسحوق Bragg-Brentano من خلال التركيز المتوازي باستخدام أشعة CuKα أحادية اللون (٤٥ كيلو فولت و ٤٠ ملي أمبير) في عمليات التحليل. اشتملت العناصر البصرية الرئيسية على فتحات soller وفتحة انفراج تلقائية. تم تحضير عينات مسطحة على ألواح ذات خلفية صفرية تم تدويرها أثناء القياسات.

واشتملت العناصر البصرية الثانوية على فتحات soller، فتحة تلقائية مضادة للتشتت، وفتحة استقبال وجهاز منتج للأشعة أحادية اللون.

تم اكتشاف الإشارة التي تعرضت للحيود باستخدام مكشاف نسبي معبأ بالزينون. تم الحصول على أنماط الحيود بين ٢° ≤ 2Ø (٢ ثيتا) ≤ ٤٠ ° في نمط الفحص المتصل مع التعريض لمدة ١٠٠ ثانية لكل ٠,٠٢°.

تم تخزين البيانات المبدئية إليكترونياً. تم تقييم أنماط الحيود التكرارية الفعلية أو المقوَّمة.

تم استخدام مقياس حيود Panalytical X´pert MPD θ-θ في وضع الانعكاس للقياسات المذكورة

أعلاه. يمكن لمن يتمتع بالمهارة في المجال تهيئة متغيرات الأدوات لمقياس جيود أشعة X في المسحوق بحيث يمكن الحصول على بيانات جيود قريبة من البيانات المقدمة.

يتم توضيح النتائج التي تم الحصول عليها في أشكال ١ إلى ١٩. ويبين كل من الجداول I إلى XIX أدناه قائمة بقيم 2θ (٢ ثيتا) (بدقة : 2Ø °0.1 -/+)، مسافات d وقيم الشدة النسبية للقمم الموضحة في أنماط جيود أشعة X في الأشكال ١ إلى ١٩.

جدول I XRPD في مثال ١ (ملح benzoic acid)					
2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٦,٣	١٤,٠٦	٣٧	١٩,٨	٤,٤٨	١٧
٧,٢	١٢,٢٩	١٧	٢٠,٦	٤,٣٢	٥
٩,٣	٩,٥١	٣٢	٢١,١	٤,٢٢	٩
٩,٨	٩,٠٦	٤	٢١,٣	٤,١٨	١٠
١٢,٦	٧,٠٢	١٧	٢١,٧	٤,١٠	٥
١٣,٦	٦,٥٣	٧	٢٢,٢	٤,٠٠	١٨
١٣,٨	٦,٤١	٨	٢٣,٠	٣,٨٦	٤
١٥,١	٥,٨٥	١١	٢٣,٣	٣,٨٢	٥
١٥,٦	٥,٦٩	١٨	٢٣,٨	٣,٧٤	١٠٠

١٨	٣,٦٣	٢٤,٥	٢	٥,٥٧	١٥,٩
٣	٣,٥٤	٢٥,٢	٢٥	٤,٩٨	١٧,٨
٣	٣,٤٩	٢٥,٥	٣	٤,٨٦	١٨,٣
٣	٣,٢٧	٢٧,٣	٤	٤,٧٦	١٨,٦
٢	٣,٠٩	٢٨,٩	٧	٤,٥٥	١٩,٥
			٦	٤,٥٣	١٩,٦

جدول II XRPD لمثال ٢ (ملح ترانس-سيناميك)

الشدة النسبية (٪)	المسافة d (أنجستروم)	2Ø (°)	الشدة النسبية (٪)	المسافة d (أنجستروم)	2Ø (°)
٢	٤,٩٦	١٧,٩	١٠٠	٢٢,٥٥	٣,٩
٣	٤,٥٣	١٩,٦	١	١٤,٦٠	٦,١
٤	٤,٣٧	٢٠,٣	١	٩,٦٣	٩,٢
٣	٤,٣٢	٢٠,٦	١	٧,٩٢	١١,٢
١	٣,٩٠	٢٢,٨	١	٦,٥٢	١٣,٦
١	٣,٣٦	٢٦,٥	٢	٥,٦٦	١٥,٦

جدول III XRPD لمثال ٣ (ملح methanesulphonic acid)

الشدة النسبية (٪)	المسافة d (أنجستروم)	2Ø(°)	الشدة النسبية (٪)	المسافة d (أنجستروم)	2Ø(°)
٣١	٤,٢٥	٢٠,٩	١٠٠	١٥,٦٤	٥,٦
١٢	٤,١٥	٢١,٤	٣٥	١٠,٣٩	٨,٥
٣٤	٤,١٠	٢١,٧	١٥	٩,٩٧	٨,٩
٩	٤,٠٦	٢١,٩	٣١	٧,٨٦	١١,٣

١٢,٩	٦,٨٦	٨	٢٢,١	٤,٠٢	١١
١٣,٤	٦,٥٩	٦٨	٢٢,٤	٣,٩٧	٢٢
١٤,٢	٦,٢٣	٧	٢٢,٦	٣,٩٤	٢٣
١٤,٩	٥,٩٥	١٢	٢٢,٨	٣,٨٩	١٧
١٥,٨	٥,٦٢	٤٨	٢٣,٥	٣,٧٧	٦
١٦,٢	٥,٤٦	١٧	٢٤,٧	٣,٦٠	٦
١٧,٠	٥,٢٢	١٦	٢٤,٩	٣,٥٧	١٢
١٨,١	٤,٨٩	١٥	٢٥,٦	٣,٤٨	١٤
١٨,٦	٤,٧٧	٢١	٢٦,١	٣,٤٢	١٨
١٨,٩	٤,٦٩	٦	٢٧,٣	٣,٢٧	١١
١٩,٦	٤,٥٢	٢٤	٢٧,٩	٣,٢٠	٦
١٩,٩	٤,٤٥	٨	٢٨,٣	٣,١٥	٩
٢٠,٦	٤,٣١	٢٠			

جدول IV XRPD لمثال ٤ (ملح disaccharin – الصورة A)

2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٦,٩	١٢,٧٩	١٥	١٨,٧	٤,٧٤	٢٧
٩,٢	٩,٦٧	٣١	٢٠,٦	٤,٣٢	٥١
١٠,٣	٨,٦٤	١٤	٢٠,٨	٤,٢٨	٦٩
١٠,٨	٨,٢٠	٩١	٢١,١	٤,٢٠	١٤
١١,٤	٧,٧٨	١٦	٢١,٣	٤,١٨	١٣

١٢,٣	٧,٢٢	٤	٢١,٥	٤,١٤	٨
١٢,٨	٦,٩٥	٣٧	٢١,٦	٤,١١	١٦
١٣,٩	٦,٤٠	١٠٠	٢٢,٩	٣,٨٨	١٧
١٤,٦	٦,٠٨	٩	٢٣,٤	٣,٧٩	٤٨
١٤,٩	٥,٩٦	٢٣	٢٣,٦	٣,٧٦	٥٢
١٥,٢	٥,٨٧	٢٥	٢٤,٠	٣,٧١	٢٥
١٥,٤	٥,٧٥	١٦	٢٤,٤	٣,٦٥	٤٦
١٥,٩	٥,٥٦	٢١	٢٥,٨	٣,٤٦	١٢
١٦,٧	٥,٣٠	٣٢	٢٦,٤	٣,٣٧	٦
١٦,٩	٥,٢٤	٧	٢٦,٩	٣,٣٢	٨
١٧,٤	٥,٠٩	٢٨	٢٨,٠	٣,١٨	١٠
١٨,٠	٤,٩٤	٢٥	٢٩,٢	٣,٠٦	٤
١٨,١	٤,٩٠	٣٩	٢٩,٨	٢,٩٩	٧
١٨,٣	٤,٨٤	٤١			

2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٣,٥	٢٤,٩٦	٦٨	١٧,٣	٥,١٤	٢٨
٦,٢	١٤,١٣	٧	١٧,٥	٥,٠٦	٢٩
٧,٠	١٢,٧٠	٥٨	١٨,١	٤,٩٠	١٦
١٠,٤	٨,٤٨	١١	١٩,٨	٤,٤٩	٢٨
١٠,٨	٨,١٦	٨	٢٠,٨	٤,٢٦	٢٣
١٢,٠	٧,٣٨	٦٩	٢٣,١	٣,٨٥	٢٩
١٢,٥	٧,١٠	١٠٠	٢٤,٤	٣,٦٥	١٩
١٣,٩	٦,٣٧	٢٧	٢٥,٨	٣,٤٥	١٣

جدول IV XRPD لمثال ٤ (ملح – disaccharin الصورة A)					
2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٦,٩	١٢,٧٩	١٥	١٨,٧	٤,٧٤	٢٧
٩,٢	٩,٦٧	٣١	٢٠,٦	٤,٣٢	٥١
١٠,٣	٨,٦٤	١٤	٢٠,٨	٤,٢٨	٦٩
١٠,٨	٨,٢٠	٩١	٢١,١	٤,٢٠	١٤
١١,٤	٧,٧٨	١٦	٢١,٣	٤,١٨	١٣
١٢,٣	٧,٢٢	٤	٢١,٥	٤,١٤	٨
١٢,٨	٦,٩٥	٣٧	٢١,٦	٤,١١	١٦
١٣,٩	٦,٤٠	١٠٠	٢٢,٩	٣,٨٨	١٧
١٤,٦	٦,٠٨	٩	٢٣,٤	٣,٧٩	٤٨
١٤,٩	٥,٩٦	٢٣	٢٣,٦	٣,٧٦	٥٢
١٥,٢	٥,٨٧	٢٥	٢٤,٠	٣,٧١	٢٥
١٥,٤	٥,٧٥	١٦	٢٤,٤	٣,٦٥	٤٦
١٥,٩	٥,٥٦	٢١	٢٥,٨	٣,٤٦	١٢
١٦,٧	٥,٣٠	٣٢	٢٦,٤	٣,٣٧	٦
١٦,٩	٥,٢٤	٧	٢٦,٩	٣,٣٢	٨
١٧,٤	٥,٠٩	٢٨	٢٨,٠	٣,١٨	١٠
١٨,٠	٤,٩٤	٢٥	٢٩,٢	٣,٠٦	٤
١٨,١	٤,٩٠	٣٩	٢٩,٨	٢,٩٩	٧
١٨,٣	٤,٨٤	٤١			
١٦,٤	٥,٤٢	٤٧			

جدول VI XRPD لمثال ٦ (ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid)

2Ø (°)	مسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø (°)	مسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٨,٣	١٠,٦٥	١٠٠	١٧,٧	٥,٠٠	١٩
٩,٥	٩,٣٣	٣٥	١٨,١	٤,٨٩	٩
١١,٠	٨,٠٨	١٠	١٨,٦	٤,٧٦	٦
١١,٥	٧,٧٠	٢٢	١٩,٤	٤,٥٨	٥٥
١١,٨	٧,٥١	٢٨	٢٠,٦	٤,٣٠	٣٩
١٢,٤	٧,١٢	٦	٢١,٢	٤,١٨	١٤
١٢,٨	٦,٩٢	٣٣	٢٢,٣	٣,٩٨	١٦
١٣,٢	٦,٧٢	١٢	٢٢,٩	٣,٨٩	٣٢
١٣,٦	٦,٥٢	٣٧	٢٣,١	٣,٨٥	٤٩
١٤,٣	٦,١٩	١٤	٢٣,٤	٣,٨١	٦٢
١٥,٠	٥,٩٠	٧	٢٦,٠	٣,٤٣	٣٧
١٥,٧	٥,٦٥	٢٠	٢٧,٤	٣,٢٦	٨
١٦,٦	٥,٣٤	٨٢	٢٨,٩	٣,٠٩	٥
١٦,٩	٥,٢٦	٣٩			

جدول VII XRPD لمثال ٧ (ملح ٢،٥-Dichlorobenzenesulphonic acid)

2Ø (°)	مسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø (°)	مسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٣,٢	٢٧,٢٥	١٠٠	١٤,٠	٦,٣١	١٤
٤,٤	٢٠,٢٤	٣٢	١٤,٦	٦,٠٥	١٧
٤,٩	١٨,٠١	٤٢	١٦,٦	٥,٣٤	٨
٦,٤	١٣,٨٠	٣٣	١٩,٢	٤,٦٣	٢٥
٧,٠	١٢,٦٤	١٤	١٩,٦	٤,٥٣	٢٠
٨,٧	١٠,١٦	١٢	٢٢,٣	٣,٩٩	٨
١١,٨	٧,٥٢	١٣			

جدول VIII XRPD لمثال ٨ (ملح Di-2,5-dichlorobenzenesulphonic acid)					
2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٣,٣	٢٦,٩٩	١٠٠	١٦,٥	٥,٣٧	٢٥
٤,٥	١٩,٦٥	٤٢	٢٠,٠	٤,٤٣	٥٨
٦,٤	١٣,٨٦	٤٤	٢١,١	٤,٢١	٢٧
٨,٧	١٠,١٤	٢٦	٢٢,٣	٣,٩٩	٢٩
١١,١	٧,٩٥	٢٢	٢٥,٨	٣,٤٤	٢٢
١٤,٢	٦,٢٤	٣٥			

جدول IX XRPD لمثال ٩ (ملح 1,5-naphthalenedisulphonic acid – الصورة A)					
2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٤,٠	٢٢,٠٣	١٧	١٨,٣	٤,٨٤	١١
٧,٩	١١,١٤	١٠٠	١٩,١	٤,٦٤	١٦
٩,٢	٩,٥٧	١١	١٩,٤	٤,٥٦	٣٦
١٠,٠	٨,٨٠	٢٢	٢٠,٢	٤,٤٠	١٧
١٠,٢	٨,٦٧	٢٤	٢٢,٠	٤,٠٤	١٩
١٠,٧	٨,٢٣	١٥	٢٢,٥	٣,٩٦	٣٢
١٢,١	٧,٢٨	١٠	٢٢,٩	٣,٨٩	١٤
١٥,٢	٥,٨٢	٣٥	٢٣,٧	٣,٧٥	٢٥
١٥,٧	٥,٦٥	٥٤	٢٦,٧	٣,٣٤	٩
١٧,٠	٥,٢٢	١٢			

جدول X XRPD لمثال ١٠ (ملح – 1,5-naphthalenedisulphonic acid الصورة B)					
2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٣,٤	٢٦,٣٤	١١	١٥,٦	٥,٦٩	١٤
٦,٦	١٣,٤١	١٠٠	١٦,٥	٥,٣٧	١٧
٨,٣	١٠,٧٠	٩	١٧,٧	٥,٠٠	٢٠
٩,٠	٩,٨٨	١٢	١٨,٨	٤,٧٢	١٠
١٠,٥	٨,٤٠	١٠	٢٠,٣	٤,٣٧	٣٠
١١,٨	٧,٥١	٦	٢١,١	٤,٢١	٣١
١٢,٠	٧,٣٩	٨	٢١,٩	٤,٠٦	١٣
١٢,٢	٧,٢٤	٦	٢٤,١	٣,٧٠	١٢
١٣,٢	٦,٧٣	٨	٢٤,٤	٣,٦٤	١٠
١٤,١	٦,٣٠	١٣	٢٨,٥	٣,١٤	٩
١٤,٥	٦,١٣	٣٨			

جدول XI XRPD لمثال ١١ (ملح citric acid– الصورة A)					
2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٥,١	١٧,٢٦	٢٣	١٨,٨	٤,٧٢	١١
٩,١	٩,٧٦	١٠٠	٢٠,٨	٤,٢٧	٩
١٠,٠	٨,٨٢	٢٢	٢١,٢	٤,١٩	٣٤
١١,٦	٧,٦١	١٥	٢١,٨	٤,٠٨	٧
١٣,٧	٦,٤٧	٢٤	٢٢,٩	٣,٨٨	٦
١٥,١	٥,٨٦	٥٥	٢٣,٩	٣,٧٢	٨
١٧,١	٥,١٩	١١	٢٧,٢	٣,٢٨	٢٣
١٨,١	٤,٩٠	٤٢			

جدول XII XRPD لمثال ١٢ (ملح citric acid– الصورة B)

2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٥,٣	١٦,٨٢	١٠٠	١٨,٥	٤,٧٩	٤
٩,٣	٩,٥٣	٥	١٩,٥	٤,٥٦	٣
١٢,٤	٧,١٣	٢	١٩,٩	٤,٤٧	٣
١٢,٩	٦,٨٥	٢	٢١,٥	٤,١٤	٢
١٣,٩	٦,٣٧	٩	٢٢,٩	٣,٨٨	٢
١٥,٥	٥,٧٣	٢	٢٤,٤	٣,٦٥	٢
١٦,٦	٥,٣٥	١	٢٤,٩	٣,٥٧	٣
١٨,٠	٤,٩٢	٢	٢٥,٣	٣,٥٢	٤

جدول XIII XRPD لمثال ١٣ (ملح phosphoric acid)

2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٧,٤	١٢,٠٢	١٠٠	١٨,٠	٤,٩٢	١٢
٨,٤	١٠,٥٤	٩	١٩,١	٤,٦٤	١١
٩,٥	٩,٢٩	٣	٢٠,٣	٤,٣٨	٥
١١,٨	٧,٥٠	٣	٢٢,٠	٤,٠٥	٩
١٤,٧	٦,٠٣	٨	٢٤,٩	٣,٥٨	٦
١٦,٧	٥,٣١	٤			

جدول XIV XRPD لمثال ١٤ (ملح diphosphoric acid)

2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٦,٢	١٤,٢٣	١١	١٨,٣	٤,٨٥	٣٢
٦,٧	١٣,١٦	١٠٠	١٩,٢	٤,٦٢	٦
٨,٠	١١,٠٠	٦٠	٢٠,٢	٤,٤٠	١٨
١٠,١	٨,٧٧	١٣	٢١,١	٤,٢١	٧
١١,٠	٨,٠٦	٢٠	٢١,٥	٤,١٣	١١
١٢,٠	٧,٣٧	٤	٢٢,٥	٣,٩٥	٢٥
١٢,٦	٧,٠١	٢٣	٢٤,١	٣,٦٨	١٤
١٣,٤	٦,٦٠	٣٣	٢٤,٨	٣,٥٨	٣
١٤,٥	٦,١٠	٥	٢٥,٤	٣,٥١	٤
١٥,٣	٥,٧٨	٨	٢٧,٠	٣,٢٩	٣
١٦,٠	٥,٥٥	٣	٢٨,٠	٣,١٩	٤
١٧,٠	٥,٢٠	٥	٢٩,٣	٣,٠٥	٢

جدول XV XRPD لمثال ١٥ (ملح fumaric acid)

2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٦,٣	١٣,٩٤	٥٢	٢٠,٠	٤,٤٥	٥٩
٧,٤	١١,٨٧	١١	٢٠,٨	٤,٢٦	٧
٨,٧	١٠,٢٠	٣٧	٢١,٢	٤,٢٠	٧
١٠,٠	٨,٨٢	٣	٢١,٦	٤,١١	١٠
١٠,٨	٨,٢١	٨	٢١,٩	٤,٠٥	٨
١٢,٣	٧,٢٢	١٦	٢٢,٦	٣,٩٣	٢٠
١٢,٧	٦,٩٨	١٤	٢٣,٠	٣,٨٦	٣١
١٣,٢	٦,٧٠	٩	٢٣,٢	٣,٨٢	٢٢
١٣,٨	٦,٤٣	٢١	٢٤,٣	٣,٦٧	٥٨
١٤,٨	٦,٠٠	١٨	٢٥,٠	٣,٥٦	٥
١٥,٤	٥,٧٤	٣	٢٥,٦	٣,٤٨	٣١
١٦,٠	٥,٥٢	١٠	٢٦,١	٣,٤١	٤
١٧,٣	٥,١١	١٤	٢٨,٢	٣,١٦	٣
١٧,٦	٥,٠٢	٥٥	٢٩,٠	٣,٠٨	٢
١٨,٩	٤,٧٠	٢			

جدول XVI XRPD لمثال ١٦ (ملح L-tartaric acid)

2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٥,٨	١٥,١٤	٦٨	٢٠,٦	٤,٣١	٢٥
٧,٩	١١,١٦	٩٣	٢١,٥	٤,١٣	٧٨
٩,٤	٩,٤٢	٦	٢١,٧	٤,٠٩	٤٦
١٠,٧	٨,٣٠	١٩	٢٢,٤	٣,٩٨	١٠
١٢,٧	٦,٩٩	١١	٢٢,٧	٣,٩١	١١
١٣,٦	٦,٥٢	١٠٠	٢٣,٠	٣,٨٧	٩
١٣,٩	٦,٣٥	١٢	٢٣,٣	٣,٨١	٦
١٥,٠	٥,٩٠	١٥	٢٣,٩	٣,٧٣	١٣
١٥,٣	٥,٧٨	٦٧	٢٤,٥	٣,٦٤	٤٠
١٧,١	٥,١٧	٥٧	٢٥,١	٣,٥٤	٢٠
١٨,٢	٤,٨٧	٢٨	٢٦,١	٣,٤١	٣
١٨,٩	٤,٧٠	٤٧	٢٦,٨	٣,٣٣	٨
١٩,٤	٤,٥٧	١٦	٢٧,٤	٣,٢٥	٥

جدول XVII			XRPD لمثال ١٧ (ملح succinic acid)		
2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٥,٣	١٦,٧٣	٩٧	٢٠,٠	٤,٤٣	٤٤
٨,٦	١٠,٢٥	٢٣	٢٠,٤	٤,٣٦	٢٨
١٠,٢	٨,٦٩	٨١	٢١,١	٤,٢٠	١٤
١٠,٨	٨,١٩	٣	٢١,٦	٤,١١	١٧
١٢,٢	٧,٢٥	٣	٢٢,٣	٣,٩٩	٤٥
١٢,٤	٧,١٢	٥	٢٢,٩	٣,٨٨	٩٠
١٢,٩	٦,٨٣	٧	٢٣,٣	٣,٨٢	١٠٠.
١٣,٥	٦,٥٤	٤٢	٢٤,٥	٣,٦٣	٩
١٤,٣	٦,٢٠	٧	٢٤,٩	٣,٥٧	١٦
١٤,٦	٦,٠٥	٤	٢٥,٤	٣,٥٠	٦
١٥,٤	٥,٧٧	٧	٢٦,٤	٣,٣٧	٤
١٥,٨	٥,٦١	٢١	٢٦,٩	٣,٣٢	٩
١٦,٧	٥,٣٠	٩١	٢٧,٦	٣,٢٣	٦
١٧,٢	٥,١٤	٢٩	٢٧,٩	٣,١٩	١٢
١٧,٥	٥,٠٧	٢٠	٢٨,٢	٣,١٦	١٠
١٨,١	٤,٨٩	١٠	٢٩,٣	٣,٠٥	٧
١٨,٨	٤,٧٢	٤٦			

جدول XVIII XRPD لمثال ١٨ (ملح disuccinic acid)					
2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø (°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٦,٦	١٣,٤١	٥٢	١٦,٨	٥,٢٧	٢١
٧,٧	١١,٤١	٢١	١٧,٧	٤,٩٩	٤٨
٨,٢	١٠,٧٧	٢٠	١٨,٩	٤,٧٠	١٤
٨,٨	١٠,٠٧	٥	١٩,٦	٤,٥٣	٣٣
٩,٥	٩,٣٥	١٣	٢١,١	٤,٢١	٥٠
١٠,٣	٨,٥٧	٥	٢١,٧	٤,٠٨	١٢
١١,٠	٨,٠٣	٤	٢٢,٢	٤,٠١	١١
١٢,١	٧,٣٤	٤	٢٣,١	٣,٨٥	١٠٠
١٢,٩	٦,٨٦	٧	٢٤,٢	٣,٦٧	٢٧
١٣,٣	٦,٦٥	٥	٢٦,١	٣,٤١	٨
١٤,٠	٦,٣٢	١٢	٢٦,٥	٣,٣٧	٨
١٤,٣	٦,١٨	٩	٢٦,٩	٣,٣١	٦
١٤,٩	٥,٩٦	٤	٢٧,٥	٣,٢٤	٤
١٥,٦	٥,٦٩	٤٠	٢٨,٧	٣,١٠	٧.
١٦,٤	٥,٤٢	١٢	٣٠,٩	٢,٨٩	١٣
جدول XIX XRPD لمثال ١٩ (ملح difumaric acid)					
2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)	2Ø(°)	المسافة d (أنجستروم)	الشدة النسبية (٪)
٦,٣	١٤,٠١	٣	١٨,٧	٤,٧٤	٣٧
٧,٨	١١,٣٨	١١	١٩,٠	٤,٦٨	٤٠
٩,١	٩,٦٨	٢٣	١٩,٥	٤,٥٥	٢٢
١٠,٢	٨,٦٦	١٧	١٩,٩	٤,٤٧	٣٧
١٠,٤	٨,٥١	١٤	٢٠,٤	٤,٣٥	٨٥
١١,١	٧,٩٦	٦	٢١,٢	٤,٢٠	٢٥
١١,٦	٧,٦٣	٩	٢١,٤	٤,١٥	٨
١٢,٠	٧,٣٧	٥	٢١,٧	٤,٠٨	٣٥
١٣,٢	٦,٧٢	٣	٢٣,١	٣,٨٣	١٠٠
١٤,٢	٦,٢٣	٣٤	٢٣,٤	٣,٨٠	٧١
١٤,٧	٦,٠٣	٥٢	٢٤,١	٣,٦٩	٣٤
١٥,٢	٥,٨١	٩	٢٤,٤	٣,٦٥	٢٤
١٥,٤	٥,٧٦	١٣	٢٤,٧	٣,٦٠	٥١
١٥,٨	٥,٦٢	٥٢	٢٥,٣	٣,٥١	٣٨
١٥,٩	٥,٥٦	٢١	٢٥,٨	٣,٤٦	٧٨
١٧,٤	٥,٠٩	٣١			

مثال ٢١

الامتصاص الديناميكي للبخار Dynamic Vapour Sorption (DVS)

تم إجراء تحليل DVS باستخدام أداة SMS Dynamic Vapour Sorption DVS-Advantage. تمن وضع العينة الصلبة (حوالي ١-٥ مجم) في حامل عينات من platinum وتم تسجيل وزن العينة بطريقة دورية من خطوتين (٤٠ إلى ٩٠ إلى صفر إلى ٩٠ إلى صفر ٪ رطوبة نسبية (RH)، بخطوات ١٠٪ RH).

تم فحص استجابات ملح mono-fumaric acid وملح difumaric acid (مثالي ١٥ و١٩) للتغيرات في الرطوبة باستخدام DVS. وتم حساب امتصاص الرطوبة hygroscopicity باعتبارة التغير النسبي في وزن العينة بين صفر ٪ RH في بداية الدورة الثانية و ٨٠ ٪ RH أثناء زيادة الرطوبة في الدورة الثانية.

يعتمد امتصاص العينة للرطوبة على عوامل معينة بالإضافة إلى الخصائص الذاتية للمادة الصلبة النقية، على سبيل المثال يكون لنقاء وبلورية العينة بعض التأثير على النتيجة.

وجد أن ملح difumaric acid من المركب (١) (مثال ١٩) ماص للرطوبة بشكل طفيف (٠,٢ إلى ٢ ٪ وزن/ وزن من امتصاص الرطوبة عند ٨٠ ٪ رطوبة نسبية) على النح الموضح في شكل ٢٢.

وجد أن ملح mono-fumaric acid من المركب (١) (مثال ١٥) ماص للرطوبة (أكثر من ٢ ٪ وزن/ وزن من امتصاص الرطوبة عند ٨٠ ٪ رطوبة نسبية) على النحو الموضح في شكل ٢٣.

مثال ٢٢

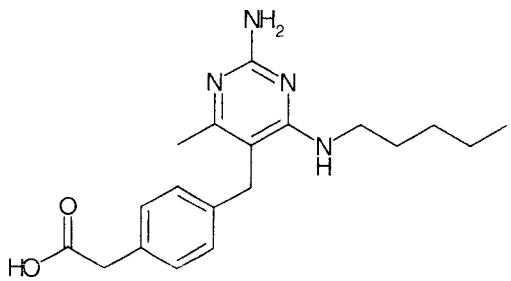
ثبات الملح

تم قياس ثبات أملاح mono-succinic (دفعتين مختلفتين)، و

mono-trans-cinnamic acid, mono-succinic acid, mono-benzoic acid, difumaric acid, dixinafoic acid (di-1-hydroxy-2-naphthoic acid) and disaccharin

من المركب (١) في حالة التخزين عند ٤٠°م و٧٥ ٪ رطوبة نسبية كما يلي.

تم وزن حوالي ٣٠ مجم من كل ملح في قوارير ٤ مل ذات أغطية ملولبة، وتم إغلاق القوارير وتخزينها عند ٤٠°م/ ٧٥ ٪ رطوبة نسبية مع التحكم بشكل ثابت في الظروف البيئية. في كل نقطة زمنية تمت إزالة العينات من موضع التخزين وتحليلها بواسطة HPLC فيما يتعلق بوجود منتج انحلال الحمض الذي له الصيغة (A) :



الصيغة (A)

تم تحليل HPLC بالطريقة التالية :تم تحضير محلول عينة عند حوالي ٠,١ إلى ٠,٢ مجم/مل في المادة المخفّفة للعينة، ٠,٠٣ ٪ من trifluoroacetic acid في ٥٠/٥٠ حجم/ حجم acetonitrile / ماء، بالمعالجة الصوتية على النحو المطلوب. تم تطبيق ظروف الكروماتوجراف التالية :

الطور المتحرك :	A: ٠,٠٣ ٪ حجم/حجم trifluoroacetic acid مائي B: ٠,٠٣ ٪ حجم/حجم trifluoroacetic acid في acetonitrile
العمود:	Waters XBridge بقطر داخلي ٥٠ × ٤,٦ مم، بتعبئة ٢,٥ ميكرو متر
درجة حرارة العمود:	٤٠ م
B٪	الزمن B٪ صفر ٥ ١٠ ٦٠ ١٠,١ ٥ ١٥ ٥
معدل التدفق:	٠,٧مل/ دقيقة
الطول الموجي:	٢٢٠ نانو متر
حجم الحقن:	٥ ميكرو لتر
زمن التشغيل:	١٥ دقيقة.

٥ يتم توضيح نتائج فحص الثبات في شكل ٢٤. ويتم وصف ملح mono-succinic من المركب (١) في مثال ٥٧ من طلب براءة الاختراع الدولي رقم ٠٦٧٠٨١/٢٠٠٩. وكما سيتضح فإن ملح dixinafoic acid في شكل ٢٤ هو ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid من المركب (١).

مثال ٢٣

ثبات الملح/ lactose monohydrate

تم قياس ثبات توليفات lactose monohydrate مع أملاح mono-succinic ، mono-benzoic acid ، difumaric acid و disaccharin من المركب (١) في حالة التخزين عند ٤٠ °م و٧٥ ٪ رطوبة نسبية على النحو التالي.

تم طحن حوالي ٥ جرام من كل ملح إلى حجم ميكروني micronised باستخدام طاحونة ١" نفثية (MC One, Jetpharma, Balerna, Switzerland) وكان nitrogen هو غاز التدفق.

تم تحضير ١٠ جم من توليفة لاكتوز كتلية من كل ملح بالطريقة التالية :

تمت إضافة lactose monohydrate المطحون إلى حجم ميكروني micronised (٩٨٠٠ مجم) إلى زجاجة ٦٠ مل شفافة من الزجاج. تمت إضافة ملح مطحون إلى حجم ميكروني micronised من المركب (١) (٢٠٠مجم) إلى هذا وتم استخدام سدادة مطاطية وغطاء ملولب من aluminium لإغلاق الزجاجة.

تم وضع الزجاجة المحتوية على الملح و lactose monohydrate في وعاء خلط عبارة عن خلاط رعاش (Turbula T2C, W. Bachofen, Basel, Switzerland) وتم مزج الخليط لمدة ١٠ دقائق بالسرعة ١ (٣٠ لفة في الدقيقة. تم أخذ عينة (٢ جم) من خليط lactose / الملح. وضع باقي خليط lactose / الملح (٨ جم) في طقم تثبيت (بظروف بيئية مقننة) عند ٤٠ °م/ ٧٥ ٪ رطوبة نسبية. تم إخراج العينة بشكل مؤقت من موضع التخزين للتحليل. في كل تحليل تمت إذابة ٥٠ مجم من خليط lactose / الملح في المواد المخفّفة للعينة وتم تحليلها بواسطة HPLC فيما يتعلق بالمركب الذي له الصيغة (A) على النحو الموضح أعلاه في مثال ٢٣.

يتم بيان نتائج فحص الثبات على خلائط lactose monohydrate / الملح في شكل ٢٥.

النشاط الحيوي biological activity

يتسم المركب (١) والأملاح المقبولة صيدلانياً منه بخصائص مضادة للعقاقير. ويعرف مضاد العقار بأنه مشتق تخليقي فعال مصمم بحيث يتعرض لتحولات حيوية إلى الصورة الأقل فعالية القابلة للإخراج بسهولة عند الدخول في دورة الأجهزة، وهو ما يؤدي إلى تقليل الأعراض الجانبية الجهازية. لذا، عند الإعطاء، ينحل مركب الاختراع إنزيمياً بشكل سريع لتكوين منتج انحلال له تأثير طبي مخفّض إلى حد كبير. ويعني التأثير الطبي المقصود في الطلب الحالي النشاط الدوائي لمركب الاختراع، بما في ذلك النشاط المستحث لـ interferon نوعياً و/ أو كبت نشاط إنتاج IL4/IL5. ويفضل أن يكون التأثير الطبي لمنتج الانحلال أقل بمقدار ١٠ مرات، والأفضل ١٠٠ مرة من التأثير الطبي لمركب الاختراع (أي المركب الأصلي). ويمكن قياس النشاط الدوائي بالطرق المعروفة في المجال، بشكل مناسب باستخدام طرق التقييم في المختبر مثل مجموعات أدوات ELISA المتوفرة تجارياً أو اختبار TLR7 البشري الموضح أدناه.

اختبار TLR7 البشري

تم بشكل ثابت التعبير عن TLR7 البشري الناتج عن معاودة الارتباط الجيني في سلالة الخلايا HEK293 التي تعبر بالفعل بشكل ثابت عن البلازميد المرشد pNiFty2-SEAP؛ وتم الاحتفاظ باندماج الجين المرشد من خلال الانتقاء باستخدام الزيوسين المضاد الحيوي. تم استنساخ أكثر المتواليات المتغيرة شيوعاً من TLR7 البشري (والممثلة بواسطة المتوالية AF240467 لـ EMBL) في ناقل التعبير الخلوي الثديي pUNO وتم استخدامها في سلالة الخلايا المرشدة هذه بالعدوى. تم انتقاء الخلايا المصابة بالعدوى التي تتسم بتعبير ثابت باستخدام blasticidin المضاد الحيوي. في سلالة الخلايا المرشدة هذه، يتم التحكم في التعبير عن إنزيم فوسفاتاز القلوي

المفرز secreted alkaline phosphatase (SEAP) بواسطة المعزِّز المركب NFkB/ELAM-1 المشتمل على خمسة مواضع NFkB مدمجاً مع المعزِّز ELAM-1 القريب. تؤدي إشارات TLR إلى نقل NFkB وتنشيط نتائج المعزِّز في التعبير عن جين SEAP. تم تقييم تنشيط TLR7 النوعي بتحديد مستوى SEAP الناتج بعد احتضان الخلايا طوال الليل عند ٣٧° م مع المركب العياري في وجود ٠,١ ٪ (حجم / حجم) dimethylsulfoxide (DMSO). تم التعبير عن حث إنتاج SEAP المعتمد على التركيز بواسطة المركبات في صورة تركيز المركب الذي نتج عنه نصف الحد الأقصى من حث SEAP لذلك المركب (pEC50). أدت الاختبارات التي أجريت باستخدام ملح disaccharin من المركب (١) (في صورة غير بلورية قبل الإذابة في DMSO) إلى الحصول على متوسط pEC50 يبلغ ٦,٩ (n = ٨).

عناصر الحماية

١ ١- ملح :

٢ di-1-hydroxy-2-naphthoic acid ، difumaric acid ، disaccharin

٣ أو mono-benzoic acid من :

٤ 4-(dimethylamino)butyl 2-(4-((2-amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-

٥ yl)methyl)phenyl)acetate

١ ٢- ملح وفقاً لعنصر الحماية رقم ١عبارة عن ملح disaccharin .

١ ٣- ملح وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ عبارة عن ملح disaccharin الصورة A. .

١ ٤- ملح وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ عبارة عن ملح disaccharin الصورة A، حيث تتسم

٢ الصورة A المذكورة بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على

٣ الأقل عند 2θ = حوالي ٩,٢°،١٤,٩° أو ١٥,٢°عند القياس بأشعة CuKα.

١ ٥- ملح وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ عبارة عن ملح disaccharin الصورة B.

١ ٦- ملح وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ عبارة عن ملح disaccharin الصورة B، حيث تتسم

٢ الصورة B المذكورة بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على

٣ الأقل عند2θ = حوالي ١٢,٠°،١٢,٥°،١٦,٤° أو ١٩,٨° عند القياس بأشعة CuKα.

١ ٧- ملح وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ عبارة عن ملح difumaric acid .

١ ٨- ملح وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ عبارة عن ملح difumaric acid ، حيث يتسم الملح
٢ المذكوربنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل عند
٣ 2θ= حوالي ٩,١°، ١٤,٢°، ١٥,٨° أو ٢٠,٤° عند القياس بأشعة CuKα.

١ ٩- ملح وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ عبارة عن ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid.

١ ١٠- ملح وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ عبارة عن ملح di-1-hydroxy-2-naphthoic acid،
٢ حيث يتسم الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة
٣ على الأقل عند2θ = حوالي ٨,٣°، ١٦,٦°، ١٩,٤° أو ٢٣,٤° عند القياس بأشعة CuKα.
٤

١ ١١- ملح وفقاً لعنصر الحماية رقم ١عبارة عن ملح mono-benzoic acid .

١ ١٢- ملح وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ عبارة عن ملح mono-benzoic acid ، حيث يتسم
٢ الملح المذكور بنمط حيود أشعة X في المسحوق يحتوي على قمة محددة واحدة على الأقل
٣ عند2θ = حوالي ٦,٣°، ٩,٣°، ١٧,٨° أو ٢٣,٨° عند القياس بأشعة CuKα.

١ ١٣- تركيبة صيدلانية تشتمل على ملح وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١ إلى ١٢ في
٢ توليفة مع مادة مساعدة adjuvant ، مادة مخفّفة diluent أو مادة حاملة carrier مقبولة
٣ صيدلانياً.

١٤- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم ١٣، حيث تكون في صورة صيغة مسحوق جاف للاستخدام في العلاج بالاستنشاق.

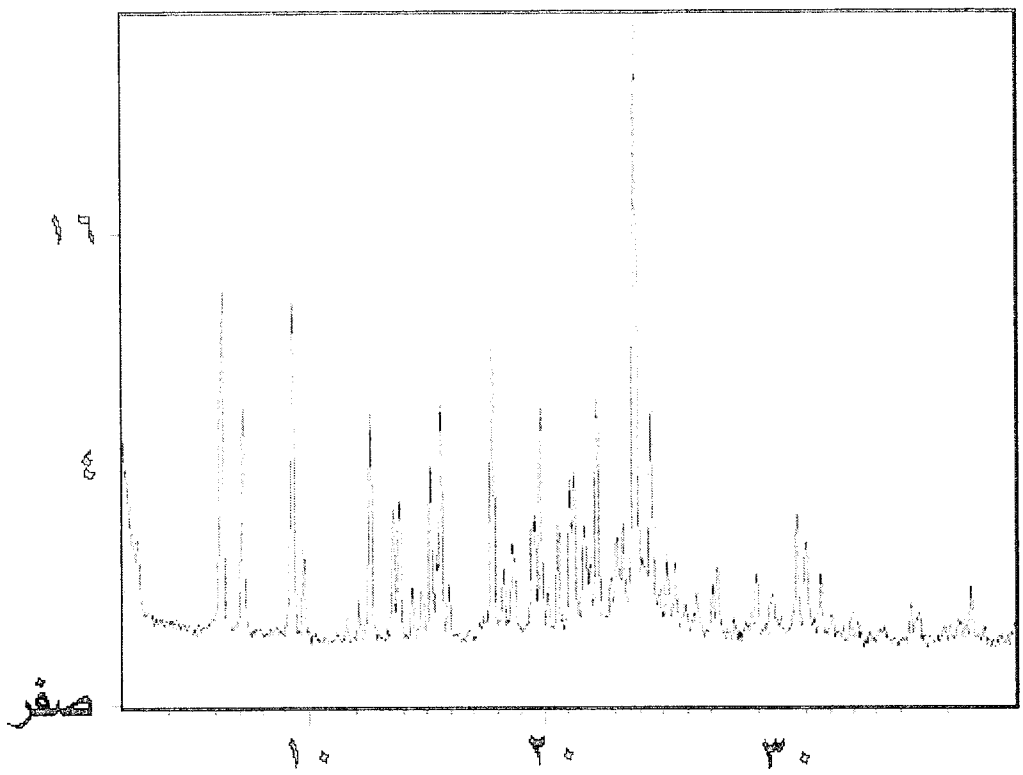
١٥- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم ١٤، حيث تشتمل على lactose monohydrate كمادة حاملة carrier .

١٦- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم ١٥، حيث يكون لجسيمات lactose monohydrate قطر متوسط على أساس الكتلة يتراوح بين ٢٠ و ١٠٠٠ ميكرو متر.

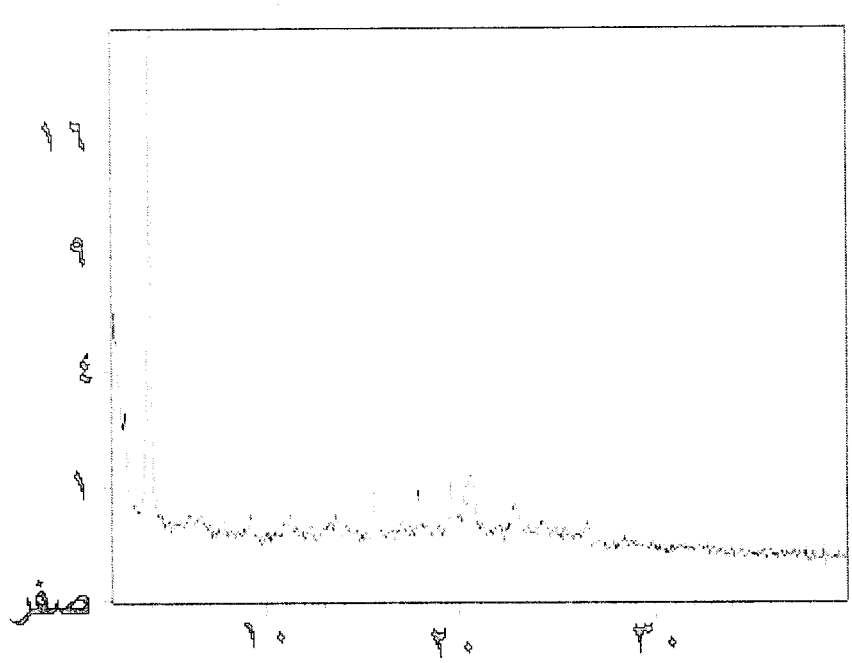
١٧- جهاز استنشاق مسحوق جاف يحتوي على تركيبة صيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١٤ إلى ١٦.

١٨- الملح وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١ إلى ١٢ أو التركيبة الصيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١٣ إلى ١٦ للاستخدام في العلاج.

١٩- الملح وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١ إلى ١٢ أو التركيبة الصيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية أرقام ١٣ إلى ١٦ للاستخدام في علاج الربو asthma ، COPD، التهاب الأنف التحساسي allergic rhinitis ، التهاب الملتحمة التحساسي allergic التهاب الجلد التأثبي، atopic dermatitis ، السرطان cancer ، التهاب الكبد طويل الحضانة hepatitis B ، التهاب الكبد البلازماوي الخلايا hepatitis C ، HIV، HPV، أنواع العدوى البكتيرية والمرض الجلدي.

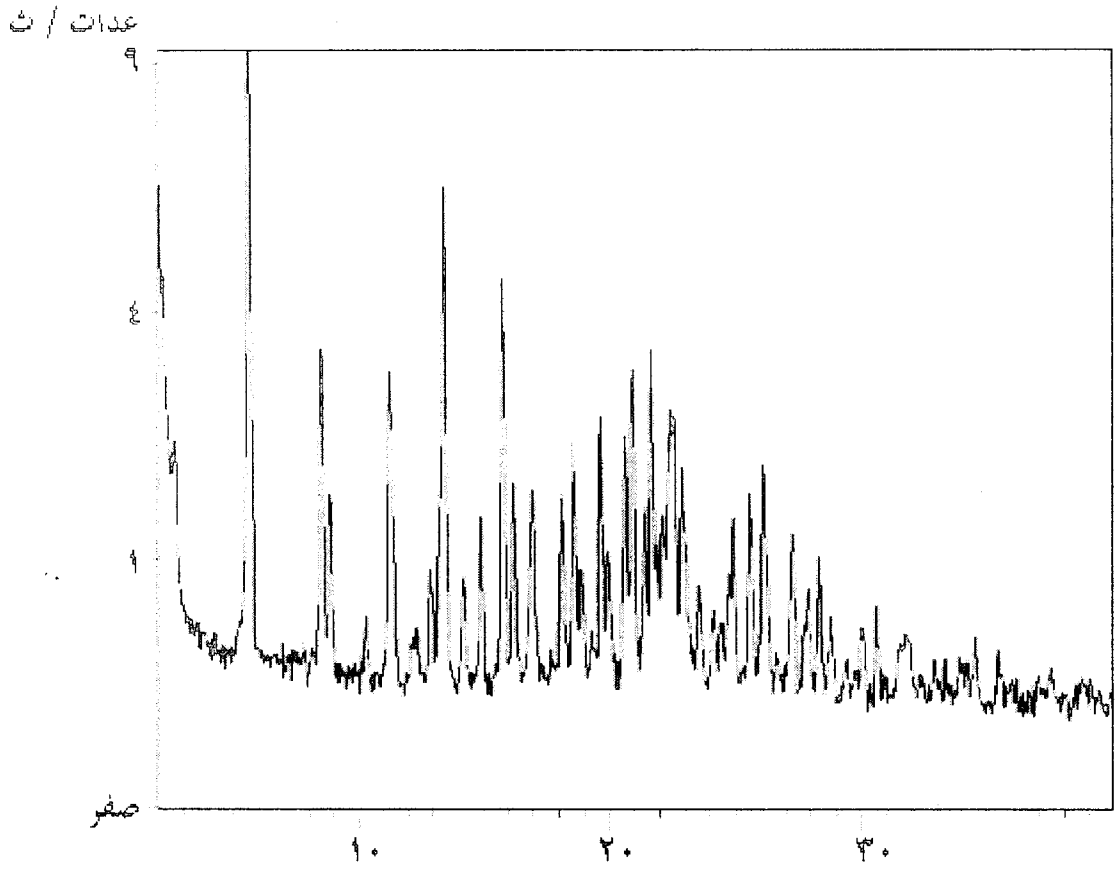


شکل ۱

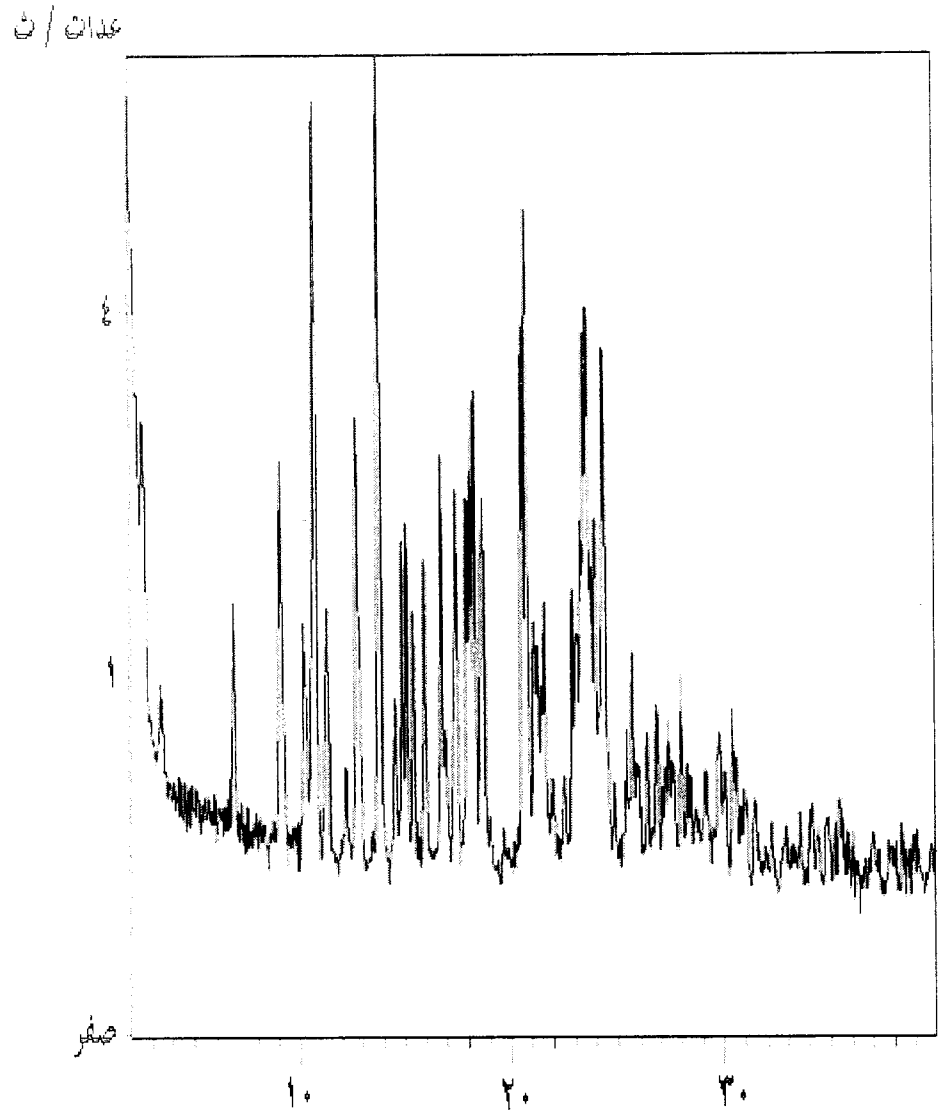


الموقع ٢ ثيتا

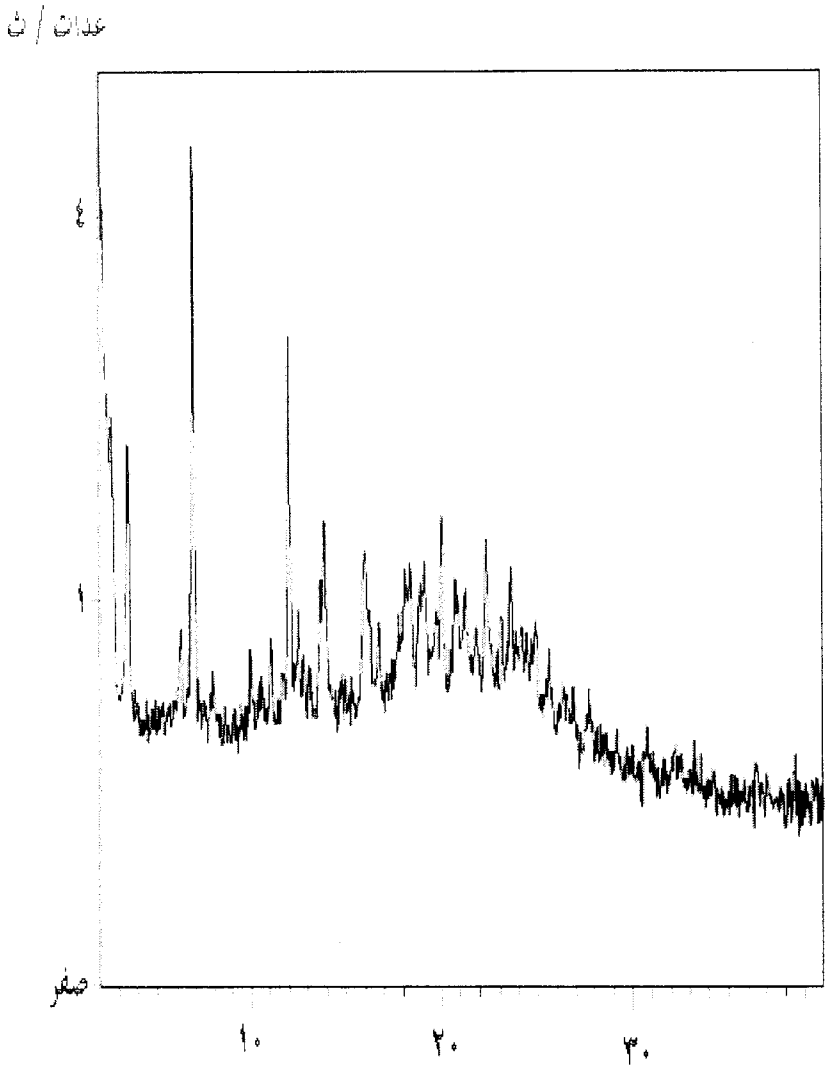
شكل ٢



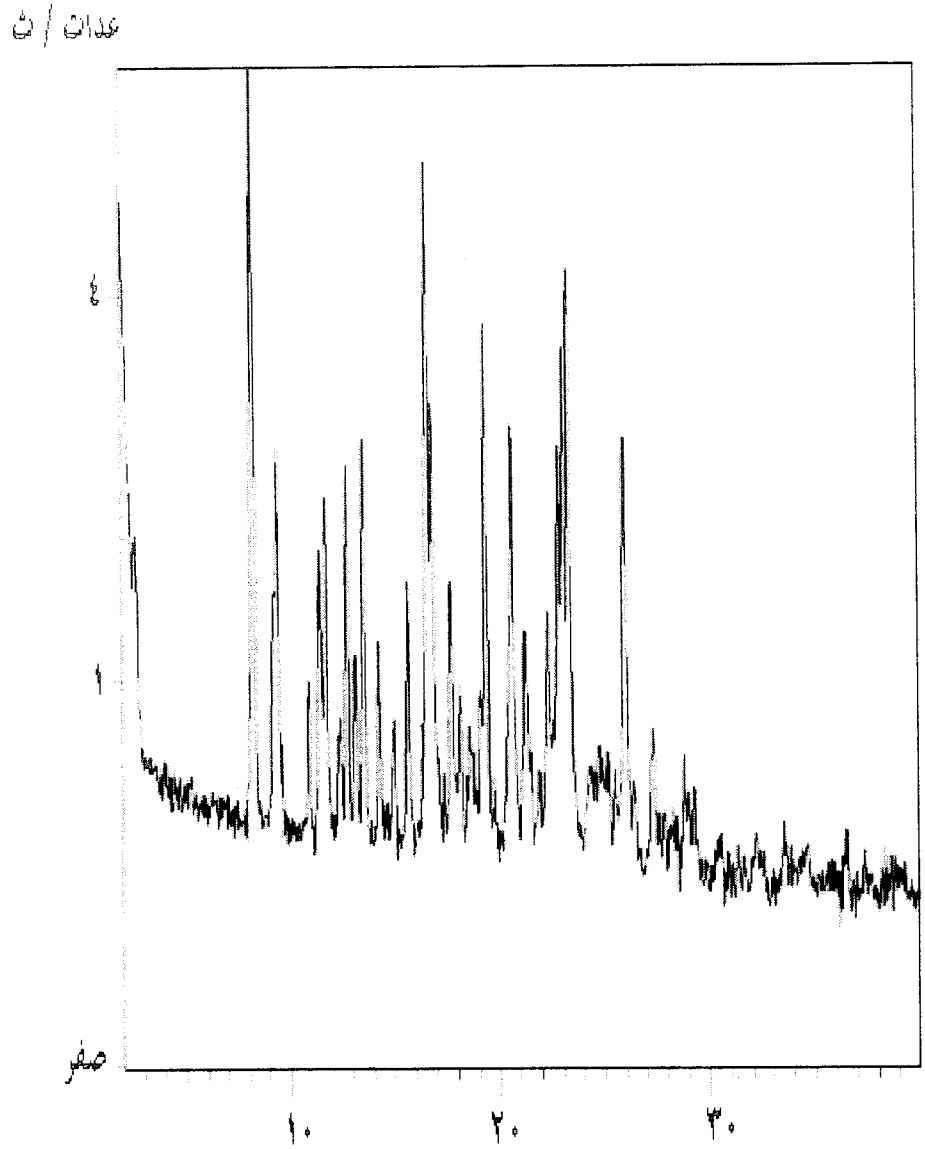
شكل ٣



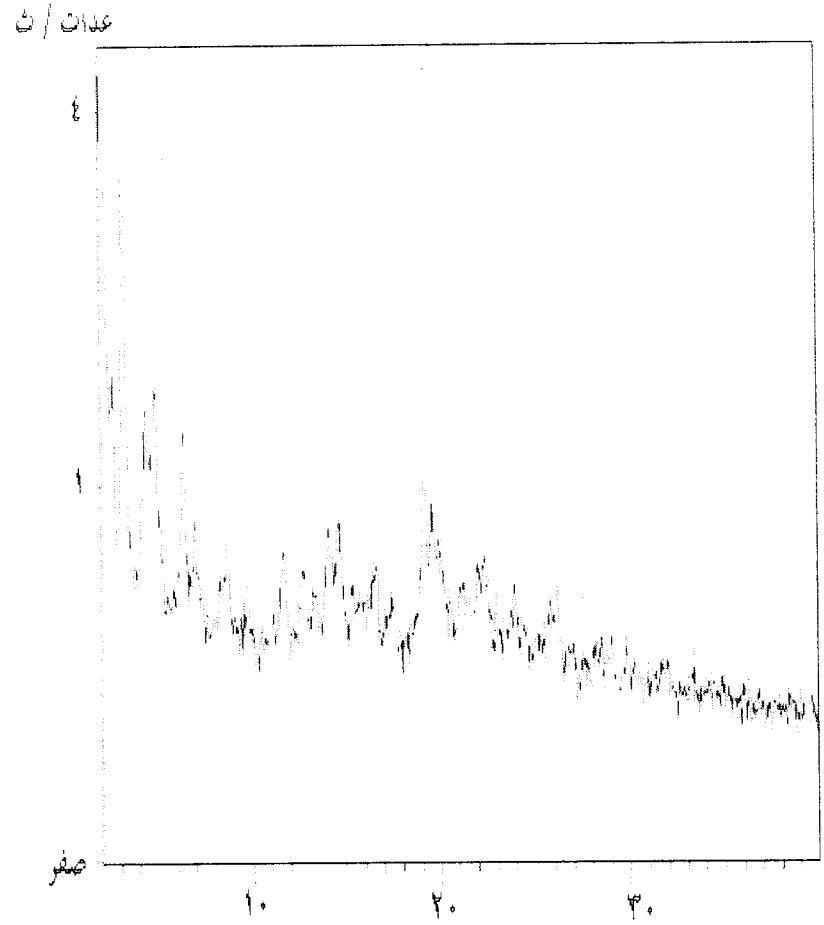
شكل ٤



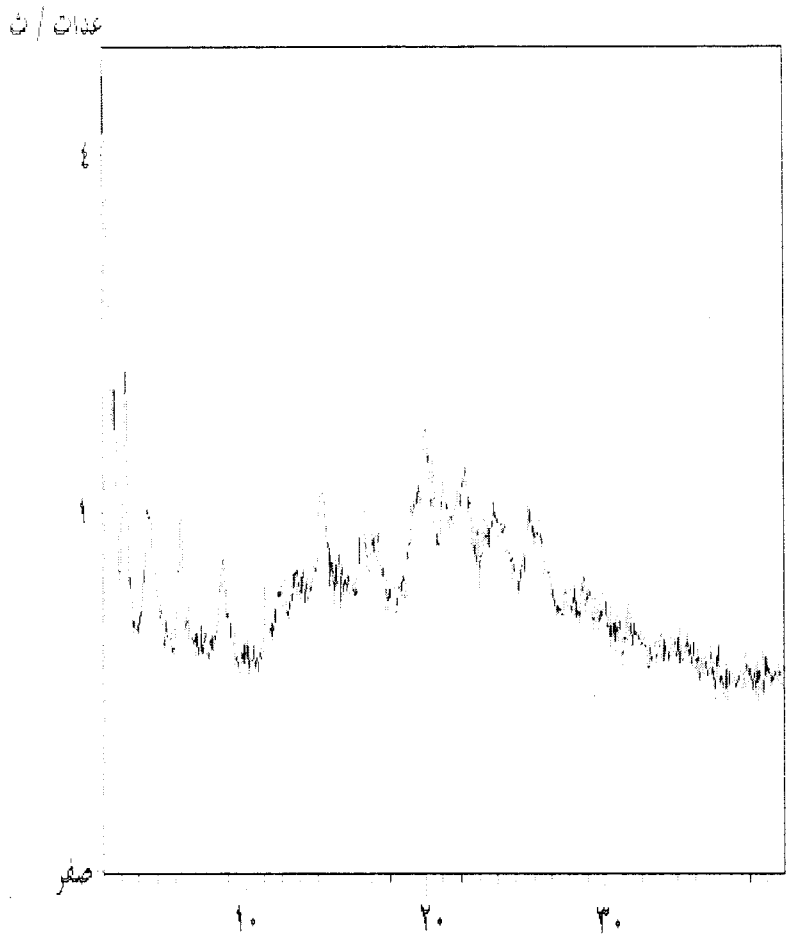
شكل ٥



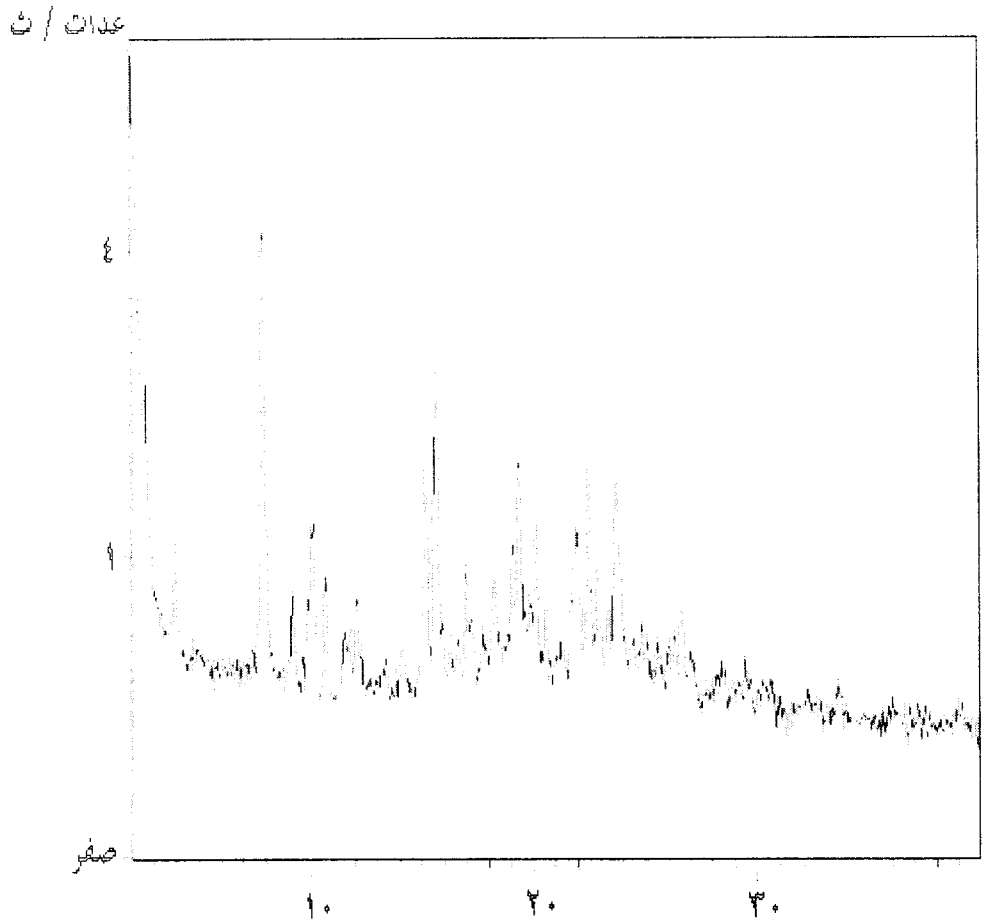
شكل ٦



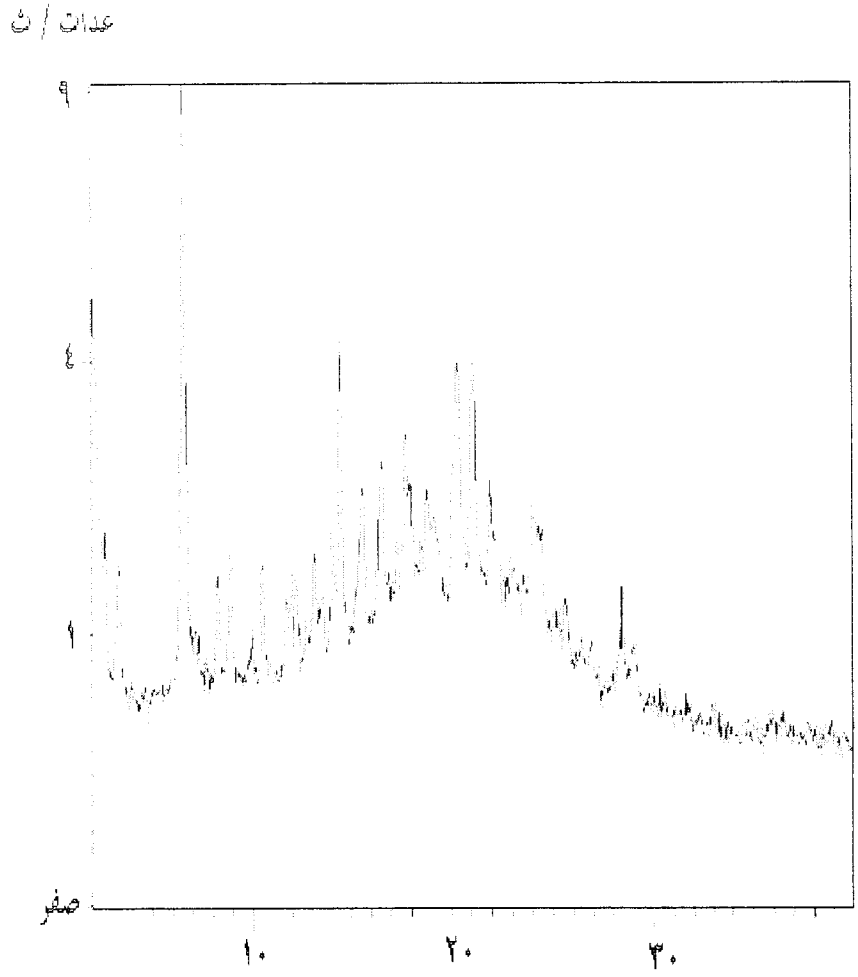
شكل ٧



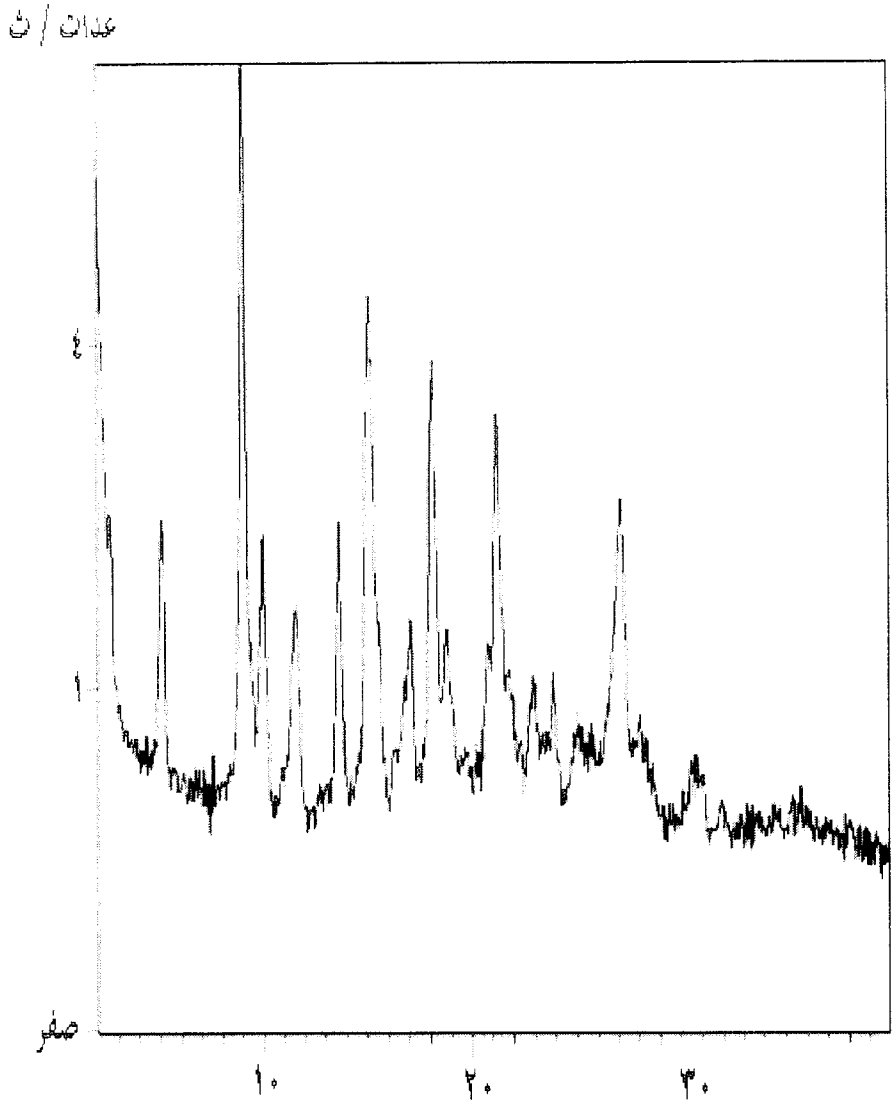
شكل ٨



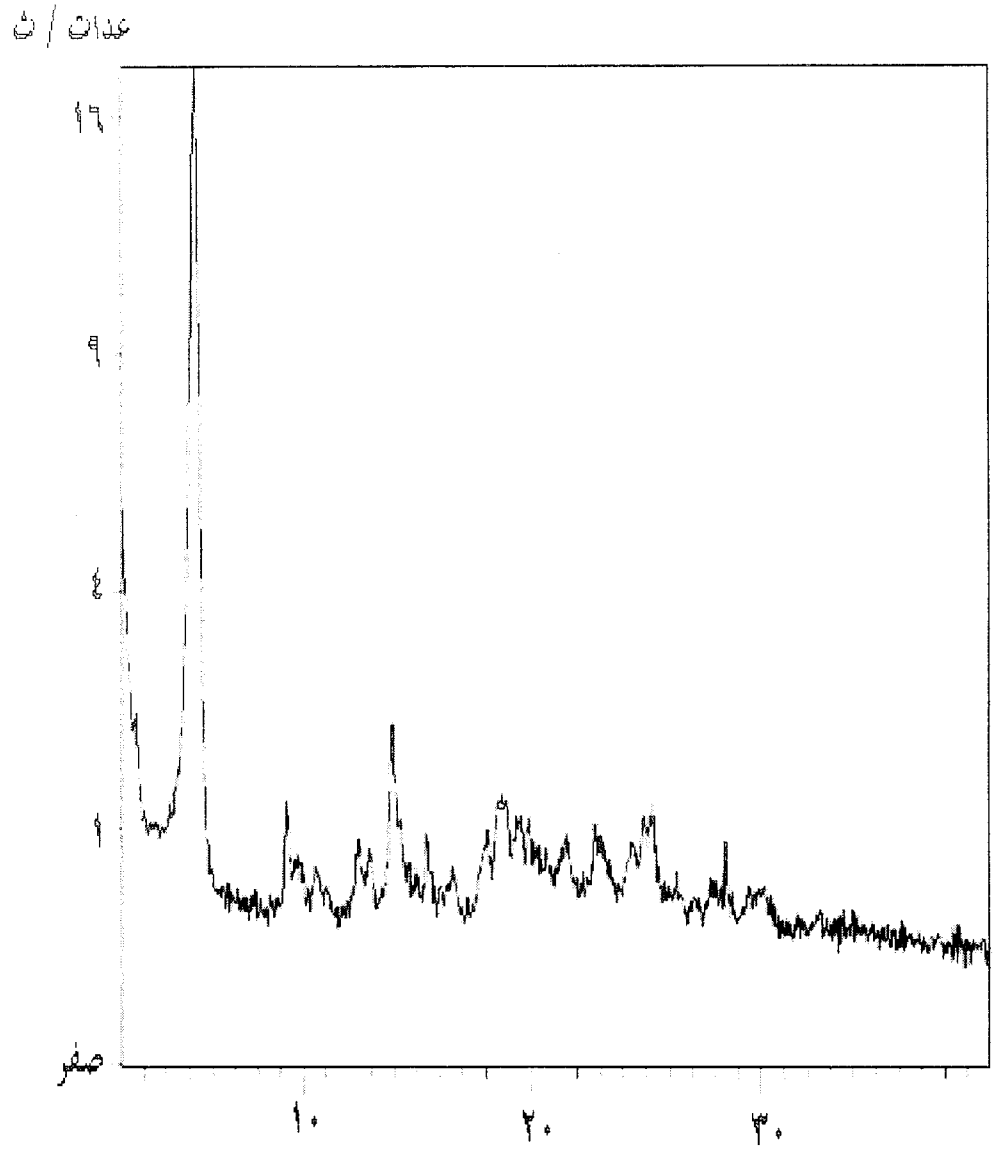
شكل ٩



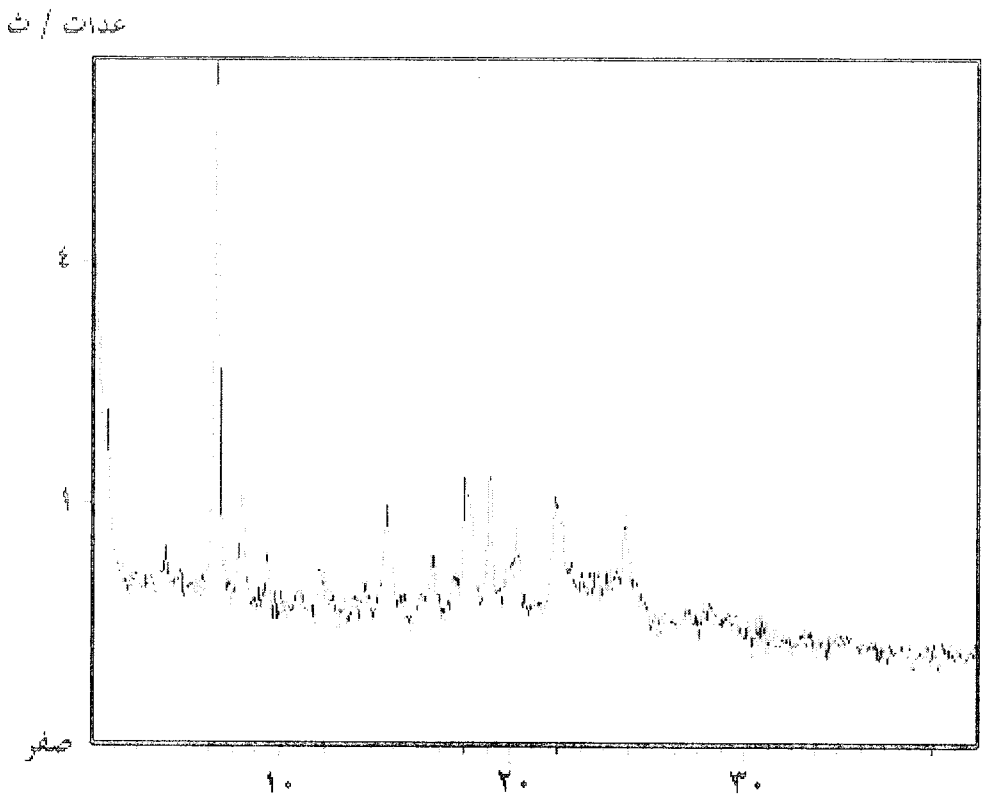
شكل ١٠



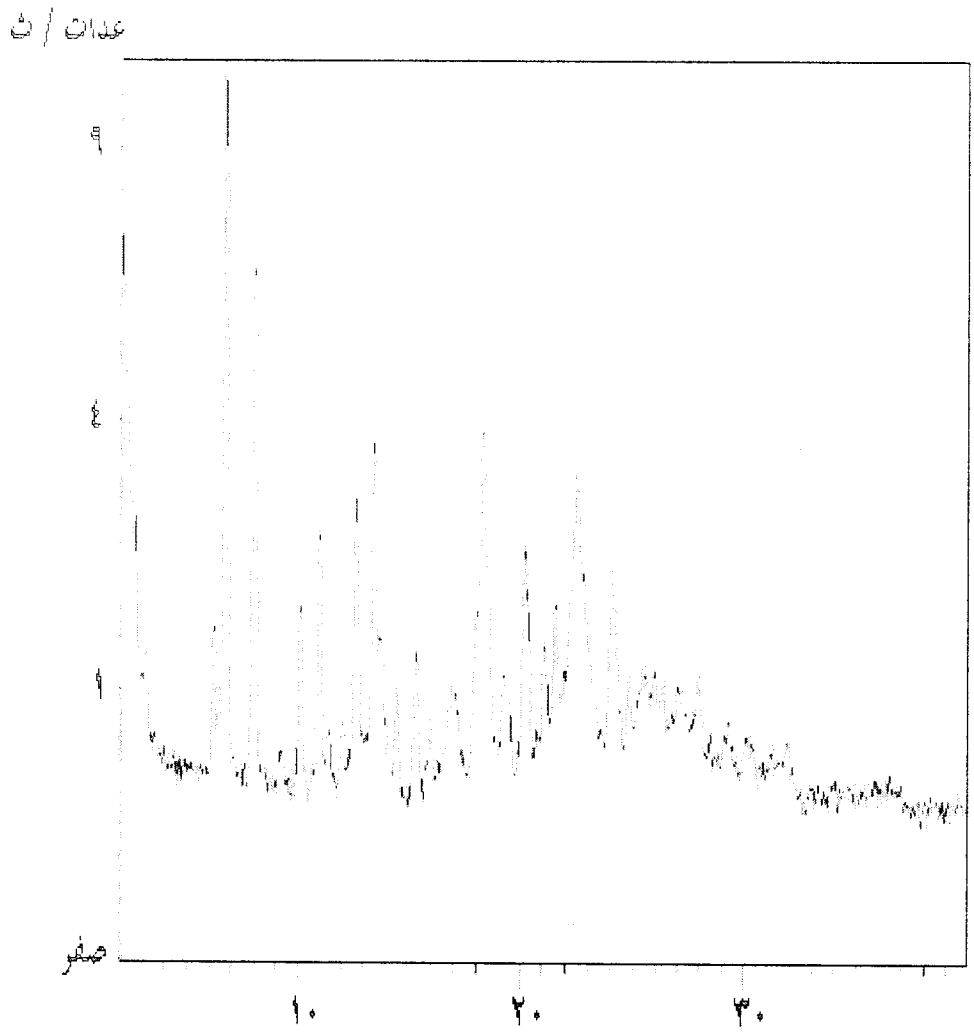
شكل ١١



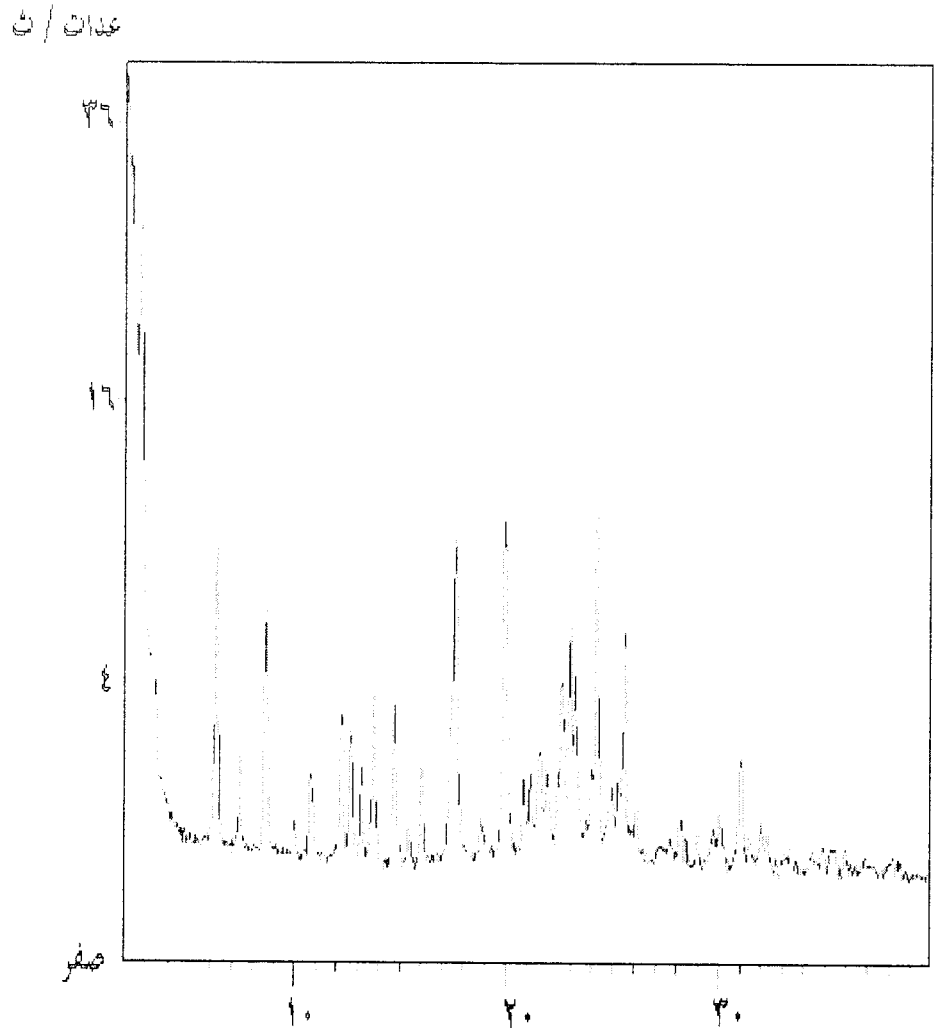
شكل ١٢



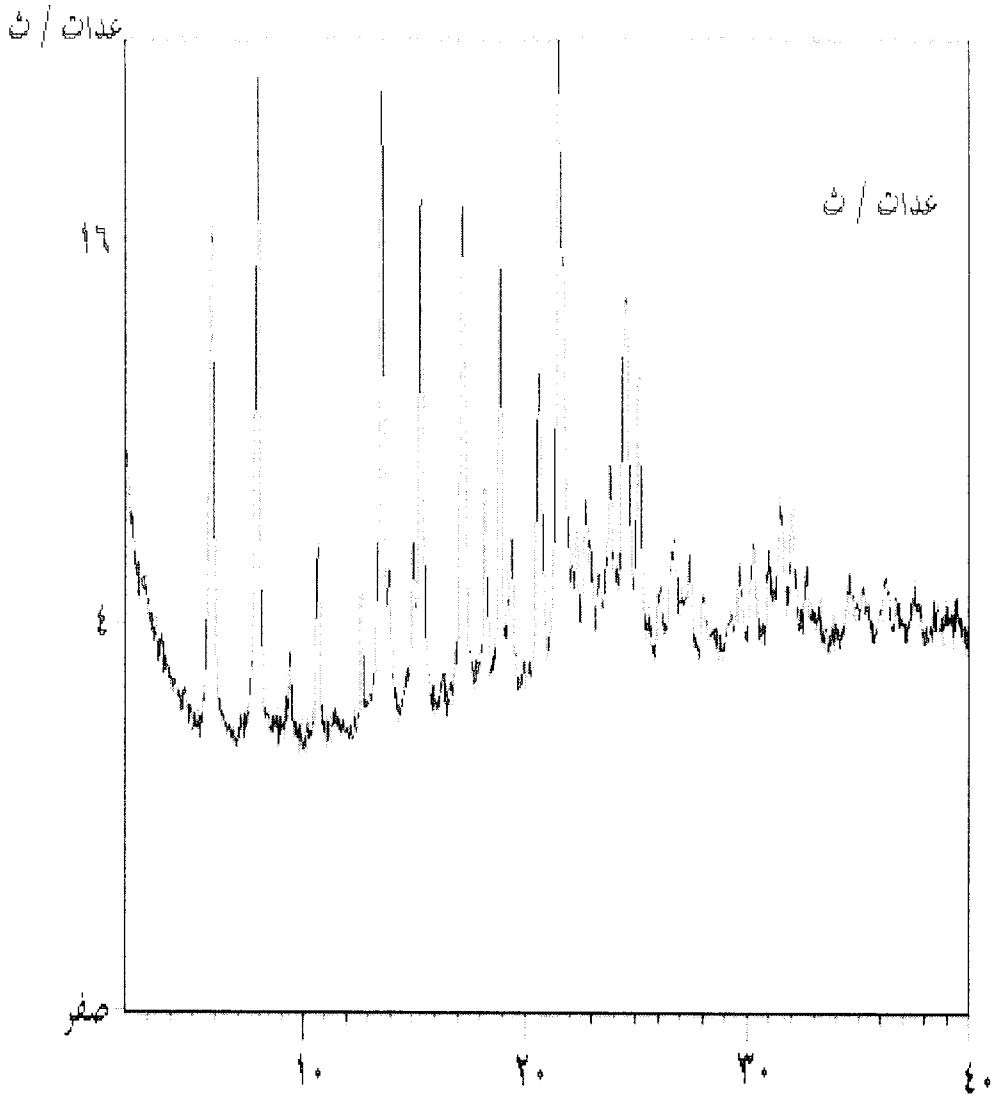
شكل ١٣



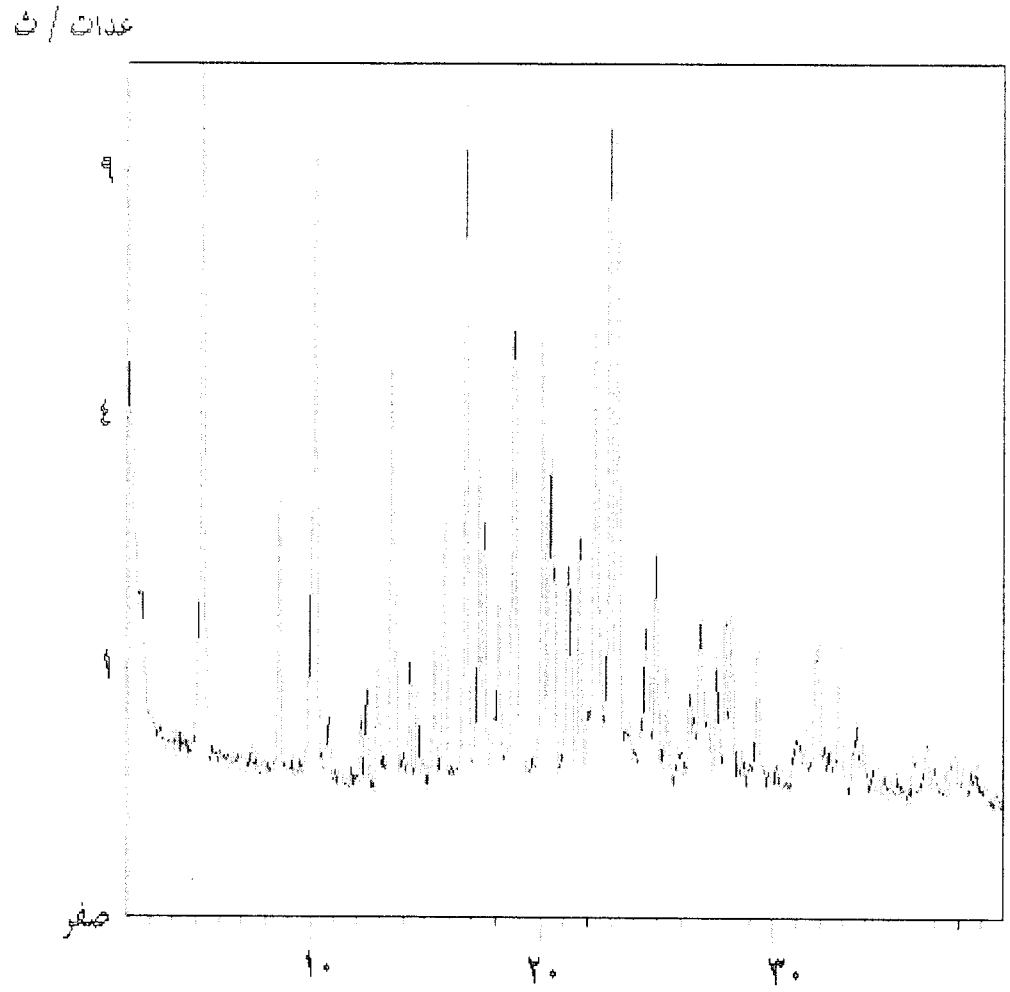
شكل ١٤



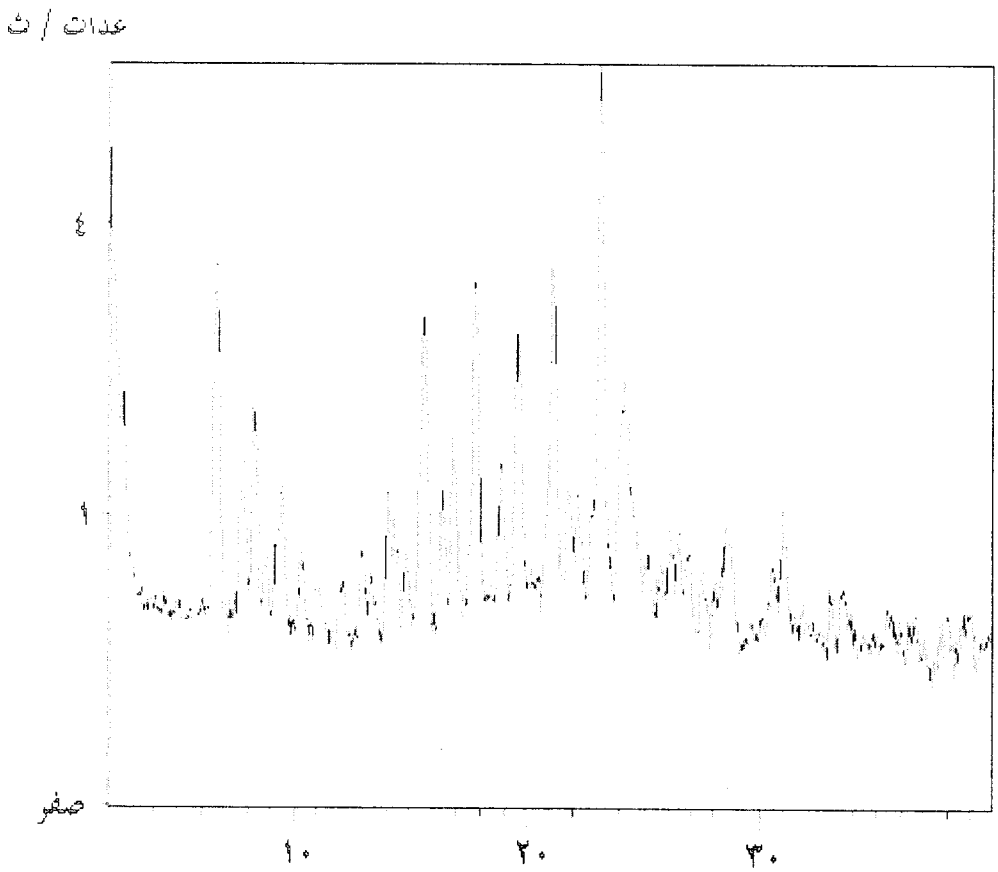
شكل ١٥



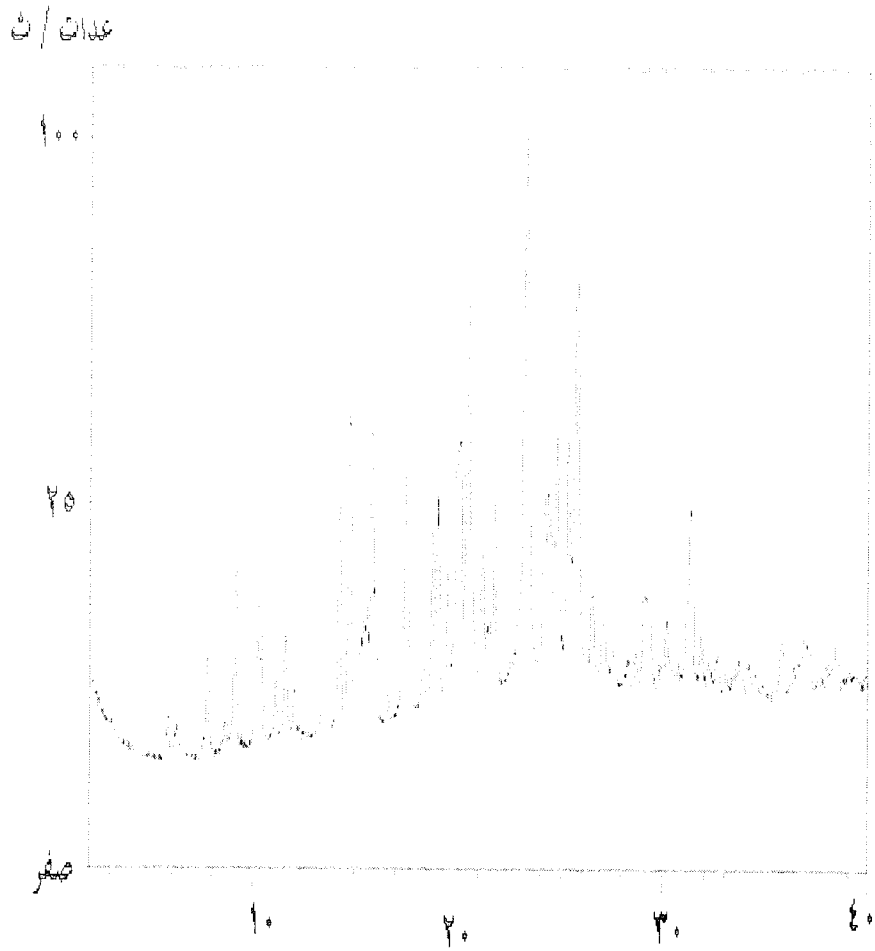
شكل ١٦



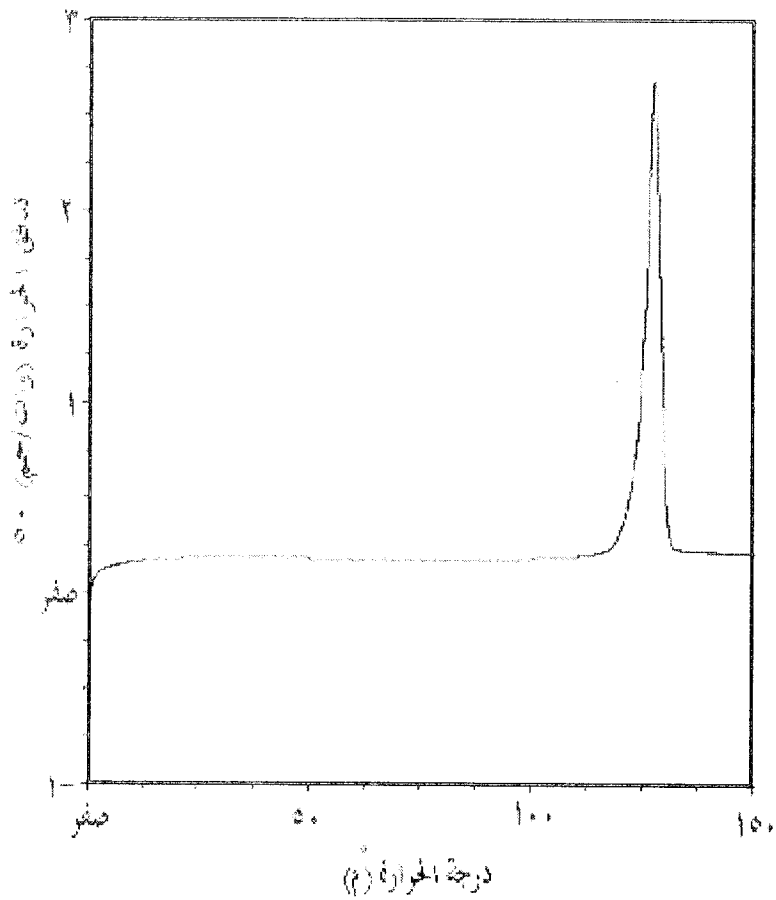
شكل ١٧



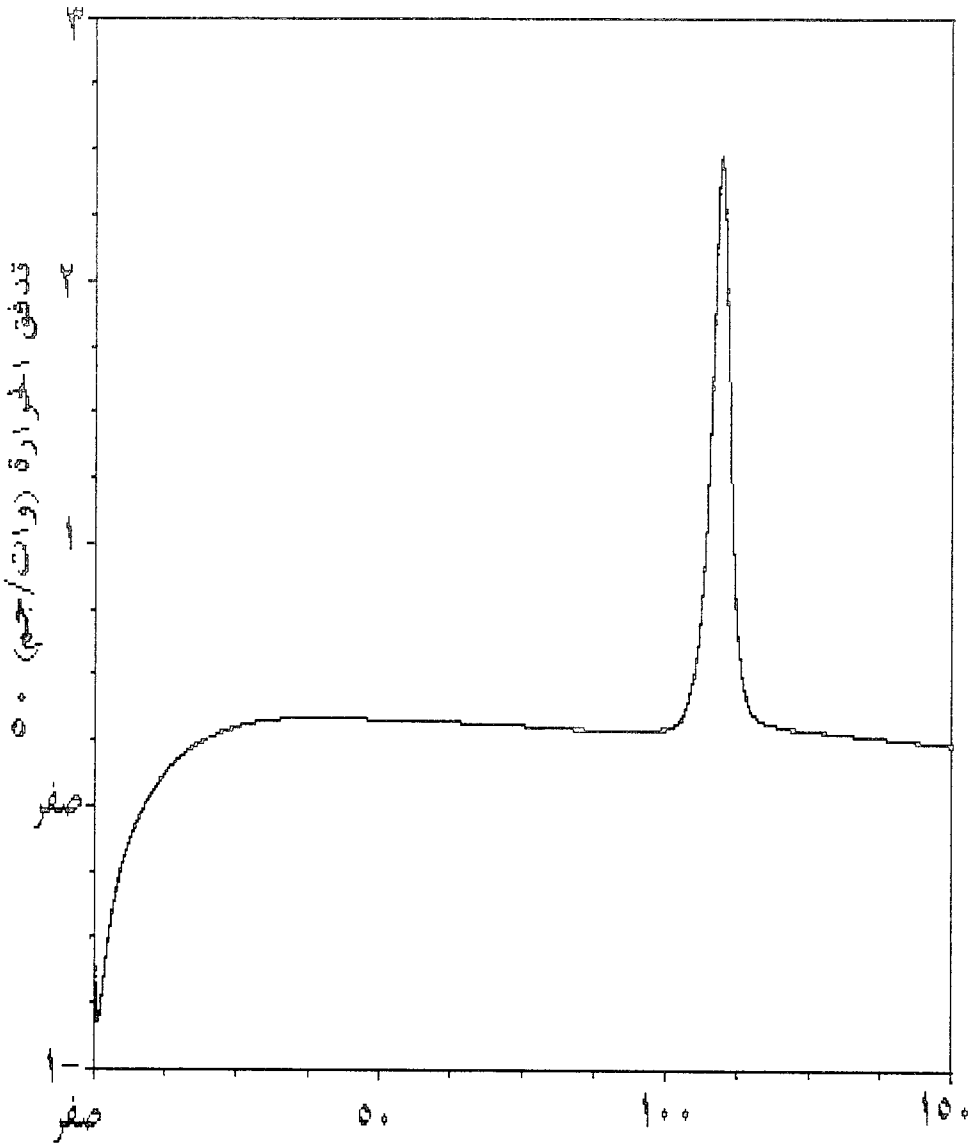
شكل ١٨



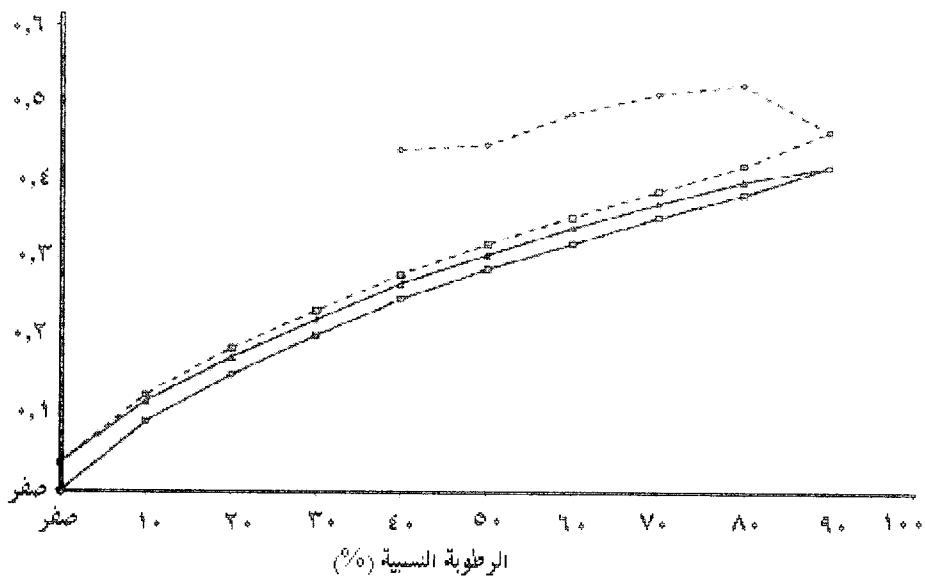
شكل ١٩



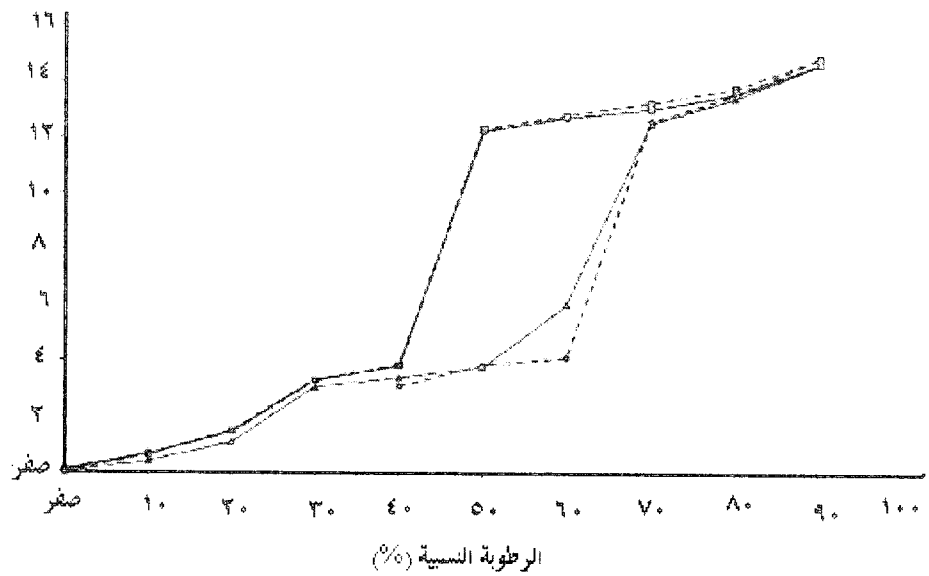
شكل ٢٠



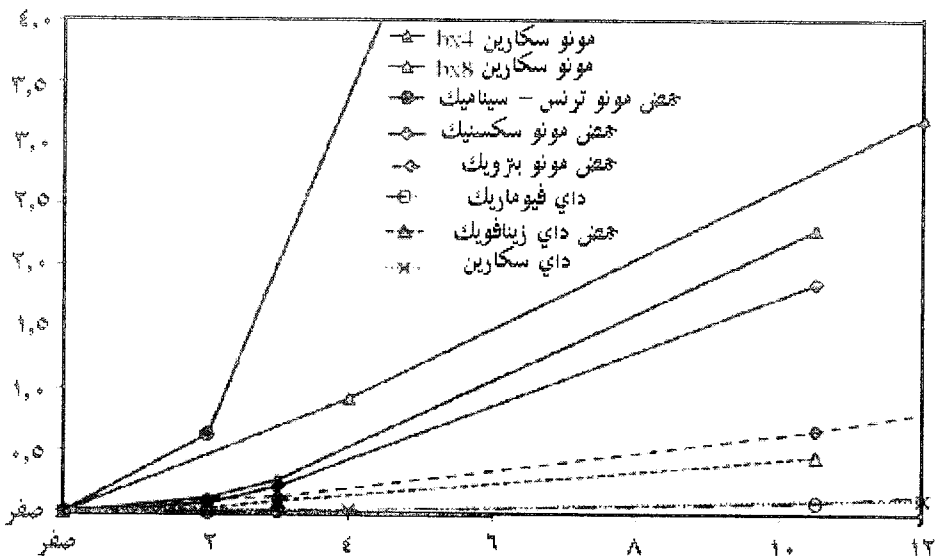
شكل ٢١


٠,٦
٠,٥
٠,٤
٠,٣
٠,٢
٠,١
صفر
صفر ١٠ ٢٠ ٣٠ ٤٠ ٥٠ ٦٠ ٧٠ ٨٠ ٩٠ ١٠٠
الرطوبة النسبية (٪)

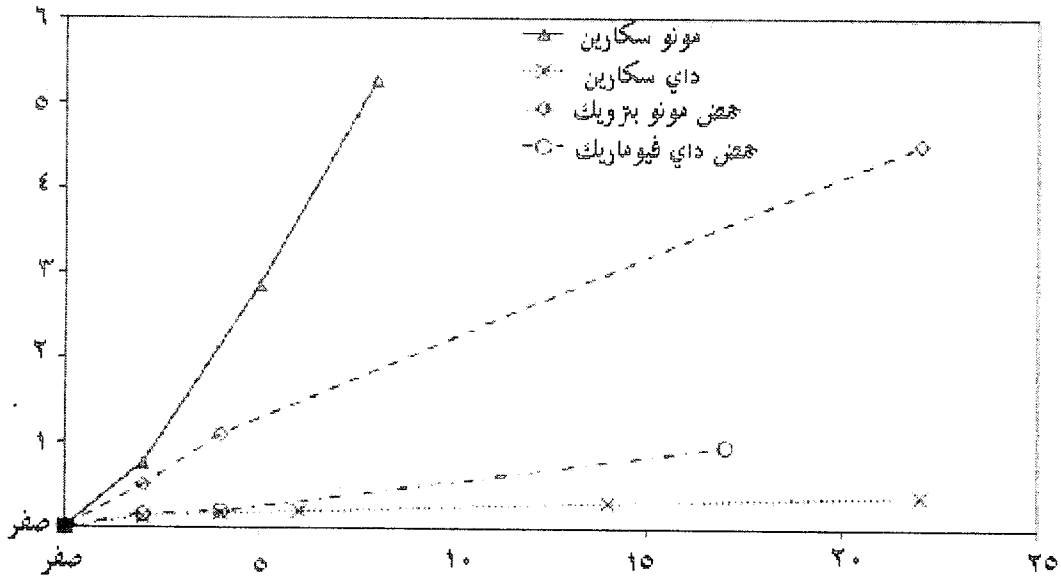
شكل ٢٢


١٦
١٤
١٢
١٠
٨
٦
٤
٢
صفر
صفر ١٠ ٢٠ ٣٠ ٤٠ ٥٠ ٦٠ ٧٠ ٨٠ ٩٠ ١٠٠
الرطوبة النسبية (٪)

شكل ٢٣


٤,٠
٣,٥
٣,٠
٢,٥
٢,٠
١,٥
١,٠
٠,٥
صفر
صفر
٢
٤
٦
٨
١٠
١٢
مونو سكارين lx4
مونو سكارين lx8
حمض مونو ترنس - سينامبك
حمض مونو سكسنيك
حمض مونو بنزويك
داي فينوماريك
حمض داي زينافويك
داي سكارين
الزمن (بالأسابيع)

شكل ٢٤


مونو سكارين
داي سكارين
حمض مونو بترويك
حمض داي فيوماريك
٦
٥
٤
٣
٢
١
صفر
صفر
٥
١٠
١٥
٢٠
٢٥
الزمن (بالأسابيع)

شكل ٢٥