

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 33284 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4439; C07D 401/06; A61P 25/00**
(43) Date de publication : **02.05.2012**

(21) N° Dépôt : **34366**
(22) Date de Dépôt : **21.11.2011**
(30) Données de Priorité : **19.05.2009 EP 09305456.7**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2010/056824 18.05.2010**
(71) Demandeur(s) : **BIOPROJET, 30, Rue des Francs Bourgeois 75003 Paris (FR)**
(72) Inventeur(s) : **CAPET, Marc ; LABEEUW, Olivier ; BERREBI-BERTRAND, Isabelle ; ROBERT, Philippe ; LIGNEAU, Xavier ; LECOMTE, Jeanne-Marie ; SCHWARTZ, Jean-Charles**
(74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

(54) Titre : **NOUVEAUX SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES DE 4-(1H-IMIDAZOL-4-YLMETHYL) PYRIDINE ET LEURS UTILISATIONS THERAPEUTIQUES**
(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques d'immethridine, en particulier de nouveaux sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci, tels que le sel de dioxalate d'immethridine, ainsi que ses utilisations thérapeutiques et un nouveau procédé de préparation.

16 - خلأط تشمل ملح مقبول صيدليا من ايميثرابين و كذلك المواد المذابة منه و تشمل الصور الهيدرية و الصور متعددة الأشكال لهذه الاملاح و / او الصور متعددة الأشكال من صور المواد المذابة منه (تشمل الهيدرات) مع منظم GABA-A ايجابي .

5

10

15

20

الوصف المختصر

يختص الاختراع الحالي بتركيب صيدلية جديدة من ايميثرابين ، و خاصة الاملاح المقبولة صيدليا الجديدة منها مثل ملح ثانى اوكسالات من ايميثرابين و كذلك استخدامها العلاجية و عملية تحضيرها الجديدة .

02 MAI 2012

OR 22344

املاح جديدة مقبولة صيدليا من 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل مثيل) - بيريدينو استخداماتها العلاجية

- 5 منشطات مستقبل H3 (H3R) تميل تثبط اطلاق الهيستامين الداخلى من مخازنه فى المخ او الجهاز المعدى المعوى . و هى تمثل ادوية مهمة لمعالجة العديد من الامراض فى CNS مثل امراض النوم او الامراض النفسية العصبية و كذلك فى الانسجة الخارجية مثلا فى الجهاز المعدى معوى و الجهاز الدورى (Celanire S. et al.) فى " مستقبل الهيستامين الثالث " D.Vohora ، مطبعة CRC ، 2009 ، صفحة 103 - 165) .
- 10 و بالرغم من ذلك منشطات H3R اى مناهضات الهيستامين الكاملة او الجزئية المعروفة من قبل هى مشتقات ايميدازول التى بها عدد من العيوب الناتجة من نواة الايميدازول .
اولا ، انها مثل الهيستامين نفسه ، ركائز جيدة لهيستامين N - مثيل ترانسفيريز (HMT) ، و انزيم ايسى وفير فى كبد الانسان ، و الذى يؤكد تثبيط مرور اولى كافى لهذه المركبات عبر نقل مجموعة مثيل فى الوضع تيلي . و انزيم N - مثيل ترانسفيريز هو انزيم ايسى كبير فى مخ الحيوانات و منها الانسان . و كلا الموضوعين يمينا لمنع او على الاقل تقليل فاعليات منشطات H3R المحتوية الايميدازول .
- 15 ثانيا ، الادوية التى تحتوى الايميدازول عادة مثبتات فعالة و / او منشطات لانزيمات سيتوكروم P450 ، و هو عيب للاستخدامات العلاجية حيث ان تثبيط او تنشيط سيتوكروم P450 يؤدى الى تفاعلات دواء - دواء اساسية التى تعقد العلاجات المساعدة . و بالتالى خلال العقود الاخيرة المجهودات فمن قبل الكيميائيين الاطباء فى روابط H3R قد وجهت لاكتشاف مركبات لا تحتوى الايميدازول (Celanire et al. ibid.) .
- 20 ثالثا ، بعض منشطات H3R يمكن ان يكون لها خواص كيميائية نفسية غير متوائمة او متوائمة بصعوبة مع استخداماتها كأدوية مثل عدم الثبات الكيماى او الخواص الاسترطابية . و العيوب الواردة بعاليه يمكن ا توضح لماذا اى من منشطات H3R المحتوية الايميدازول وصلوا الى مستوى الاستخدامات العلاجية فى الانسان .
- 25 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل مثيل) - بيريدين معروف ايضا باسم ايميثريدين و صف ايضا من Red Trav . Chem , Pays-Bas ، van der Stol et al. ، 102 ، 364 - 367 ، 1983 . و فاعليته H3R تم تقريرها من Celanire S. et al. (الاجتماع السنوى رقم 35 لمجتمع ابحاث الهيستامين الاوروبى ، Delphi ، اليونان ، 2006 ، Poster P5) ، Wijtman et al . (حلقة النقاش الخامسة عشر Camerino - Noordwijkerhout ، Noordwijkerhout ، هولندا ، 2005 ، Poster) ، و ثانى هيدروبروميد المناظر تم دراسته بواسطة Kitbunnadaj R. et al . (جريدة الكيمياء الطبية 2004 ، 47 ، 2414 - 2417) .
- 30 و سلاسل من المركبات المتعلقة مع 2 و نشاطات ادرياليني و صفت ايضا فى طلب البراءة الامريكى (US 645486) بالرغم من املاح ايميثريدين و فاعليتها H3R لم توصف و لم يتم اقتراحها .
- 35 و بالرغم من ان فاعلية H3R فى المختبر لمركب 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل مثيل) - بيريدين قد قررت من Celanire S. et al . و Wijtman et al . (انظر بعاليه) ، هؤلاء لمؤلفين اعتبروا ان هذا المركب كاداة و ليس كدواء . و هذا من المفترض ان يكون بسبب العيوب المتوقعة لهذا البناء المحتوى الايميدازول ، و ذلك طبقا للمعلومات العامة المذكورة بعاليه . و بصفة خاصة اكثر ، الدواء المطروح من Celanire S. et al حيويته فى جسم
- 40 الجسم الحى منخفضة حتى عند اعطائه عن طريق الغشاء البريتونى للفئران فان انواع لها فاعلية HMT كبدى منخفضة فان الجرعات حتى 10 مليجرام / كجم وجد انها مهمة لتقليل الهيستامين فى

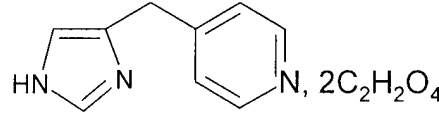
المخ و هذا مقترح فى الانسان امن الدواء المعطى عن طريق الفم لابد ان يكون اقل قوة نتيجة لمروره التثبيطى للكبد فى الانواع التى لها فاعلية HMT عالية . و فى اى حالة تفاعلات ايميثريدين مع HMT و فقدانها للسمية لم تسجل و بالتالى فشلت ان تكشف عن اهمية الدواء للاستخدامات العلاجية فى علاجات الانسان .

5 و كلها مع بعض ، هذه الدراسات للفن السابق تؤكد ان ايميثريدين يمكن ألا يكون من الممكن اعتباره كدواء و لكن يمكن ان يستخدم كاداة ابحاث .

و المخترعون الحاليون قد وجدوا من المدهش ، و على عكس كل التوقعات ان ايميثريدين و املاحه المقبولة صيدليا تكون مناسب لعلاجات الانسان و تشمل دلائل لم ترد من قبل . و بصفة خاصة ، فقد وجدوا ان املاح ايميثريدين لها خواص غير متوقعة التى تجعل منشطات H3R فى الخلية الحية فعالة و تبدو كادوية تستخدم فى علاجات الانسان و تتفادى العيوب الواردة بعاليه .

10 بدقة اكثر ، فقد اكتشف الآن ان املاح ايميثريدين مثل املاح الاوكسالات من 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل مثيل) - بيريدين، و خاصة ملح ثانى اوكسالات ، لها خواص غير متوقعة عن ايميثريدين او املاح اخرى من ايميثريدين مثل قابلية الثبات ، الاسترطاب المتناقص و قابليات التنقية و عرض كل الخواص المطلوبة لتؤخذ فى الاعتبار كادوية فعالة تستخدم فى عدة مناطق من علاجات الانسان .

15 و طبقا لاحد الاهداف ، يتعلق الاختراع الحالى بتركيب صيدلية تشمل ايميثريدين او واحد من املاحه المقبولة و يفضل ان يشمل ملح مقبول صيدليا من ايميثريدين و يفضل اكثر املاح الاوكسالات لايميثريدين ، و خاصة ملح ثانى اوكسالات لايميثريدين له الصيغة (1) :



20 و الاملاح المقبولة من ايميثريدين يمكن ان تختار ، بصفة خاصة ، من املاح هيدروبروميد ، املاح هيدروكلوريد ، املاح هيدروجين كبريتات ، املاح طولوين سلفونات ، املاح كامفور سلفونات ، املاح بنزين سلفونات ، املاح فوسفات ، املاح ميثان سلفونات ، املاح ملح - كيتو جلوتارات ، املاح اوكسالات ، املاح كبريتات مثل الاملاح الاضافية الاولية او الثنائية ، و على وجه الخصوص ثانى هيدروبروميد ، املاح ثانى هيدروكلوريد ، املاح ثانى هيدروجين كبريتات ، املاح طولوين سلفونات ، ثانى طولوين سلفونات ، املاح ثانى كامفور سلفونات ، املاح ثانى بنزين سلفونات ، املاح فوسفات ، املاح ثانى ميثان سلفونات ، املاح ملح - كيتو جلوتارات ، املاح احادى ، ثانى اوكسالات و احادى كبريتات لايميثريدين .

25 و طبقا لهدف اخر ، يتعلق الاختراع الحالى الاملاح الجديدة من ايميثريدين كما هو موصوف بعاليه ، و خاصة املاح هيدروبروميد ، هيدروكلوريد ، هيدروجين كبريتات ، طولوين سلفونات ، ثانى طولوين سلفونات ، ثانى كامفور سلفونات ، ثانى بنزين سلفونات ، فوسفات ، ثانى ميثان سلفونات ، ملح - كيتو جلوتارات ، ملح احادى اوكسالات ، ثانى اوكسالات لايميثريدين ، و يفضل ملح ثانى اوكسالات لايميثريدين .

ثانى اوكسالات ايميثريدين هو مسحوق ابيض بلورى له وزن جزيئى = 339.26 جرام . فانه يشار اليه باسم BP1.5375 ثانى اوكسالات .

35 و كما هو مستخدم هنا فان ايميثريدين يشير الى املاح اضافية لايميثريدين ، و كذلك المواد المذابة منها و تشمل صور هيدرية و الصور متعددة الاشكال لهذه الاملاح و / او الصور متعددة الاشكال من صور المواد المذابة منه (تشمل الهيدرات) .

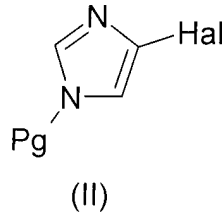
و كما يتضح من الامثلة ، 3 صور متعددة الاشكال من ايميثريدين ثانى اوكسالات قد عرف بواسطة المخترعين و تسمى الصورة 1 ، الصورة 2 و الصورة 3 . الصورة متعددة الاشكال 3 من

ايميثرين ثاني اوكسالات تناظر الى رسم الحيود الضوئي لاشعة اكس للشكل 1 تكون مفضلة بصفة خاصة . و الصورة متعددة الاشكال 3 المذكورة لايميثرين ثاني اوكسالات تشمل تمييز قمة عند 16.6⁰ بحيود اشعة اكس .

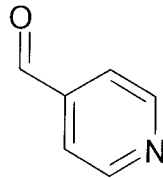
و طبق لهدف اخر فان الاختراع الحالي يتعلق بعملية تحضير املاح جديدة من ايميثرين ، مثل املاح اوكسالات لايميثرين مثل ثاني اوكسالات . و تشمل هذه العملية خطوة تفاعل ايميثرين مع الحمض المناظر مثل حمض اوكساليك . و يفضل ، ان يم التفاعل في مذيب عضوي مناسب مثل بروبان - 2 - اول او كحول اخر مناسب ، اسيتون او اي كيتون اخر مناسب . و عامة ، قيم تركيز ايميثرين و هذا الحمض مثل حمض الاوكساليك تعتمد على درجة التلميح المطلوبة . بصفة خاصة ، اذا كان مطلوب ملح احادي اوكسالات فان الكميات الجزئية المتساوية من ايميثرين و حمض الاوكساليك يتم استخدامها . اذا كان مطلوب ملح ثاني اوكسالات مرتين اكثر من حمض الاوكساليك فانه يستخدم ايميثرين .

ايميثرين يمكن ان يحضر باستخدام او ضبط اي طرق معروفة ، مثل تلك الموصوفة في البراءة الامريكية 6465486 ، kitbunnadaji et al ، جريدة الكيمياء الطبيعية . 2004 ، 47 ، 2417 - 2414 ، جريدة الكيمياء الطبيعية . 2003 ، 46 ، 5457 - 5445 ، Wijtman et al . ، حلقة النقاش الخامسة عشر Noordwijkerhout ، Noordwijkerhout - Camerino ، هولندا ، 2005 ، Poster ، Vaccaro et al . ، BMCL2006 ، 16 ، 395 - 399 ، و Alcalde et al . ، رابع هيدرون 52 ، 48 ، 15197 - 15208 ، 1996 .

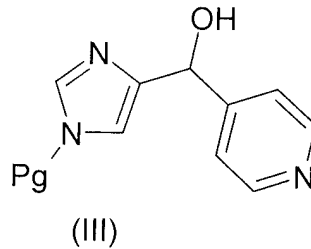
و طبقا لمجال مفضل ، عملية الاختراع تشمل خطوة تحضير ايميثرين بازواج مركب الصيغة (II)



مع مركب الصيغة (III)



حيث Hal تمثل ذرة هالوجين ، مثل اليود ، Pg تمثل مجموعة حماية الامينو مثل ثالث تيل (ثالث فينيل مثيل) ، ثاني مثيل سلفامويل الخ . للحصول على المركب له الصيغة :



25

تلاها نزع الاوكسجين / نزع الحماية لمجموعة الحماية من المركب الناتج (III) .

Handwritten signature or mark.

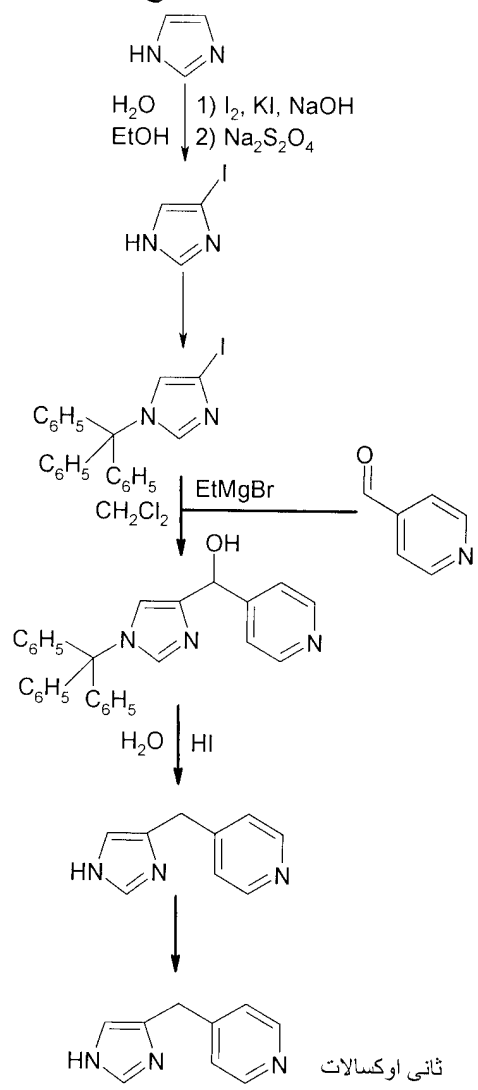
و يتم هذا الازدواج عادة طبقا لتفاعل التبادل الفلزى ، فى وجود EtMgBr طبقا لخطوات قياسية . و عامة ، تضاف العوامل عند درجات حرارة بين - 20⁰ م و صفر⁰ م و لخلي التفاعلى يمكن ان يترك بعد ذلك ليسخن عند درجة حرارة الغرفة .

و تفاعل نزع الاوكسجين / نزع الحماية من المميز ان يتم باى وسائل نزع الاوكسجين / نزع الحماية مناسبة مثل HI (حمض ايودهيدريك) ، الهيدرجة باستخدام فلز انتقالي مثل Pd(OH)₂ كحفاز ، ثالث اثيل سيلان / حمض ثالث فلورو خليك - بوران / ثانى مئيل سلفيد او NaBH₄ / حمض ثالث فلورو خليك و يفضل HI .

و يمكن ان يتم لتفاعل عند درجة حرارة تكون بين درجة حرارة الغرفة و درجة حرارة لارتجاع لخليط التفاعل .

و تفاعل نزع الاوكسجين / نزع الحماية يمكن من المميز ان يتم بعد عزل المنتج الناتج بتفاعل ازدواج .

و التخطيط التالى يوضح مجال مفضل لعملية الاختراع .



و العملية المذكورة للاختراع ستم ايضا اى خطوة عزل و / او تنقية للمركب المطلوب له الصيغة (I) .

و المنتجات المبتدأ بها و / او التفاعلات يمك ان تتوفر تجاريا او يمكن ان تحضر بواسطة الملمين بالمجال بوضع او ضبط الخطوات الموصوفة فى الجزء التجريبي فيما بعد .

Handwritten signature

- و خاصية مهمة اخرى تتعلق بالتخليق الصناعى للدواء هو سهولة التنقية خلال البلورة لاملاح لاوكسالات بالمقارنة بثانى هيدروبروميدي . و من المدهش ان المخترعين الحاليين قد اكتشفوا ان الايميدازول ، الملوث الاساسى الناتج من تخليق ايميثريدين يفضل ان يزال بتكوين ثانى اوكسالات ثم بتكوين ثانى هيدروبروميدي كما يتضح من الجزء التجريبي فيما بعد .
- 5 و يطرح الاختراع الحالى ايضا تراكيبي صيدلية تشمل مادة حاملة مقبولة صيدليا و كمية فعالة صيدليا من ملح مقبول صيدليا من ايميثريدين .
- و كما هو مستخدم هنا فان مصطلح " مريض " يشير الى حيوان ذو دم حار مثل الثدييات و يفضل الانسان او طفل الانسان الذى اصيب او عنده استعداد بالاصابة بواحد او اكثر من الامراض او الحالات الموصوفة هنا .
- 10 و كما هو مستخدم هنا فان مصطلح " كمية فعالة صيدليا " يشير الى كمية من مركب الاختراع الحالى الذى يكون فعال فى تقليل ، منع ، معالجة و التحكم فى اعراض الامراض الموصوفة هنا . و مصطلح " التحكم " يشير الى كل العمليات المطروحة هنا الذى يمكن ان يبطل ، يقاطع ، حجز ، توقف تطور الامراض و الحالات الموصوفة هنا و لكن ليس من المهم توضيح المنع الكلى لكل اعراض الامراض و الحالات و هو يشمل المعالجة الوقائية و الاستخدام المزمين .
- 15 و كما هو مستخدم هنا فان مصطلح " مقبول صيدليا " يشير الى تلك المركبات ، المواد ، التراكيبي او صور الجرعات التى تقع فى مجال الحكم الطبى ، المناسب للتلامس مع انسجة الانسان و الحيوانات بدون سمية زائدة ، حساسية ، التهاب او اى مشاكل اخرى مناسبة مع قيم الفائدة / الخطر المعقولة .
- و كما هو مستخدم هنا فان مصطلح " املاح مقبولة صيدليا " يشير الى مشتقات للمركبات الموصوفة حيث ان المركب الاساسى يحور بعمل املاح حمض او قاعدة منه . و الاملاح المقبولة صيدليا تشمل املاح عادية غير سامة او املاح امونيوم رباعية للمركب الاساسى المتكون ، على سبيل المثال ، من احماض غير عضوية و عضوية غير سامة . على سبيل المثال ، هذه الاملاح العادية الغير سامة تشمل تلك المشتقة من احماض غير عضوية مثل هيدروكلوريك ، هيدروبروميك ، كبريتيك ، سلفاميك ، فوسفوريك ، نيتريك و ما شابه ، و الاملاح المحضرة من الاحماض العضوية مثل الخليك ، البروبيونيك ، سكسينيك ، طرطريك ، سيتريك ، ميثان سلفونيك ، بنظرين سلفونيك ، جلوكورونيك ، جلوتاميك ، بنزويك ، سيلسيليك ، طولوين سلفونيك ، اوكساليك ، فيومريك ، ماليك ، هيدروجين كبريتيك ، كامفور سلفونيك ، الفا - كيتو جلوتاريك ، اوكساليك و ماشابه . و املاح الاضافة الاخرى تشمل املاح امونيوم مثل تروميثامين ، ميجلومين ، ايبوجلامين ، الخ ، املاح فلز مثل الصوديوم ، البوتاسيوم ، الكالسيوم ، الزنك او الماغنيسيوم . و يفضل ان يشير المصطلح الى املاح احادى اوكسالات و ثانى اوكسالات لايميثريدين و بصفة خاصة لاملاح ثانى اوكسالات لايميثريدين .
- 20 و كما هو مستخدم هنا فان مصطلح " املاح مقبولة صيدليا " يشير الى مشتقات للمركبات الموصوفة حيث ان المركب الاساسى يحور بعمل املاح حمض او قاعدة منه . و الاملاح المقبولة صيدليا تشمل املاح عادية غير سامة او املاح امونيوم رباعية للمركب الاساسى المتكون ، على سبيل المثال ، من احماض غير عضوية و عضوية غير سامة . على سبيل المثال ، هذه الاملاح العادية الغير سامة تشمل تلك المشتقة من احماض غير عضوية مثل هيدروكلوريك ، هيدروبروميك ، كبريتيك ، سلفاميك ، فوسفوريك ، نيتريك و ما شابه ، و الاملاح المحضرة من الاحماض العضوية مثل الخليك ، البروبيونيك ، سكسينيك ، طرطريك ، سيتريك ، ميثان سلفونيك ، بنظرين سلفونيك ، جلوكورونيك ، جلوتاميك ، بنزويك ، سيلسيليك ، طولوين سلفونيك ، اوكساليك ، فيومريك ، ماليك ، هيدروجين كبريتيك ، كامفور سلفونيك ، الفا - كيتو جلوتاريك ، اوكساليك و ماشابه . و املاح الاضافة الاخرى تشمل املاح امونيوم مثل تروميثامين ، ميجلومين ، ايبوجلامين ، الخ ، املاح فلز مثل الصوديوم ، البوتاسيوم ، الكالسيوم ، الزنك او الماغنيسيوم . و يفضل ان يشير المصطلح الى املاح احادى اوكسالات و ثانى اوكسالات لايميثريدين و بصفة خاصة لاملاح ثانى اوكسالات لايميثريدين .
- 25 و كما هو مستخدم هنا فان مصطلح " املاح مقبولة صيدليا " يشير الى مشتقات للمركبات الموصوفة حيث ان المركب الاساسى يحور بعمل املاح حمض او قاعدة منه . و الاملاح المقبولة صيدليا تشمل املاح عادية غير سامة او املاح امونيوم رباعية للمركب الاساسى المتكون ، على سبيل المثال ، من احماض غير عضوية و عضوية غير سامة . على سبيل المثال ، هذه الاملاح العادية الغير سامة تشمل تلك المشتقة من احماض غير عضوية مثل هيدروكلوريك ، هيدروبروميك ، كبريتيك ، سلفاميك ، فوسفوريك ، نيتريك و ما شابه ، و الاملاح المحضرة من الاحماض العضوية مثل الخليك ، البروبيونيك ، سكسينيك ، طرطريك ، سيتريك ، ميثان سلفونيك ، بنظرين سلفونيك ، جلوكورونيك ، جلوتاميك ، بنزويك ، سيلسيليك ، طولوين سلفونيك ، اوكساليك ، فيومريك ، ماليك ، هيدروجين كبريتيك ، كامفور سلفونيك ، الفا - كيتو جلوتاريك ، اوكساليك و ماشابه . و املاح الاضافة الاخرى تشمل املاح امونيوم مثل تروميثامين ، ميجلومين ، ايبوجلامين ، الخ ، املاح فلز مثل الصوديوم ، البوتاسيوم ، الكالسيوم ، الزنك او الماغنيسيوم . و يفضل ان يشير المصطلح الى املاح احادى اوكسالات و ثانى اوكسالات لايميثريدين و بصفة خاصة لاملاح ثانى اوكسالات لايميثريدين .
- 30 و كما هو مستخدم هنا فان مصطلح " املاح مقبولة صيدليا " يشير الى مشتقات للمركبات الموصوفة حيث ان المركب الاساسى يحور بعمل املاح حمض او قاعدة منه . و الاملاح المقبولة صيدليا تشمل املاح عادية غير سامة او املاح امونيوم رباعية للمركب الاساسى المتكون ، على سبيل المثال ، من احماض غير عضوية و عضوية غير سامة . على سبيل المثال ، هذه الاملاح العادية الغير سامة تشمل تلك المشتقة من احماض غير عضوية مثل هيدروكلوريك ، هيدروبروميك ، كبريتيك ، سلفاميك ، فوسفوريك ، نيتريك و ما شابه ، و الاملاح المحضرة من الاحماض العضوية مثل الخليك ، البروبيونيك ، سكسينيك ، طرطريك ، سيتريك ، ميثان سلفونيك ، بنظرين سلفونيك ، جلوكورونيك ، جلوتاميك ، بنزويك ، سيلسيليك ، طولوين سلفونيك ، اوكساليك ، فيومريك ، ماليك ، هيدروجين كبريتيك ، كامفور سلفونيك ، الفا - كيتو جلوتاريك ، اوكساليك و ماشابه . و املاح الاضافة الاخرى تشمل املاح امونيوم مثل تروميثامين ، ميجلومين ، ايبوجلامين ، الخ ، املاح فلز مثل الصوديوم ، البوتاسيوم ، الكالسيوم ، الزنك او الماغنيسيوم . و يفضل ان يشير المصطلح الى املاح احادى اوكسالات و ثانى اوكسالات لايميثريدين و بصفة خاصة لاملاح ثانى اوكسالات لايميثريدين .
- 35 و كما هو مستخدم هنا فان مصطلح " املاح مقبولة صيدليا " يشير الى مشتقات للمركبات الموصوفة حيث ان المركب الاساسى يحور بعمل املاح حمض او قاعدة منه . و الاملاح المقبولة صيدليا تشمل املاح عادية غير سامة او املاح امونيوم رباعية للمركب الاساسى المتكون ، على سبيل المثال ، من احماض غير عضوية و عضوية غير سامة . على سبيل المثال ، هذه الاملاح العادية الغير سامة تشمل تلك المشتقة من احماض غير عضوية مثل هيدروكلوريك ، هيدروبروميك ، كبريتيك ، سلفاميك ، فوسفوريك ، نيتريك و ما شابه ، و الاملاح المحضرة من الاحماض العضوية مثل الخليك ، البروبيونيك ، سكسينيك ، طرطريك ، سيتريك ، ميثان سلفونيك ، بنظرين سلفونيك ، جلوكورونيك ، جلوتاميك ، بنزويك ، سيلسيليك ، طولوين سلفونيك ، اوكساليك ، فيومريك ، ماليك ، هيدروجين كبريتيك ، كامفور سلفونيك ، الفا - كيتو جلوتاريك ، اوكساليك و ماشابه . و املاح الاضافة الاخرى تشمل املاح امونيوم مثل تروميثامين ، ميجلومين ، ايبوجلامين ، الخ ، املاح فلز مثل الصوديوم ، البوتاسيوم ، الكالسيوم ، الزنك او الماغنيسيوم . و يفضل ان يشير المصطلح الى املاح احادى اوكسالات و ثانى اوكسالات لايميثريدين و بصفة خاصة لاملاح ثانى اوكسالات لايميثريدين .
- 40 و كما هو مستخدم هنا فان مصطلح " املاح مقبولة صيدليا " يشير الى مشتقات للمركبات الموصوفة حيث ان المركب الاساسى يحور بعمل املاح حمض او قاعدة منه . و الاملاح المقبولة صيدليا تشمل املاح عادية غير سامة او املاح امونيوم رباعية للمركب الاساسى المتكون ، على سبيل المثال ، من احماض غير عضوية و عضوية غير سامة . على سبيل المثال ، هذه الاملاح العادية الغير سامة تشمل تلك المشتقة من احماض غير عضوية مثل هيدروكلوريك ، هيدروبروميك ، كبريتيك ، سلفاميك ، فوسفوريك ، نيتريك و ما شابه ، و الاملاح المحضرة من الاحماض العضوية مثل الخليك ، البروبيونيك ، سكسينيك ، طرطريك ، سيتريك ، ميثان سلفونيك ، بنظرين سلفونيك ، جلوكورونيك ، جلوتاميك ، بنزويك ، سيلسيليك ، طولوين سلفونيك ، اوكساليك ، فيومريك ، ماليك ، هيدروجين كبريتيك ، كامفور سلفونيك ، الفا - كيتو جلوتاريك ، اوكساليك و ماشابه . و املاح الاضافة الاخرى تشمل املاح امونيوم مثل تروميثامين ، ميجلومين ، ايبوجلامين ، الخ ، املاح فلز مثل الصوديوم ، البوتاسيوم ، الكالسيوم ، الزنك او الماغنيسيوم . و يفضل ان يشير المصطلح الى املاح احادى اوكسالات و ثانى اوكسالات لايميثريدين و بصفة خاصة لاملاح ثانى اوكسالات لايميثريدين .

تشمل منع التوتر ، الألم ، الاعراض الجسدية النفسية ، الارق ، الصداع النصفى ، حالات الجهاز التنفسي ، الحساسية و الالتهابات (الازمة ، التهاب رئوى ، التهاب الانف ، التهاب الرغامى و ما شابه) ، حالت امراض القلب (خلال اداء عضلة القلب و الكسور) ، حالات الجهاز الهضمي كنتيجة لحركاتها المضادة للافرزات و المضادة للالتهابات (القرع امعوية و قرع الاثنى عشر ، ارتجاع المرئ - المعوى ، التهاب القولون التقرحى ، داء كرون ، داء تهيج الامعاء ، سلس اليراز و ما شابه) ، حالات الجهاز البولى التناسلى (التهاب المثانة ، التهاب الرحم ، الاعراض التى تسبق الحيض او الدورة الشهرية ، التهابات البروستاتا ، سلس البول ، الامراض التناسلية) و الحالات التى تخص الجهاز الجلىدى (الارتيكاريا و الحكمة) ، التهاب المفاصل و الامراض الروماتزمية الاخرى ، التهاب الملتحمة و التهابات العيون الاخرى ، سلس اللعاب ، الافرازات ، الالتهابات ، النوم او امراض النظام اليوماوى ، مسببات الاختلاج ، امراض افرازات النظام الوطائى النخامى ، حالات الاكتئاب ، امراض الدورة الدموية فى المخ ، امراض جهاز المناعة و حالات الحساسية .

و بصفة خاصة ، مركبات الاختراع يمكن ان تستخدم كعامل له تأثير نفسى ، منوم و منظم للنوم و / او كعامل مساعد للتخدير .

و على غير الموقع ، اكتشف المخترعون الحاليون ان الاملاح المقبولة صيدليا من ايميثريدين من المدهش انها تمنع الاحداث المعاكسة المصاحبة للاستخدام المزمين للادوية مثل منظم مستقبل GABA-A ايجابى ، امراض ادمان الكحول ، امراض النوم و تشمل الكمون عند بداية النوم ، النقص فى النوم العميق ، امراض تغيير الساعة البيولوجية ، الارق النسبى ، القلق ، و مثل هذه الاعراض المعاكسة تسمى مع بعضها " اعراض الانسحاب " المصاحبة للتوقف المفاجئ بعد التعاطى المستمر .

و بالتالى يطرح الاختراع الحالى لمخ مقبول صيدليا لايميثريدين لمنع و / او معالجة اعراض الامتناع ، اعراض الانسحاب و / او ادمان الكحول و المخدرات ، مناهض مستقبل بنزوثانى ازابين .

و طبقا لهدف اخر للاختراع فانه يطرح ايضا خلائط تشمل ملح مقبول صيدليا من ايميثريدين مع منظم مستقبل GABA-A ايجابى .

و طبقا لهدف اخر للاختراع فانه يتعلق ايضا بطرق للمعالجة تشمل اعطاء كمية فعالة من الملح المقبول صيدليا من ايميثريدين لمعالجة و / او منع الحالات او الامراض المذكورة بعاليه . و تعريف هذه الحالات التى تحتاج العلاج من الامراض و الحالات المذكورة هنا معروف جيدا و مقبول من قبل الملمين بالمجال . و الطبيب المختص فى المجال يمكن ان يعرف باستخدام اختبارات طبية ، الفحص الطبى و التاريخ الطبى الاسرى للحالات المحتاجة للعلاج .

و الكمية الفعالة علاجيا يمكن ان تحدد بعد التشخيص ، كما سيفهم الملمين بالمجال ، باستخدام الطرق التقليدية و النتائج التى تم الحصول عليها بظروف مشابهة . و فى تحديد الكمية الفعالة علاجيا ، عدد من العوامل تؤخذ فى الاعتبار لتحديد التشخيص ، و تشمل ، على سبيل المثال لا الحصر : نوع المريض ، حجمه ، عمره ، صحته العامة ، المرض المعين المصاب به ، درجة الاصابة و شدة المرض ، استجابة المريض ، و المراد المتعاطى ، و طريقة التعاطى ، و الخواص الحيوية المتوفرة للمستحضر المتعاطى ، نظام الجرعة المختارة ، استخدام الادوية المصاحبة و ظروف اخرى .

و كمية المركب طبقا للاختراع الذى يحتاج الوصول الى التأثير البيولوجى المطلوب سيختلف اعتمادا على عدة عوامل و تشمل جرعة الدواء المراد تعاطيه ، الخواص الكيميائية (مثل كره الماء) للمركب المستخدم و قوة المركبات و نوع المرض ، الحالة المرضية للمريض و طريقة التعاطى .

- و بصفة عامة ، مركبات هذا الاختراع يمكن ان توجد فى محلول منظم فسيولوجى مائى يحتوى مركب 0.1 - 10 % و / ح للتعاطى عن طريق غير الطريق المعوى . و الجرعة المثلى تتراوح بين 0.1 µg /كجم الى 0.1 جرام / كجم من وزن الجسم فى اليوم ، الجرعة المفضلة تتراوح بين 0.001 مليجرام / كجم الى 1 مليجرام / كجم من وزن الجسم فى اليوم ، و يفضل من 0.001 مليجرام / كجم الى 0.1 مليجرام / كجم من وزن الجسم فى اليوم . و الجرعة اليومية المفضلة للانسان البالغ تشمل 1 ، 5 ، 50 ، 100 و 200 µg ، جرعة مكافئة فى طفل الانسان . و الجرعة المفضلة من الدواء للتعاطى من المحتمل ان تعتمد على متغيرات مثل النوع و مدى تطور المرض او الحالة ، الحالة الصحية العامة للمريض ، الفاعلية البيولوجية النسبية للمركب المختارة و تركيب سواغ المركب و طريقة لتعاطى .
- 10 مركبات الاختراع الحالى لها القدرة على تعطى فى صور وحدات جرعة حيث ان وحدة الجرعة تعنى جرعة فردية التى لها القدرة على تعطى للمريض و التى يمكن تناولها و تعبئتها و تبقى كوحدة جرعة ثابتة كيميائيا و فيزيقيا تشمل اما المركب الفعال نفسه او كتركيب مقبول صيدليا كما سيرد فيما بعد . و على هذا النحو ، الجرعة اليومية المفضلة المثلى تتراوح بين 0.001 مليجرام / كجم الى 1 مليجرام / كجم من وزن الجسم فى اليوم . و كدليل عام ، وحدات الجرعة للانسان تتراوح فى المدى من 0.01 مليجرام الى 3 مليجرام فى اليوم . و يفضل ان تتراوح وحدة الجرعة من 0.005 الى 5 مليجرام تعطى من 1 - 4 مرات فى اليوم و يفضل اكثر من 0.01 مليجرام الى 1 مليجرام مرة واحدة فى اليوم . و المركبات المطروحة هنا يمكن ان تشكل فى تراكيب صيدلية بالخلط مع واحدة او اكثر من السواغ المقبولة صيدليا . و يمكن ان تحضر هذه التراكيب للاستخدام عن طريق الفم ، و خاصة فى صورة اقراص ، اقراص مغلقة ، مستحضرات قابلة للانتشار بالفم مثل تراكيب Lyoc او كبسولات او التعاطى عن طريق غير الطريق المعوى ، و خاصة فى صورة محاليل سائلة ، معلقات او مستحلبات او عن طريق الانف و خاصة فى صورة مساحيق ، قطرات الانف او ايروسولات او عن طريق الجلد ، على سبيل المثال ، موضعيا او عن طريق لزقات جلدية او التعاطى عن طريق العين او عن طريق المهبل او عن طريق الرحم ، و خاصة فى تكوين فرازج (أداة للاستعمال داخل المهبل) او التعاطى عن طريق المستقيم .
- 25 و التراكيب يمكن ان تعطى فى وحدة جرعة و يمكن ان تحضر باى طرق معروفة فى المجال الصيدلى ، على سبيل المثال كما وصف فى ريمينجتون : علوم و تطبيق صيدلى ، الطبعة 20 ، Gennaro, A.R. ، Lippincott Williams & Wilkins : فيلادليا PA ، 2000 . و العوامل الرابطة المتوائمة صيدليا و / او المواد المساعدة يمكن ان توجد كجزء من تركيب . و التراكيب التى تؤخذ عن طريق الفم ستشمل عامة مادة حاملة مخففة حاملة او مادة حاملة صالحة للاكل .
- 30 و الاقراص ، الحبوب ، المساحيق ، الكبسولات ، المستحضرات القابلة للانتشار فى الفم ، الاقراص و ما شابه يمكن ان تحتوى واحد او اكثر من اى من العوامل التالية او المركبات التى لها نفس الطبيعة : مادة رابطة مثل السيلولوز دقيق البلورات او صمغ تراجاكنث ، مادة مخففة مثل النشا او اللاكتوز ، عوامل مفتتة مثل مشتقات النشا و السيلولوز ، مادة تشحيم مثل ستيرات ماغنيسيوم ، عامل انزلاق مثل ثانى اوكسيد سليكون غروى ، عامل تحلية ممثل السكروز او السكرارين ، او عامل نكهة مثل النعناع او سلسيلات مثيل . الكبسولات يمكن ان تكون فى صورة كبسولة صلبة او كبسولة طرية ، التى تصنع عامة من خلائط الجيلاتين تخلط اختياريا مع الملدنات و كذلك كبسولة النشا . و بالاضافة ، صور وحدات الجرعة يمكن ان تحتوى عدة مواد اخرى التى تحور صورة وحدة الجرعة ، مثلا ، الاغلفة السكرية ، صمغ اللاك و عوامل معوية . و صورة جرعات فمية اخرى مثل الشراب و السواغ يمكن ان تحتوى عوامل تحلية ، مواد حافظة ، صبغات ، مواد تلوين و نكهات . بالاضافة ، المركبات الفعالة يمكن ان تدخل الى مستحضرات تذوب

بسرعة او تطلق بطريقة محورة او اطلاق متأخر و حيث ان هذه التراكيب يفضل ان تكون مزدوجة العلاجات .

والتراكيب المفضلة تشمل التراكيب الصيدلانية و فيها مركب الاختراع الحالى يشكل للأخذ عن طريق الفم او عن طريق غير الطريق المعوى او يفضل تلك التى يشكل فيها مركب الاختراع الحالى كقرص . و الاقراص المفضلة تحتوى لاكتوز ، نشا ذرة ، سليكات ماغنيسيوم ، كروسكارميلوز صوديوم ، بوفيدون ، ستيرات ماغنيسيوم او طلق فى اى مزيج . و مجال اخر للوصف الحالى ان مركب الاختراع الحالى يمكن ان يدخل الى المنتج الغذائى او السائل .

و المستحضرات السائلة للتعاطى تشمل محاليل مائية او غير مائية معقمة ، معلقات و

مستحلبات . و التراكيب السائلة يمكن ان تحتوى ايضا مواد رابطة ، محاليل منظمة ، مواد حافظة ،

عوامل التكالب ، عوامل التحلية ، النكهات و عوامل التلوين و ما شابه . و المذيبات الغير مائية

تشمل كحولات ، بروبيلين جليكول ، متعدد ايثيلين جليكول ، بوليمرات مشتركة من اكريلات ،

زيوت نباتية مثل زيت الزيتون ، الاسترات العضوية مثل اوليات اثيل . و المواد الحامل المائية

تشمل خلائط من الكحولات و ماء ، هيدروجل ، اوساط محاليل منظمة و سلاين . و بصفة خاصة

، لاكتيد بوليمر متوافق حيويًا و قابل للتحلل الحيوى ، بوليمر مشترك كم لاكتيد / جليكويد او

بوليمرات مشتركة من متعدد اوكسى ايثيلين - متعدد اوكسى بروبيلين يمكن ان تستخدم كسواغ

للتحكم فى اطلاق كل المرببات الفعالة . و السواغ التى تؤخذ عن طريق الوريد يمكن ان تشمل

سوائل اعادة التعبئة الكتروليتية مثل تلك المعتمدة على دكستروز رينجر و ما شابه . و انظمة

الاطلاق التى تؤخذ عن طريق غير الطريق المعوى المستخدمة اساسا لهذه المركبات الفعالة تشمل

جزيئات بوليمرات مشتركة من ايثيلين - خلات فينيل ، و المضخات الاسموزية و انظمة التسريب

القابلة للزرع و لبيوسومات .

و طرق بديلة للتعاطى تشمل تراكيب للاستنشاق و التى تشمل هذه الوسائل مثل المسحوق

الجاف ، ابروسول او قطرات . انها يمكن تتكون محاليل مائية تحتوى على سبيل المثال ، متعدد

اوكسى ايثيلين - 9 - لوريل ايثر ، جليكوكولات و ديوكسى كولات او محاليل زيتية للتعاطى فى

صورة قطرات عن طريق الانف او كجل يستخدم عن طريق الانف . و التراكيب للاعطاء الشدقي

تشمل على سبيل المثال ، الاقراص ، تراكيب Lyco او باستليا و يمكن ان تشمل ايضا قاعدة ذات

نكهة مثل السكروز و الاكاسيا و سواغ اخرى مثل جليكوكولات . و التراكيب المناسبة للاعطاء

عن طريق المستقيم يفضل ان توجد كاقماغ لبوس لوحدة جرعة مع مادة حاملة تعتمد على مادة

صلبة مثل زبدة الكاكاو و يمكن ان تشمل ساليسيلات . و التراكيب للاستخدام الموضعى على

البشرة يفضل ان تؤخذ فى صورة مرهم ، كريم ، لوسيون ، معجون ، جل ، اسبراى ، ابروسول او

زيت ز و المواد الحاملة التى يمكن ان تستخدم تشمل جيلى بترولى ، لانولين ، متعدد ايثيلين

جليكولات ، كحولات او خلائط منها . و التراكيب المناسبة للاعطاء عن طريق الجلد يمكن ان

توجد ك لصقات منفصلة و يمكن ان تكون مستحلبات محبة للشحم او مواد منظمة ، محاليل مائية ،

مذابة و / او منتشرة فى البوليمر او اللاصق .

طرق التعاطى البديلة تشمل المحاليل ، المراهم او التراكيب الاخرى المقبولة للتعاطى عن

طريق العين .

و طبقا لمجال معين ، مركبات الاختراع يمكن ان تعطى عن طريق الجلد ، العين او

الاستنشاق كما ورد بعاليه .

و ظواهر اخرى للاختراع ستوضح فى الوصف التالى لمجالات ممثلة التى تعطى على

سبيل التوضيح للاختراع و هى على سبيل المثال لا الحصر .

يمثل الشكل 1 رسم حيود اشعة اكس لثلاثة صور متعددة الاشكال لثنانى اوكسالات (تسمى

الوجه 1 ، الوجه 2 و الوجه 3) ، و هيدرات غير متعادلة كيميائيا لايميثردين ثانى اوكسالات (

(xH₂O) و احادى هيدرات ايميثردين ثانى اوكسالات (1H₂O) طبقا للامثلة 15 ، 16 ، 17 ، 18 و 20 .

يمثل الشكل 2 رسم حيود اشعة اكس لثانى اوكسالات غير متعادلة كيميائيا تبدأ من الصورة الهيدرية الى غير الهيدرية عند درجات حرارة مختلفة طبقا للمثال 19 .

الامثلة

5

المثال 1 : تحضير BP1.5375 (ايميثردين)

بيريدين - 4 - يل - (1 - ثالث تايل - 1 يد - ايميدازول - 4 - يل) - ميثانول

قارورة دائرية القاع ثلاثية الفوهات مثبتة بترمو متر تم تحميلها بواسطة 4 - يودو - 1 -

ثالث فينيل مثيل - 1 يد - ايميدازول (5 جرام ، 11.5 مليجزي) و ثانى كلوروميثان لا مائى (30

مليتر) ، تحت ارجون و برد الى - 10⁰ م . و بعد اضافة اثيل ماغنيسيوم بروميد (3.82 مليتر

، 11.5 مليجزي ، M 3 فى Et₂O) ، قلب الخليط لمدة 90 دقيقة عند - 10⁰ م . اضيف 4 -

بيريدين كربوكسالدهيد (0.972 مليتر ، 10.3 مليجزي ، 0.9 مكافئ) قطرة قطرة عن طريق

سرنجة عند - 10⁰ م . و بعد التقليب لمدة 30 دقيقة عند - 10⁰ م ، فان المحلول ترك ليسخن عند

درجة حرارة الغرفة و قلب لمدة 30 دقيقة اخرى . و بعد التسقية بمحلول مشبع من NH₄Cl و ماء

، تم استخلاص الخليط مرتين بثانى كلورو ميثان . و الطبقات العضوية الممزوجة تم تجفيفها (

MgSO₄) و ركزت تحت ضغط منخفض . و تم معايرة الباقي مع iPr₂O ، و رشح و جفف فى

فرن لينتج بيريدين - 4 - يل - (1 - ثالث تايل - 1 يد - ايميدازول - 4 - يل) - ميثانول كمادة صلبة

لونها ابيض فاتح مستخدم بدون تنقية اكثر .

4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين

قارورة دائرية القاع مزودة بجهاز ارتجاع حملت بواسطة بيريدين - 4 - يل - (1 - ثالث تايل - 1 يد

- ايميدازول - 4 - يل) - ميثانول خام و 57 وزن % HI مائى (75 مليتر) . و ارتجع الخليط

لمدة ليلة ، برد الى درجة حرارة الغرفة و صب على ثلج مجروش و بضع جرامات من

NaHSO₃ . و و استخلاص الخليط بثانى كلورو ميثان (مرتين) لازالة ثالث فينيل ميثان

المتكون . و المحلول المائى تم تحويله لقاعدة مع K₂CO₃ صلب و استخلص عدة مرات بثانى

كلورو ميثان و خللات اثيل . و الطبقات العضوية الممزوجة تم تجفيفها (MgSO₄) و ركزت

تحت ضغط منخفض لينتج 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين خام كمادة صلبة لونها

اصفر باهت .

المثال 2 : تحضير BP1.5375 ثانى هيدروبروميد

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (100 مليجرام) فى

بروبان - 2 - اول (1 مليتر) اضيف 48% مائى حمض هيدروبروميك (142 Lµ) . و بعد

التقليب لمدة ساعة خفف الملح بواسطة بروبان - 2 - اول (1 مليتر) ، رشح و جفف فى فرن

تفريغ لينتج BP1.5375 ثانى هيدروبروميد (185 مليجرام) كمادة صلبة بيضاء ، الانصهار

عند 310⁰ م

المثال 3 : تحضير BP1.5375 ثانى هيدروكلوريد

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (454 مليجرام) فى

بروبان - 2 - اول (5 مليتر) اضيف محلول N 5 محلول حمض هيدروكلوريك (5 مليتر) . و

بعد التقليب لمدة ساعتين رشح الملح و جفف فى فرن تفريغ . ثم اعيد بلورة الملح الخام فى ميثانول

(15 مليتر) لينتج BP1.5375 ثانى هيدروكلوريد (384 مليجرام) كمادة صلبة لونها اصفر

باهت ، الانصهار عند 270⁰ م .

المثال 4 : تحضير BP1.5375 ثانی هيدروجين كبريتات

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (80 مليجرام) فى بروبان - 2 - اول (4 ميليلتر) اضيف حمض كبريتيك (60 μ L) . و بعد التقلب لمدة ساعة رشح الملح و جفف فى فرن تفريغ لينتج BP1.5375 ثانی هيدروجين كبريتات (135 مليجرام) كمادة صلبة استرطابية لونها اصفر باهت .

5

المثال 5 : تحضير BP1.5375 طولوين سلفونات

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (159 مليجرام) فى بروبان - 2 - اول (5 ميليلتر) اضيف حمض p - طولوين سلفونيك ، احادى هيدرات (181 مليجرام) مذاب فى اقل كمية من بروبان - 2 - اول . و بعد التقلب لمدة ساعتين رشح الملح و جفف فى فرن تفريغ لينتج BP1.5375 طولوين سلفونات (200 مليجرام) كمادة صلبة بيضاء ، الانصهار عند 140⁰ م .

10

المثال 6 : تحضير BP1.5375 ثانی طولوين سلفونات

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (159 مليجرام) فى بروبان - 2 - اول (5 ميليلتر) اضيف حمض p - طولوين سلفونيك ، احادى هيدرات (381 مليجرام) مذاب فى اقل كمية من بروبان - 2 - اول . و بعد التقلب لمدة ساعتين رشح الملح و جفف فى فرن تفريغ لينتج BP1.5375 ثانی طولوين سلفونات (416 مليجرام) كمادة صلبة بيضاء ، الانصهار عند 169⁰ م .

15

المثال 7 : تحضير BP1.5375 ثانی كامفور سلفونات

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (159 مليجرام) فى بروبان - 2 - اول (5 ميليلتر) اضيف حمض كامفور سلفونيك (465 مليجرام) مذاب فى اقل كمية من بروبان - 2 - اول . و بعد التقلب لمدة ساعة ركز المحلول تحت التفريغ و خفف باسيتون . و بعد التقلب لساعة اخرى رشح الملح و جفف فى فرن تفريغ لينتج BP1.5375 ثانی كامفور سلفونات (573 مليجرام) كمادة صلبة بيضاء ، الانصهار عند 232⁰ م .

20

المثال 8 : تحضير BP1.5375 ثانی بنزين سلفونات

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (159 مليجرام) فى بروبان - 2 - اول (5 ميليلتر) اضيف حمض بنزين سلفونيك ، احادى هيدرات (317 مليجرام) مذاب فى اقل كمية من بروبان - 2 - اول . و بعد التقلب لمدة ساعتين رشح الملح و جفف فى فرن تفريغ لينتج BP1.5375 ثانی بنزين سلفونات (431 مليجرام) كمادة صلبة بيضاء ، الانصهار عند 159⁰ م .

25

المثال 9 : تحضير BP1.5375 فوسفات

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (159 مليجرام) فى بروبان - 2 - اول (4 ميليلتر) اضيف حمض فوسفوريك (95 مليجرام) مذاب فى اقل كمية من بروبان - 2 - اول . و بعد التقلب لمدة ساعة رشح الملح و جفف فى فرن تفريغ لينتج BP1.5375 فوسفات (125 مليجرام) كمادة صلبة بيضاء ، الانصهار عند 154⁰ م .

30

المثال 10 : تحضير BP1.5375 ثانی ميثان سلفونات

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (159 مليجرام) فى بروبان - 2 - اول (4 ميليلتر) اضيف حمض ميثان سلفونيك (130 μ L) . و بعد التقلب لمدة ساعة رشح الملح و جفف فى فرن تفريغ لينتج BP1.5375 ثانی ميثان سلفونات (277 مليجرام) كمادة صلبة بيضاء ، الانصهار عند 182⁰ م .

35

40

المثال 11 : تحضير BP1.5375 الفا - كيتو جلوتارات

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (159 مليجرام) فى بروبان - 2 - اول (4 مليلتر) اضيف حمض الفا - كيتو جلوتاريك (145 مليجرام) مذاب فى اقل كمية من بروبان - 2 - اول . و بعد التقليل لمدة ساعة رشح الملح و جفف فى فرن تفريغ لينتج BP1.5375 الفا - كيتو جلوتاريك (218 مليجرام) كمادة صلبة بيضاء ، الانصهار عند 152 ° م

المثال 12 : تحضير BP1.5375 احادى اوكسالات

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (159 مليجرام) فى بروبان - 2 - اول (4 مليلتر) اضيف حمض اوكساليك (88 مليجرام) مذاب فى اقل كمية من بروبان - 2 - اول . و بعد التقليل لمدة ساعة رشح الملح و جفف فى فرن تفريغ لينتج BP1.5375 احادى اوكسالات (187 مليجرام) كمادة صلبة بيضاء ، الانصهار عند 155 ° م .

المثال 13 : تحضير BP1.5375 احادى كبريتات

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (159 مليجرام) فى بروبان - 2 - اول (4 مليلتر) اضيف حمض كبريتيك (53 Lμ) . و بعد التقليل لمدة ساعة رشح الملح و جفف فى فرن تفريغ لينتج BP1.5375 احادى كبريتات (203 مليجرام) كمادة صلبة لونها اصفر باهت ، الانصهار عند 214 ° م .

المثال 14 : تحضير BP1.5375 ثانى اوكسالاتBP1.5375 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثانى اوكسالات

الى محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين (159 مليجرام ، 1 جزيجرام) فى بروبان - 2 - اول (4 مليلتر) اضيف حمض اوكساليك (180 مليجرام ، 2 جزيجرام ، 2 مكافئ) فى نفس المذيب (1 مليلتر) . و بعد التقليل لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة رشح الملح الناتج و جفف فى فرن لينتج 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثانى اوكسالات .

¹H NMR (DMSO-d⁶, 250MHz): 13.59 (br s, 5H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (d, 6.0Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, 6.0Hz, 2H), 4.06 (s, 2H).

¹³C NMR (DMSO-d⁶, 63MHz): 164.0, 150.2, 148.4, 135.4, 131.9, 124.9, 117.9, 30.2

التحليل المحسوب للمركب : C 46.02% ، H 3.86% ، N 12.39% . الناتج : C 46.05% ، H 3.85% ، N 12.63%

المثال 15 : تحضير BP1.5375 ثانى اوكسالات الصورة 1

BP1.5375 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثانى اوكسالات الصورة 1 20 % و / و من محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ثانى اوكسالات فى ماء عند 60 ° م يبرد سريعا الى 20 ° م . و يضاف الاسيتون (2.8 لتر لكل لتر من الماء) . و يقلب الخليط عند 20 ° م لمدة ساعة ثم عند صفر ° م لمدة ساعة ، رشح و شطف باسيتون و جفف لينتج 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثانى اوكسالات الصورة 1 يوضح خواص طيف حيود مسحوق اشعة اكس كما هو موضح فى الشكل 1 .

المثال 16 : تحضير BP1.5375 ثانى اوكسالات الصورة 2

BP1.5375 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثانى اوكسالات الصورة 2 10 % و / و من محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ثانى اوكسالات الصورة 1 فى استون يقلب لمدة 5 ايام عند درجة حرارة الغرفة . و رشحت المادة الصلبة ، و شطفت بالاسيتون و جفف لينتج 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ،

ثاني اوكسالات الصورة 2 يوضح خواص طيف حيود مسحوق اشعة اكس كما هو موضح فى الشكل 1 .

المثال 17 : تحضير BP1.5375 ثاني اوكسالات الصورة 3

BP1.5375 4- (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثاني اوكسالات الصورة 3 الى 10 % و / و من محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ثاني اوكسالات فى ماء عند 20⁰ م يضاف ببطء اسيتون (التركيب النهائى (ماء / اسيتون 10 / 90 و / و) . و يقلب المعلق لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة الغرفة . و رشحت المادة الصلبة ، و شطفت بالاسيتون و جففت لينتج 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثاني اوكسالات الصورة 3 يوضح خواص طيف حيود مسحوق اشعة اكس كما هو موضح فى الشكل 1 .

المثال 18 : تحضير BP1.5375 ثاني اوكسالات × هيدرات

BP1.5375 4- (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثاني اوكسالات ×

هيدرات

الى 10 % و / و من محلول 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ثاني اوكسالات فى ماء عند 20⁰ م يضاف ببطء اسيتون (التركيب النهائى (ماء / اسيتون 65.5 / 34.5 و / و) . و يقلب المعلق لمدة 12 ساعة عند درجة حرارة الغرفة . و ترشح المادة الصلبة ، و شطفت بالاسيتون و جففت لينتج 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثاني اوكسالات × هيدرات يوضح خواص طيف حيود مسحوق اشعة اكس . و هذا الوجه هو هيدرات غير متساوية كيميائيا .

و تسخين 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثاني اوكسالات × هيدرات على 51⁰ م يؤدى الى فقد جزئى للماء و هيدرات غير متساوية كيميائيا اخرى توضح خواص طيف حيود مسحوق اشعة اكس كما هو موضح فى الشكل 1 .

المثال 19 : تحضير BP1.5375 ثاني اوكسالات الصورة 1

BP1.5375 4- (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثاني اوكسالات الصورة 1 تسخين الهيدرات الغير متساوية كيميائيا يعطى 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثاني اوكسالات × هيدرات على 61⁰ م تجفف المنتج بالكامل و تعطى 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثاني اوكسالات الصورة 1 يوضح خواص طيف حيود مسحوق اشعة اكس ، عند درجات حرارة مختلفة كما هو موضح فى الشكل 2 .

المثال 20 : تحضير BP1.5375 ثاني اوكسالات احادى هيدرات

BP1.5375 4- (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثاني اوكسالات احادى هيدرات 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ثاني اوكسالات الصورة 1 اضيف الى ماء مقلب عند 20⁰ م (التركيب النهائى (88 / 12 و / و) . و بعد التحلل السريع ، تحدث البلورة . و يقلب المعلق لمدة 4 ايام عند درجة حرارة الغرفة . و رشحت المادة الصلبة ، و جففت لينتج 4 - (1 يد - ايميدازول - 4 - يل - مثيل) - بيريدين ، ثاني اوكسالات احادى هيدرات يوضح خواص طيف حيود مسحوق اشعة اكس كما هو موضح فى الشكل 1 .

المثال 21 : خواص ايميثرين ثاني اوكسالات :

كمية محددة من قاعدة خام تحتوى 4 % من ايميدازول تؤدى بعد بلورة فردية لثاني اوكسالات فى ايزوبروبانول مائى الى ملح يحتوى فقط 0.7 % لملح ايميدازول . و على العكس ، لا يتبلور ثاني هيدروبروميدي فى ايزوبروبانول مائى . و فى ايزوبروبانول جاف ، ثاني

هيدروبروميد الناتج المعالج بثاني ايزوبروبيل اوكسيد يلوث بواسطة 1.35 % من ايميدازول . و بالاضافة ، عمل هيدروبروميد في ايزوبروبانول يمكن ان يؤدي الى تكوين ايزوبروبيل بروميد ، و هو عامل الكيلي الذي يسبب الاورام السرطانية .

انه مركب ثابت : عند التسخين عند 80⁰ م خلال اسبوع واحد ، لا يتضح تكسير بالتحليل HPLC . و على العكس ، تعميم ايميثريدين ، يوضح نقص في قابلية الثبات . و بالاضافة ، على عكس ايميثريدين و ثاني هيدرو بروميد منه المسرطبة (أخذ حتى 50 - 130 % من وزنها و عادة تصبح مائعة عندما تترك لعدة ايام في جو مشبع بالماء عند درجة حرارة الغرفة) ، و ايميثريدين ثاني اوكسالات لا يسحب اكثر من 13 - 15 % ماء تحت ظروف مشابهة و يوضح تفوق في قابليات عملية التصنيع الصيدلانية .

المثال 22 : الفاعلية البيولوجية

1 - بيانات في المختبر

BP1.5375 هو منشط اساسي لـ H3R الأدمى : على hH3R مؤتلف في خلايا HEK293 ، فانه ينشط GTPyS [³⁵S] المرتبط مع EC50 تقريبا 1 nM و فاعلية حقيقية 0.75 بالمقارنة بالهستامين . و على العكس ، فانه قل اهمية كمنشط إزفاء β ارستين مع EC50 تقريبا 17 nM و فاعلية حقيقية 0.5 بالمقارنة بالهستامين ، باقتراح قابليته المنخفضة لتقليل حساسية نفس المستقبل .

BP1.5375 لا يتفاعل مع قناة hERG بوتاسيوم . و بالطبع ، BP1.5375 عند تركيزات حتى 10 Mμ وجد انها تثبط تقييم الربط [³H] دوفيتيديد و hERG بوتاسيوم الحالى في اختبار مضخة جرة فعالة في اختبارين ، خلايا HEK-293 بثبات تعبر عن مع قناة hERG بوتاسيوم . و هذه الخاصية اساسية للتأكد من نقص السمية القلبية بالنسبة لاستطالة QT لرسم القلب الكهربى .

- و على غير المتوقع لمناض H3R ، BP1.5375 هي ركيزة فقيرة في HMT أدمى . و تم ذلك باستخدام العصاره الخلوية لخلايا كبدية آدمية كمصدر انزيم ، 20 Mμ (S) - ادينوسيل ميثيونين كمعطى للمثيل و BP1.5375 كصورة قاعدية و املاح مختلفة (او هستامين او R) (α - مثيل هستامين) في زيادة التركيزات كركيزة ، و شق تيل مثيل المتكون من صفر - 90 دقيقة من الحضانه يفصل و يحدد كميته بواسطة HPLC-MS و ثوابت Michaelis و اقصى سرعة محسوبة بتحليل Lineweaver - Burk للبيانات . و يوضح الجدول 1 هذه البيانات التي تسمح بحساب ثابت التخصيص اى قيم Vm/Km التي كانت 0.048 ، 0.034 و من 0.003 - 0.0012 للهستامين ، (R) α - مثيل هستامين و BP1.5375 (قاعدة و املاح مختلفة) ، على التوالي عند PH فيسيولوجى 7.4 .

7.4 PH			
Vm/Km (دقيقة ⁻¹)	Vm (Mμ / دقيقة)	KM (Mμ)	
0.048	0.19	3.93	هستامين
0.034	0.56	16.26	α (R) - مثيل هستامين
0.0006	0.005	7.83	BP1.5375 (صورة قاعدية)
0.0012	0.003	3.31	BP1.5375 (ملح ثانى اوكسالات)
0.0012	0.004	3.44	BP1.5375 (ملح ثانى برومو هيدرات)
0.0006	0.004	6	BP1.5375 (ملح ثانى طولوين سلفونات)
0.0007	0.004	5.9	BP1.5375 (ملح فوسفات)
0.0003	0.002	6.29	BP1.5375 (ملح كبريتات)

0.0011	0.004	3.56	BP1.5375 (ملح الفا - كيتو جلوتارات)
--------	-------	------	---------------------------------------

و هذا يوضح ان BP1.5375 كصورة قاعدية و املاحها المختلفة تم اضافة اثيل لها عند معدل منخفض جدا ، حوالى 50 - 150 مرة اقل من هيستامين او مناهض H3R للبداية المثلى (R) α - مثيل هيستامين ، على التوالي .

2 - بيانات الجسم الحي

5 (1) التثبيط المنخفض فى داخل الجسم الحي لمادة BP1.5375 باضافة المثيل العرضية فى مخ فأر ، فى نسيج غنى بـ HMT ، موضح بقياس AUCs للشق اغير متغير او تلميثيلى بعد اعطائه 1 مليجرام / كيلوجرام p.o. : ناتج الايض الغير فعال الممثل فقط بـ 3 % من الدواء الاساسى . (R) α - مثيل هيستامين نفسه يخترق بضعف المـ (Yamazaki et al . ، جريد الصيدلة ، 1994 ، 46 ، 371 - 74) ، بالرغم من ذلك النسبة المئوية المناظرة للتيلي ميثيلات (R) α - مثيل هيستامين فى دم الفأر كانت 150 % (. JPET ، Rouleau et al .) ، 12997 ، 281 ، 1085 - 94) .

15 و نفس التجربة وضحت ان BP1.5375 يعبر جيدا حاجز دم المخ بقيم مخ / دم AUCs قريبة من الوحدة . و فى فنران Spargue - Dawely التى استقبلت 1 مليجرام / كيلوجرام p.o. من الدواء ادت الى نفس الاستنتاجات : قيم AUCs دواء لناتج الايض / الغير متغير فى المخ كان 19.6 % و قيم مخ / دم 2.6 .

20 BP1.5375 المعطى الى الفئران عن طريق الفم او الجرذان وضح انه منشط فعال غير عادى من H3R فى المخ : انه يقلل الفاعلية الهيستامينية للاعصاب ، و قيمت بالنقص فى مستويات تيلي مثيل هيستامين ، و ناتج ايضى فائق الخلايا كبير و قيم ED50 لاقل من 30 ميكروجرام / كجم . و تحفظ هذه الاستجابة عند التعاطى المتكرر لمدة 7 ايام ، توضح ان الاعراض للمعالجة المزمنة فى الانسان يمكن فحصها . و القاعدة و الاملاح المختلفة من ايميثردين يمكن اعطائها عن طريق الفم فى الفئران عند 0.3 مليجرام / كجم و ادت الى نقص فى مستوى تيلي مثيل هيستامين مشابه لاقصى نقص ناتج من مناهض مستقبل ايميثيت الهيستامين H3 (Garbarg M. et al . ، الجريدة الصيدلية ، 1992 ، 263 ، 304 - 310) انظر الجدول التالى .

اختلاف مستوى ت - مثيل هيستامين فى المخ مقابل القياسى متوسط الدليل		
		ايميثيت
		ايميثردين
3.3	42.1 -	قاعدة
3.6	37 -	ثانى هيدروكلوريد
3.2	41.6 -	ثانى p - طولوين سلفونات
2.7	40.7 -	فوسفات
4.7	40 -	ميثان سلفونات
3.4	46.1 -	الفا - كيتو جلوتارات
2.7	40.6 -	كبريتات

25 و فى نفس الجرعات المنخفضة جدا ، ينشط الدواء فترة SWS العميق (موجة النوم البطئ) عند اعطائه 30 دقيقة قبل بداية فترة تسليط الضوء على الفئران المزودين بجهاز تسجيل

EEG (تسجيل 24 ساعة محلل طبقا الى Louis et.al. ، طرق العلوم العصبية ، 2004 ، 133 ، 71 - 80) .

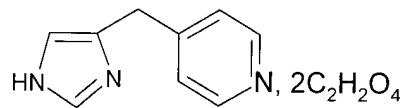
- 5 و في حين ان فاعلية تنشيط النوم لعدة مناهضات H3R قد وصفت من قبل (Lin et al . ، ابحاث المخ ، 1990 ، 523 ، 325 - 330 ، مونتي و اعوانه ، فارماكولوجيا النفسية العصبية ، 1996 ، 15 ، 31 - 35) ، جرعات اعلى بكثير برتبتين او 3 كانت مطلوبة للحصول على هذا التأثير . و بالاضافة ، فقد اكتشف ان تأثير تنشيط النوم لـ BP1.5375 لا يقل عند تكرار الجرعة الفمية لعدة ايام و هذا يفتقد التحملات بالتطور السريع للاحتمال (على مدى ايام قليلة فقد في نفس الفئران) الى تأثير Zolpidem المستخدم الآن كجانب رابطة بنزودايزابين .
- 10 بالاضافة ، فقد اكتشف ان BP1.5375 لا يعطى وجود لظاهرة المطروحة عند تكرار العلاج . و طبقا لذلك التدخل للعلاج لمدة 6 ايام في الفئران بواسطة 0.3 مليجرام / كجم P.O. جرعة من هذا الدواء ، فقد وجد ان نظام النوم يعاد تنظيمه عن ما كان قبل العلاج . و هذا على عكس الامراض طويلة المدى للنظام اليومي و هي الارق نوعا ما الذي يحدث عند تداخل العلاج المتكرر مع بنزودايزابين او ايميدازوبيريدينات مثل Zolpidem . و طبقا لذلك التدخل للعلاج لمدة 15 يوم في الفئران بواسطة 20 مليجرام / كجم Zolpidem P.O. اعراض انسحابه تؤدي الى زيادة في النوم و قلة في النوم العميق .
- 15 و اعراض الانسحاب المذكورة جرعة من هذا الدواء معروفة ايضا لوجودها في الانسان لتكون عند اصل الاعتماد الصيدلي الى بنزودايزابين و المنظمات الايجابية الاخرى من مستقبل GABA-A مثل ايميدازوبيريدينات لها تأثير منوم ، باربيوتيريات او كحول .
- 20 و قد اكتشف ان اعطاء BP1.5375 عند التعرض لعلاج متكرر بالمنظم الايجابي لمستقبلات GABA-A يمنع حدوث اعراض الانسحاب التي يمكن ان تظهر تحت هذه الظروف . و طبقا لذلك ، الفئران المعالجة عن طريق الفم لمدة 18 يوم بواسطة 20 مليجرام / كجم O.d. من Zolpidem تلاها 0.3 مليجرام / كجم P.O. BP1.5375 فشلت في الظهور في الايام التالية الايقاع اليومي المضطرب الذي يتميز بتأخر النوم و يقلل في النوم العميق .
- 25 (2) BP1.5375 له احتمال جيد حيث انه لا يحتوي اي علامة سمية في القوارض عند جرعات حتى 100 مليجرام / كجم و توضح " هامش امان " على 3 مراحل من المقدار .
- 3 (3) على عكس عدة مشتقات تحتوي الايميدازول ، BP1.5375 لا يتفاعل اساسا مع الفئات الكبيرة من سيتوكروم ادمي مؤتلف P4509 كصور متشابهة ، فان قيم IC50 لها تكون $29.3 \leq 100$ و 3.1 ميكروجزي عند 3A4 ، 2D6 و 2C9 على التوالي . هذه القيم على 3 مراحل اعلى من التركيزات المتوقعة في البلازما و الانسجة عند جرعة علاجية .
- 30 و بالاضافة يوضح المركب ايضا قلة التأثير على صور الانسان CYP 450 (3A4 ، 2C9 ، 2E1 ، 2B6) و UGTs ، انزيمات شتركة التي لا تنشط في كبد الانسان عند تركيزات على مدى 3 مراحل اعلى من تركيزات الدواء العلاجية المتوقعة .
- 35 هذه الاستنتاجات توضح ان BP1.5375 تمثل معالجة كافية لاعراض الانسحاب المصاحبة للتعاظم المزمع لهذه المركبات المختلفة ، فانه من المفيد ان تستخدم في منع اعراض الامتناع التي تتطور بالتداخل لعلاج الارق بعدة ادوية منومة و ستسهل معالجة الاقلاع عن الكحول

5

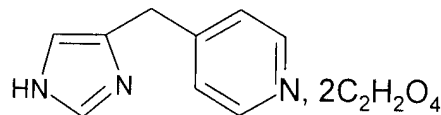
10

العناصر الجديدة موضوع الحماية

- 1 - تركيب صيدلى يشمل ايميثريدين او واحد من املاحه المقبولة صيدليا و كذلك المواد المذابة منه و تشمل الصورة الهيدرية و الصور متعددة الاشكال لهذه الاملاح و / او الصور متعددة الاشكال من صور المواد المذابة منه (تشمل الهيدرات) . 15
- 2 - تركيب صيدلى طبقا للعنصر 1 ، حيث ان ايميثريدين يكون فى صورة ملح مقبول صيدليا .
- 3 - تركيب صيدلى طبقا للعنصر 1 او 2 ، حيث ان ايميثريدين يكون فى صورة ملح او كسالات . 20
- 4 - تركيب صيدلى طبقا للعنصر 1 ، 2 او 3 حيث ان ايميثريدين يكون فى صورة ملح ثانى او كسالات له الصيغة :

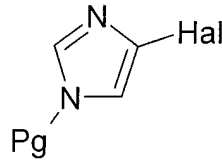


- 5 - املاح ايميثريدين مختارة من املاح ثانى هيدرو كلوريد ، ثانى هيدروجين كبريتات ، طولوين سلفونات ، ثانى طولوين سلفونات ، ثانى كامفور سلفونات ، ثانى بنزين سلفونات ، فوسفات ، ثانى ميثان سلفونات ، الفا - كيتو جلوتارات ، احادى او كسالات ، احادى كبريتات ايميثريدين ، و كذلك المواد المذابة منها و تشمل الصور الهيدرية و الصور متعددة الاشكال لهذه الاملاح و / او الصور متعددة الاشكال من صور المواد المذابة منه و تشمل الهيدرات .
- 6 - مركب طبقا للعنصر 5 ، و هو ملح ثانى او كسالات ايميثريدين ، له الصيغة



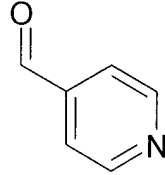
- 7 - مركب طبقا للعنصر 5 او 6 و هو ملح ثانى او كسالات ايميثريدين فى الصورة متعددة الاشكال III تشمل قمة التمييز عند 16.6⁰ بحدود اشعة اكس . 30
- 8 - عملية لتحضير مركب طبقا للعنصر 5 ، 6 او 7 تشمل ايضا خطوة تفاعل ايميثريدين مع الحمض المناظر فى مذيب عضوى .
- 9 - عملية طبقا للعنصر 8 تشمل ايضا خطوة تفاعل ايميثريدين بازدواج مركب الصيغة (35

(II



(II)

مع مركب الصيغة (III)



(III)

- حيث Hal تمثل ذرة هالوجين ، Pg تمثل مجموعة حماية تلاها نزع الاوكسجين / نزع الحماية لمجموعة الحماية المذكورة Pg .
- 5 10 - ايميثريدين او واحد من املاحه المقبولة صيدليا وكذلك المواد المذابة منه و تشمل الصور الهيدرية و الصور متعدد الاشكال لهذه الاملاح و / او الصور متعددة الاشكال من صور المواد المذابة منه (تشمل الهيدرات) لمنع و / او معالجة الامرض المتعلق بـ H3R .
- 10 11 - ايميثريدين او واحد من املاحه المقبولة صيدليا طبقا للعنصر 10 ، الذى يكون فى صور ملح او كسالات .
- 12 - ايميثريدين او واحد من املاحه المقبولة صيدليا طبقا للعنصر 10 او 11 و هو املاح ثانى او كسالات ايميثريدين .
- 13 - ايميثريدين او واحد من املاحه المقبولة صيدليا طبقا لاي عنصر من العناصر 10 الى 12 للمعالجة و / او منع التوتر ، الألم ، الاعراض الجسدية النفسية ، الارق ، الصداع النصفى ، حالات الجهاز التنفسى ، الحساسية و الالتهابات (الازمة ، التهاب رئوى ، التهاب الانف ، التهاب الرغامى و ما شابه) ، حالت امراض القلب (خلال اداء عضلة القلب و الكسور) ، حالات الجهاز الهضمى كنتيجة لحركاتها المضادة للافرازات و المضادة للالتهابات (القرع امعوية و قرح الاثنى عشر ، ارتجاع المرئ - المعوى ، التهاب القولون التقرحى ، داء كرون ، داء تهيج الامعاء ، سلس البراز و ما شابه) ، حالات الجهاز البولى التناسلى (التهاب المثانة ، التهاب الرحم ، الاعراض التى تسبق الحيض او الدورة الشهرية ، التهابات البروستاتا ، سلس البول ، الامراض التناسلية) و الحالات الى تخص الجهاز الجلىدى (الارتيكاريا و الحكة) ، التهاب المفاصل و الامراض الروماتزمية الاخرى ، التهاب الملتحمة و التهابات العيون الاخرى ، سلس اللعاب ، الافرازات ، الالتهابات ، النوم او امراض النظام اليوماوى ، مسببات الاختلاج ، امراض افرازات النظام الوطائى النخامى ، حالات الاكتئاب ، امراض الدورة الدموية فى المخ ، امراض جهاز المناعة و حالات الحساسية .
- 25 14 - ايميثريدين او واحد من املاحه المقبولة صيدليا طبقا لاي عنصر من العناصر 10 الى 12 كعامل له تأثير نفسى ، منوم و منظم للنوم و / او كعامل مساعد للتخدير .
- 15 15 - ايميثريدين او واحد من املاحه المقبولة صيدليا طبقا لاي عنصر من العناصر 10 الى 12 لمنع او لعلاج اعراض الامتناع ، اعراض الانسحاب ، ادمان المخدرات ، مناهض مستقبل بنزوثانى ازيبين و / او الكحول .
- 30