



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33765 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07D 471/04; A61K 31/506; A61P 9/02**
- (43) Date de publication : **01.11.2012**
-
- (21) N° Dépôt : **34894**
- (22) Date de Dépôt : **25.05.2012**
- (30) Données de Priorité : **27.11.2009 EP 09177373.9 ; 03.12.2009 EP 09177908.2**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2010/067985 23.11.2010**
- (71) Demandeur(s) : **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH, ALFRED-NOBEL-STR 10 40789 MONHEIM (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **GRUNENBERG, Alfons ; MAIS, Franz-Josef ; JOENTGEN, Winfried ; KEIL, Birgit**
- (74) Mandataire : **CABINET GHARS**
-
- (54) Titre : **NOUVELLES FORMES POLYMORPHES DE {4,6-DIAMINO-2-[1-(2-FLUOROBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDIN-3-YL]PYRIMIDIN-5-YL}CARBAMATE DE MÉTHYLE**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE DE NOUVELLES FORMES DE {4,6-DIAMINO-2-[1-(2-FLUOROBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDIN-3-YL]PYRIMIDIN-5-YL}CARBAMATE DE MÉTHYLE DE FORMULE (I), EN PARTICULIER LA MODIFICATION I, UN PROCÉDÉ PERMETTANT DE LES FABRIQUER, DES MÉDICAMENTS LES CONTENANT AINSI QUE LEUR UTILISATION POUR LA LUTTE CONTRE LES MALADIES.

أشكال متعددة الأشكال جديدة من ميثيل {4،6-داي أمينو-2-1-2-1-فلوروبنزيل-1H-
بيرازولو [b-4،3] بيريدين-3-يل} بيريميدين-5-يل {كريامات

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بأشكال جديدة من methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl) pyrimidin-5-yl] carbamate
1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl} من الصيغة (I)، بالتحديد
بالتعديل I، بعمليات (processes) لتحضيرها، بأدوية (medicaments) تشمل عليها
وباستخدامها لمكافحة الأمراض.

بسم الله الرحمن الرحيم

أشكال متعددة الأشكال جديدة من ميثيل {4،6- داي أمينو-2-1-2- (2- فلوروبنزيل)-1H-

بيرازولو [b-4،3] بيريدين-3-يل} بيريميدين-5-يل} كربامات

الوصف التفصيلي

المجال التقني

يتعلق الاختراع بأشكال متعددة الأشكال (polymorphic forms) جديدة من

methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}

carbamate {pyrimidin-5-yl} من الصيغة (I)، بالتحديد بالتعديل I، بعمليات (processes)

لتحضيرها، بأدوية (medicaments) تشمل عليها وباستخدامها لمكافحة الأمراض.

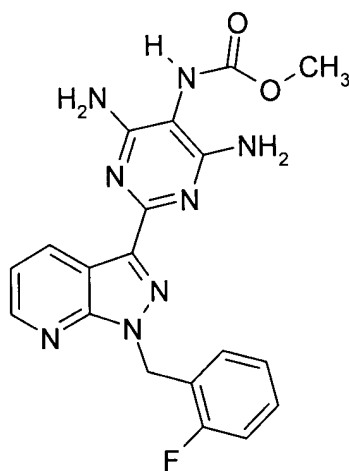
الخلفية التقنية

5

يتم وصف -Methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-

carbamate {pyrimidin-5-yl}pyridin-3-yl}b في WO 03/095451 ويقابل المركب من

الصيغة (I):



(I)

10

إن تحضير واستخدام المركب من الصيغة (I) لمعالجة، على سبيل المثال، اضطرابات

قلبية وعائية (cardiovascular) واختلال الوظيفة الانتصابية (erectile dysfunction) معروفين

بالفعل من WO 03/095451. باستخدام الإجراء الموصوف هنا، نحصل على المركب من

الصيغة (I) في شكل معدل بلوريا الذي يشار إليه كشكل متوسط التبلور (mesomorphous) هنا

أدناه. لا يكون للشكل المتوسط التبلور نقطة انصهار مميزة. يكون له مخطط حيود أشعة X

15

مميز، طيف IR، طيف Raman، طيف FIR، طيف NIR وطيف NMR حالة صلبة ^{13}C (جدول 7-1، الأشكال 7-1).

لقد وجد الآن أن الشكل متوسط التبلور شبه مستقر وبذلك لا يكون مناسباً للاستخدام في المستحضرات الدوائية مثل، المستحضرات الصلبة أو شبه الصلبة.

5 بشكل مثير للدهشة، لقد وجدت أربعة أشكال متعددة إضافية وشكل غير متبلور. بالمقارنة مع الشكل متوسط التبلور، المعروف من WO 03/095451، يكون للأشكال المتعددة نقاط انصهار مختلفة بوضوح من 244°C (التعديل I)، 201°C (التعديل II)، 165°C (التعديل III) و 141°C (التعديل IV)، ويكون لكل من هذه التعديلات مخطط حيود أشعة X مميز، طيف IR، طيف Raman، طيف FIR، طيف NIR وطيف NMR حالة صلبة ^{13}C (جدول 7-1، الأشكال 7-1). 10

الكشف عن الاختراع

يوفر الاختراع الحالي المركب من الصيغة (I) في التعديل I.

يوفر الاختراع المركب من الصيغة (I) في التعديل I الذي، في حيود أشعة X، يكون له جوهرياً أقصى ذروة مفضلة التالية من 2 زاوية ثيتا عند 6.1.

15 يفضل أن يوفر الاختراع المركب من الصيغة (I) في التعديل I الذي، في حيود أشعة X، يكون له جوهرياً أقصى ذروة مفضلة التالية من 2 زاوية ثيتا عند 6.1، 14.7 و 22.2.

يوفر الاختراع المركب من الصيغة (I) في التعديل I الذي، في طيف IR، يكون له جوهرياً أقصى ذروة مفضلة التالية عند 3451 سم^{-1} .

20 يوفر الاختراع الحالي المركب من الصيغة (I) في التعديل I الذي، في طيف NIR، يكون له جوهرياً أقصى ذروة مفضلة التالية عند 6834 سم^{-1} .

إن جوانب عامة متصلة مع الاختراع الحالي هي الخواص الفارماكولوجية، قابلية التجهيز، عملية التحضير، شكل الأثر الجانبي، الثبات والنشاط الفارماكولوجي في التعديل I من المركب من الصيغة (I).

25 بشكل مثير للدهشة، فإن التعديل I من المركب من الصيغة (I) يكون ثابت ديناميكياً حرارياً وثابت في التخزين حتى بعد تشكيل معلقات. يكون بذلك مناسباً للاستخدام بالتحديد في المستحضرات الدوائية مثل، المعلقات والشرابات، لكن أيضاً في المستحضرات الأخرى المحضرة خلال مركب نشط معلق، مثلاً، أثناء التحبيب المائي أو الطحن المبلل. بالاستخدام

طبقا للاختراع، فإن التعديل الثابت I، يضمن عدم وجود تغيير في قابلية الذوبان كنتيجة للتحويل. يزيد هذا من سلامة المستحضرات المشتملة على المركب من الصيغة (I)، ويخفض من مخاطر المريض.

5 في المستحضرات الدوائية، يستخدم المركب من الصيغة (I) في التعديل I طبقا للاختراع بنقاء عال. لأجل قابلية الذوبان، يشتمل المستحضر الدوائي بشكل أساسي على المركب من الصيغة (I) في التعديل I ولا توجد كميات أساسية من أي شكل آخر من المركب من الصيغة (I). يفضل، أن يشتمل الدواء على أكثر من 90% بالوزن، يفضل بالتحديد أكثر من 95% بالوزن، من المركب من الصيغة (I) في التعديل I اعتمادا على الكمية الإجمالية من المركب من الصيغة (I) الموجودة.

10 يوفر الاختراع الحالي إضافيا استخدام المركب من الصيغة (I) في التعديل I لتحضير دواء لمعالجة أمراض، بالتحديد لمعالجة أمراض قلبية وعائية.

يؤدي المركب من الصيغة (I) في التعديل I تقريبا إلى ارتخاء وعائي ويثبط تراكم صفيحة ويؤدي إلى انخفاض ضغط الدم ويزيد من تدفق الدم في القلب. يتسبب في هذه التأثيرات الحث المباشر إلى guanylate cyclase قابل للذوبان ويزيد cGMP داخل الخلايا.

15 يمكن أن يستخدم بذلك في أدوية لمعالجة اضطرابات قلبية وعائية، على سبيل المثال، لمعالجة ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب، نوبة صدرية مستقرة أو غير مستقرة، اضطرابات وعائية طرفية أو قلبية، من اضطرابات نبض القلب، لمعالجة اضطرابات تجلطية انسدادية وفقر دم موضعي مثل احتشاء عضلة القلب، سكتة، نوبات فقر دم موضعي ونوبات مؤقتة، اضطرابات تدفق دم طرفي، منع إعادة التضيق مثل بعد علاجات تحلل جلطة، تقويم أوعية عبر أنبوبة مجوفة عبر الجلد (PTAs)، تقويم وعاء تاجي غير أنبوبة مجوفة عبر الجلد (PTCAs)، ممر جانبي ولمعالجة تصلب شرايين، اضطرابات تليفية، مثل تليف الكبد أو تليف الرئة، اضطرابات ربوية واضطرابات أجهزة بولية تناسلية، على سبيل المثال، تضخم بروتينات، اختلال وظيفية انتصابية، اختلال جنسي أنثوي وسلس البول وأيضا لمعالجة جلوكوما.

25 يمكن أن يستخدم لمحاربة أمراض الجهاز العصبي المركزي التي تتميز باضطرابات نظام NO/cGMP. يناسب تحديدا إزالة عيوب إدراكية، لتحسين التعلم وأداء الذاكرة ولمعالجة مرض Alzheimer. يناسب أيضا علاج اضطرابات جهاز عصبي مركزي مثل حالات القلق، التوتر

والاكتئاب، اختلالات وظيفية جنسية تتعلق مع CNS واضطرابات نوم، والسيطرة على اضطرابات مرضية لامتناس الطعام، منبهات ومواد مسببة للإدمان.

يناسب أيضا إضافيا تنظيم تدفق دم مخي ولذلك يمثل عامل فعال لمعالجة الشقيقة.

يناسب أيضا الوقاية من والسيطرة على عواقب احتشاء مخي (سكتة مخية) مثل سكتة، فقر

5 دم موضعي مخي وإصابة قحفية مخية. يمكن بالمثل استعماله للسيطرة على حالات الألم.

إضافيا، له تأثير مضاد للالتهاب ويمكن بالتالي استعماله مثل عامل مضاد للالتهاب.

إضافيا، يناسب معالجة ارتفاع ضغط شرياني رئوي، اختلال دورة دقيقة، إصابات تنفسية

بعدي، ضرر إعادة تشرب، اضطرابات تنفسية، اضطرابات رئوية ومتلازمة Raynaud.

يوفر الاختراع الحالي إضافيا طريقة لمعالجة اضطرابات، بالتحديد الاضطرابات المذكورة

10 أعلاه، باستخدام كمية فعالة من المركب من الصيغة (I) في تعديل I.

يمكن بصورة مناسبة إعطاء المركب من الصيغة (I) في التعديل I، مثل معويا، غير

معوي، رئويا، عن طريق الأنف، تحت اللسان، في اللسان، في الفم، شرجيا، على الجلد، عبر

الجلد، في الملتحمة، في العين، في المهبل كدعامات أو كغرس.

من أجل تلك طرق الإعطاء، يمكن إعطاء المركب طبقا للاختراع في أشكال إعطاء

15 مناسبة.

تناسب الإعطاء المعوي أشكال إعطاء تعمل طبقا للفن السابق، التي تطلق المركب من

الصيغة (I) في تعديل I بسرعة و/أو في شكل معدل، على سبيل المثال، أقراص (أقراص غير

مغلقة أو مغلقة، على سبيل المثال مغلقة مع أغلفة غير قابلة للذوبان أو تذوب ببطء، معوية

للسيطرة على إطلاق المركب طبقا للاختراع)، أقراص تتحلل بسرعة في التجويف المعوي أو

20 أغشية/رقائق، أغشية/ مواد مجففة بالتبريد، كبسولات (على سبيل المثال كبسولات جيلاتين

صلب أو كبسولات جيلاتين لين)، أقراص مغلقة بالسكر، حبيبات، كريات، مساحيق، معلقات

أو رذاذات هوائية.

يمكن تنفيذ إعطاء لامعوي مع إبطال خطوة امتصاص (على سبيل المثال في الوريد، في

الشريان، في القلب، في النخاع الشوكي أو في الفقرات القطنية) أو مع تضمن الامتناس

25 (على سبيل المثال في العضل، تحت الجلد، في الجلد، عبر الجلد أو في الغشاء البريتوني).

من أجل إعطاء لامعوي، تكون أشكال الإعطاء المناسبة، ضمن غيرها، مستحضرات حقن

وتشريب في شكل معلقات، مواد مجففة بالتبريد أو مساحيق معقمة.

تناسب لطرق إعطاء أخرى، على سبيل المثال، أشكال دوائية للاستنشاق (أجهزة استنشاق ضمن غيرها، بخاخ)، أقراص، أغشية/رقائق أو كبسولات تستعمل عن طريق اللسان، تحت اللسان أو فميا، تحاميل، مستحضرات أذن أو عين، كبسولات مهبلية، معلقات مائية (غسولات، غسولات رج)، معلقات محبة للدهن، مراهم، كريمات، أنظمة علاجية عبر الجلد (على سبيل المثال، رقعات)، عجائن، مساحيق غبارية، مواد مزروعة أو دعامات. 5

يمكن تحويل المركب طبقا للاختراع إلى أشكال الإعطاء المذكورة. يمكن تنفيذ هذا بأسلوب معروف تحديدا بواسطة خلط مع مواد مساعدة مقبولة دوائيا غير سامة خاملة. تتضمن تلك المواد المساعدة، ضمن غيرها، مواد حاملة (على سبيل المثال cellulose متبلور دقيق، lactose، mannitol)، مذيبات (على سبيل المثال، polyethylene glycols سائلة)، مواد استحلاب ومواد تشتيت أو عوامل تبليل (على سبيل المثال sodium dodecylsulfate، polymers (polyoxysorbitan oleate)، مواد ربط (على سبيل المثال polyvinylpyrrolidone)، طبيعية وتخليقية (على سبيل المثال albumin)، مثبتات (مثل مضادات أكسدة، على سبيل المثال، ascorbic acid)، ألوان (مثل صبغات غير عضوية، على سبيل المثال، iron oxides) ومكسبات طعم و/أو لون. 10

يوفر الاختراع الحالي إضافيا أدوية تشمل على الأقل مركب واحد من صيغة (I) في تعديل I، عادة مع مادة مساعدة مناسبة دوائية غير سامة خاملة واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، مواد ربط، مواد مالئة، إلخ، واستخداماتهم للأغراض المذكور أعلاه. 15

عموما، لقد وجد أنه من المفيد لإعطاء المركب طبقا للاختراع في كميات إجمالية من حوالي 0.5 إلى حوالي 500، يفضل من 5 إلى 100، مجم/كجم من وزن الجسم لكل يوم، عند الملاءمة في شكل العديد من الجرعات الفردية، لإنتاج النتائج المرغوبة. كجرعة فردية تحتوي على مركب نشط في كميات من حوالي 1 إلى 80، يفضل 3 إلى 30، مجم/كجم من وزن الجسم. 20

يوفر الاختراع إضافيا عملية لتحضير المركب من الصيغة (I) في التعديل I، بتعليق المركب من الصيغة (I) على سبيل المثال في الشكل متوسط التبلور، في مذيب خامل ويقلب أو يرج عند درجة حرارة من 10°مئوية إلى درجة حرارة إعادة تكثيف البخار للمذيب، يفضل من 15°مئوية إلى 35°مئوية، يفضل بالتحديد عند من 20 إلى 30°مئوية، حتى تتحقق الدرجة المرغوبة للتحويل، يفضل بالتحديد تحويل كمي إلى التعديل I. تزال البلورات الناتجة من 25

التعديل I بالفصل و، يزال المذيب الموجود، يجفف عند درجة حرارة الغرفة أو عند درجة حرارة مرتفعة حتى يستقر الوزن المتبقي.

إن مذيبات خاملة مناسبة هي lower alcohols، مثل methanol، ethanol، n-propanol، acetone، أو alkanes، مثل n-butanol، iso-butanol، sec-butanol، 1-pentanol، أو ketones، مثل cyclohexane، n-hexane، cyclopentane، n-pentane، أو acetone، tetrahydrofuran، ethyl acetate، toluene، acetonitrile، 1,4-dioxane، أو خلطات من المذيبات المذكورة. يفضل acetone و acetonitrile أو خلطات من المذيبات المذكورة.

عموما، تجرى عمليات التحضير تحت ضغط جوي. علاوة على هذا، يكون من الممكن أيضا الإجراء تحت ضغط مخفض أو مرتفع، على سبيل المثال عند من 0.5 إلى 5 بار. إن النسب المئوية في الاختبارات والأمثلة أدناه هي، ما لم يحدد خلاف ذلك، نسب مئوية بالوزن، إن الأجزاء هي أجزاء بالوزن. تكون نسب المذيب، نسب التخفيف والتركيزات للمحاليل السائلة/ السائلة في كل حالة بالحجم.

شرح مختصر للرسومات

شكل 1: مخططات حرارية DSC و TGA من تعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور والشكل الغير متبلور. 15

شكل 2: مخططات انحراف شعاع X من تعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور والشكل الغير متبلور.

شكل 3: أطيايف IR من تعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور والشكل الغير متبلور.

شكل 4: أطيايف Raman من تعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور والشكل الغير متبلور.

شكل 5: أطيايف FIR من تعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور والشكل الغير متبلور. 20

شكل 6: أطيايف NIR من تعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور والشكل الغير متبلور.

شكل 7: أطيايف NMR حالة صلبة ^{13}C من تعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور والشكل الغير متبلور.

وسائل تنفيذ الاختراع

الجزء التجريبي 25

أمثلة تشغيل:

- تسجل مخططات حرارية DSC باستخدام مقياس سعر حراري ماسح متباين (Differential Scanning Calorimeter DSC 7, Pyris-1) أو شكل معين Diamond من Perkin-Elmer باستخدام معدل تسخين من 20 كيلو دقيقة⁻¹. تجرى القياسات في بوتقات aluminium مثقوبة، إن غاز التطهير المستخدم هو nitrogen. لا يوجد تحضير عينة.
- 5 تجرى قياسات TGA باستخدام موازين حرارية Pyris-1-TGA و TGA7 من Perkin-Elmer باستخدام معدل تسخين من 10 كيلو دقيقة⁻¹. تجرى القياسات في بوتقات platinum مفتوحة، يكون غاز التطهير المستخدم هو nitrogen. لا يوجد تحضير عينة.
- 10 تسجل مخططات انحراف شعاع X باستخدام مقياس انحراف بث STOE STADI-P له مجس حساس للموقع (PSD2) عند درجة حرارة الغرفة (إشعاع: copper، $K\alpha 1$ ، مقياس ملون أحادي ابتدائي: [1 1 1] Ge، طول موجة: 1.5406 أنجستروم).
- تسجل أطياف Raman باستخدام مقياسات طيف RFS 100 و Multi RAM FT-Raman من Bruker عند درجة حرارة الغرفة. يكون الانحلال 2 سم⁻¹. لا يوجد تحضير عينة. يجرى القياس في أنابيب زجاجية أو قرص aluminium.
- 15 تسجل أطياف IR باستخدام مقياسات طيف Vertex 80v و IFS 66v FT-IR من Bruker عند درجة حرارة الغرفة. يكون الانحلال 2 سم⁻¹. يجرى القياس في غشاء بيني KBr مثل قرص مضغوط.
- تسجل أطياف FIR باستخدام مقياسات طيف Vertex 80v و IFS 66v FT-IR من Bruker عند درجة حرارة الغرفة. يكون الانحلال 2 سم⁻¹. يجرى القياس في غشاء بيني polyethylene مثل قرص مضغوط.
- 20 تسجل أطياف NIR باستخدام مقياس طيف IFS 28/N FT-NIR من Bruker عند درجة حرارة الغرفة. يكون الانحلال 8 سم⁻¹. لا يوجد تحضير عينة.
- تسجل أطياف ¹³C-NMR حالة صلبة باستخدام مقياس طيف DRX 400 من Bruker عند درجة حرارة الغرفة. يكون تردد القياس 110.6 ميغا هيرتز وترددات التدوير 8500 هيرتز و 10000 هيرتز. لا يوجد تحضير عينة.

25 طرق تطبيق الاختراع صناعيا

مثال 1

تحضير

methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate

من الصيغة (I) في التعديل I

مثال 1.1

5 يعلق حوالي 100 مجم من methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate من الصيغة (I) في شكل متوسط البلورة في 3 مليلتر من acetonitrile ويقلب عند درجة حرارة الغرفة. بعد أسبوع واحد، يرشح المعلق وتجفف المادة المتخلفة عند درجة حرارة الغرفة والرطوبة الجوية. تختبر المادة المتخلفة بواسطة قياس الحيوود بأشعة X وتقابل لمركب العنوان في التعديل I.

مثال 1.2 10

يعلق حوالي 100 مجم من methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate من الصيغة (I) في شكل متوسط البلورة في 2 مليلتر من acetone ويقلب عند 50° مئوية تحت إعادة تكثيف البخار. بعد أسبوع واحد، يرشح المعلق وتجفف المادة المتخلفة عند درجة حرارة الغرفة والرطوبة الجوية. تختبر المادة المتخلفة بواسطة قياس الحيوود بأشعة X وتقابل لمركب العنوان في التعديل I. 15

مثال 1.3

يعلق 7.1 كجم من methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate من الصيغة (I) كمذيب di-DMSO في 171.6 كجم من ethyl acetate و 42 كجم من ethanol ويقلب عند حوالي 73° مئوية تحت إعادة تكثيف البخار لمدة 20 ساعة. يبرد المعلق إلى درجة حرارة الغرفة ويزال بالترشيح بواسطة حاقن، تغسل كعكة المرشح مع ethyl acetate وماء. يجفف المنتج الرطب عند 50° مئوية تحت ضغط مخفض. يختبر المنتج بواسطة قياس الحيوود بأشعة X ويقابل لمركب العنوان في التعديل I. 20

مثال 2

تحضير 25

methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate

من الصيغة (I) في التعديل IIمثال 2.1

يثعلق 110.5 جم من methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate في 1960 مليلتر من HCl كملح (I) من الصيغة (I) في 1960 مليلتر من ethanol عند درجة حرارة الغرفة. يضاف 140 مليلتر من triethylamine، ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تزال المادة الصلبة بالترشيح بواسطة حاقن وتغسل مع ethanol. يجفف المنتج الرطب عند 50° مئوية تحت ضغط مخفض طوال الليل. يختبر المنتج بواسطة قياس الحيود بأشعة X ويقابل لمركب العنوان في التعديل II.

مثال 3تحضير 10

methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate

من الصيغة (I) في التعديل IIIمثال 3.1

يثعلق 3.1 جم من methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate في 60 مليلتر من methanol ويقلب عند درجة حرارة الغرفة. بعد أسبوع واحد، يرشح المعلق وتجفف المادة المتخلفة عند درجة حرارة الغرفة والرطوبة الجوية. ثم تضبط درجة حرارة المركب النشط عند 125° مئوية لمدة 20 دقيقة. يختبر المركب النشط بواسطة قياس الحيود بأشعة X ويقابل لمركب العنوان في التعديل III.

مثال 4تحضير

methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate

من الصيغة (I) في التعديل IV 25مثال 4.1

يعلق 3 جم من methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate من الصيغة (I) في التعديل II في 60 مليلتر من acetone ويقلب عند 20° مئوية. بعد أسبوعين، يرشح المعلق وتجفف المادة المتخلفة عند درجة حرارة الغرفة والرطوبة الجوية. ثم تضبط درجة حرارة المركب النشط عند 125° مئوية لمدة 30 دقيقة. يختبر المركب النشط بواسطة قياس الحيوود بأشعة X ويقابل لمركب العنوان في التعديل IV. 5

مثال 5

تحضير شكل غير متبلور من

methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]

pyrimidin-5-yl} carbamate

10

من الصيغة (I)

مثال 5.1

يذاب 3 جم من methyl {4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate من الصيغة (I) في التعديل I في 1.1 لتر من tetrahydrofuran ساخن، ويرشح المحلول ويترك ليستقر عند درجة حرارة الغرفة عند الرطوبة الجوية حتى يتبخر المذيب. تختبر المادة المتخلفة بواسطة قياس الحيوود بأشعة X وتقابل لمركب العنوان في الشكل غير المتبلور. 15

جدول 1: القياس السعري الفاحص التبياني والقياس الوزني الحراري

فاقد الكتلة [% بالوزن]	نقطة الانصهار (انحلال) [° مئوية]	
0.5 >	244	التعديل I
0.5 >	201	التعديل II
0.5 >	165	التعديل III
1 >	141	التعديل IV
حوالي 8	-	شكل meso
حوالي 10	-	شكل غير متبلور

جدول 2: قياس الحيوود بأشعة X

أقصى ذروة [2 ثيتا]				
شكل متوسط البلورة	التعديل IV	التعديل III	التعديل II	التعديل I
4	10.6	6.6	8.3	3.6
5.2	11.6	7.7	11.3	4.9
6.1	12.8	13.9	11.5	6.1
9.1	13.4	15.1	12.1	7
13	13.8	15.6	13.6	7.3
15.2	14.1	16.8	14.1	8.8
16.9	16.1	17.4	14.8	9.9
17.5	16.5	17.5	16.3	10.9
21	17.6	17.8	17	12
23.7	17.8	18.2	17.5	12.3
25.6	18	19.5	18.2	14.7
	18.6	19.8	19	15.3
	19	20.5	21.1	16.5
	19.6	22.7	22.1	17.6
	20.1	23	22.9	18.2
	21	23.3	23.3	18.4
	21.4	23.7	24	19.8
	21.9	24.1	25.1	20.8
	22.8	24.4	25.4	21.1
	24.5	25.4	26.1	21.3
	25.3	26.3	26.7	21.8
	25.4	26.8	28.6	22.2
	26.2	28.1	29.3	22.9
	26.5	28.7	30.4	24.1
	27.5	30.4	34	24.4
	28.1	31.2	35.6	24.7
	28.3	32.8	36.9	25.6
	28.6	33.8	37.7	26

12

	30.5	35.1		26.8
	32.5	37.6		27.4
	33.5			27.8
	33.8			28.1
	35.6			28.3
	36.2			29.3
				29.7
				30.1
				30.9
				31.7
				32
				32.7
				33
				33.5
				34.2
				35.3
				35.6
				36

جدول 3: فحص طيفي بالأشعة تحت الحمراء IR

رقم الموجة [سم ⁻¹]					
شكل غير متبلور	شكل متوسط البلورة	التعديل IV	التعديل III	التعديل II	التعديل I
3451	3633	3489	3503	3507	3483
3331	3443	3287	3409	3484	3470
3217	3330	3157	3365	3397	3451
3150	3222	2954	3268	3291	3387
2953	2952	1710	3092	3158	3330
1707	1705	1628	3022	3024	3276
1628	1630	1561	2987	2955	3214
1566	1566	1515	2949	1724	3133

1510	1511	1492	2843	1632	2952
1492	1492	1480	1733	1608	1712
1478	1477	1439	1627	1562	1636
1438	1437	1363	1609	1491	1567
1390	1390	1342	1563	1477	1509
1351	1351	1324	1511	1437	1478
1323	1323	1302	1492	1386	1441
1289	1288	1288	1477	1345	1387
1276	1277	1247	1454	1322	1350
1248	1247	1187	1438	1287	1323
1233	1232	1169	1388	1275	1289
1175	1174	1144	1356	1235	1276
1141	1140	1112	1322	1170	1249
1112	1112	1090	1288	1141	1232
1061	1061	1075	1274	1112	1174
1031	1030	1059	1250	1087	1139
940	940	1031	1230	1071	1111
911	911	939	1185	1030	1086
864	863	910	1173	995	1075
847	846	871	1140	937	1062
820	820	857	1109	907	1031
808	808	849	1095	874	1004
796	797	822	1068	849	941
774	774	807	1034	812	911
758	757	799	974	799	867
713	712	777	940	781	849
621	643	765	911	665	820
591	621	753	865	671	808
576	590	708	839	644	795
534	568	683	820	627	774
519	534	642	806	587	760
	519	593	795	570	715
		571	777	536	631
		531	762		594
			704		576
			641		535
			87		

			572		
			533		
			513		

جدول 4: فحص طيفي Raman

رقم الموجة [سم ⁻¹]					
شكل غير متبلور	شكل متوسط البلورة	التعديل IV	التعديل III	التعديل II	التعديل I
3332	3067	3068	3081	3397	3452
3067	3024	3028	3023	3143	3387
3030	2956	2942	2985	3095	3331
2955	2608	2850	2947	3079	3086
2843	1704	1704	2929	3056	3054
2592	1618	1621	2844	3025	3022
2329	1578	1599	2589	3006	2990
1703	1508	1576	1730	2956	2953
1617	1479	1507	1633	2843	2834
1577	1448	1486	1616	1728	2604
1508	1423	1444	1597	1641	1702
1479	1380	1421	1565	1619	1633
1447	1323	1389	1504	1567	1618
1423	1309	1373	1483	1503	1598
1380	1278	1343	1440	1478	1577
1354	1252	1323	1421	1442	1508
1323	1233	1303	1385	1434	1477
1309	1177	1251	1367	1417	1447
1250	1157	1232	1329	1385	1420
1232	1142	1170	1289	1372	1380
1176	1114	1156	1250	1344	1351
1157	1063	1145	1229	1322	1322
1142	1036	1115	1186	1308	1307
1113	964	1062	1174	1288	1289
1062	823	1035	1143	1277	1277
1035	798	1006	1109	1244	1249
963	777	964	1061	1232	1225
911	742	824	1031	1172	1175
823	717	807	996	1144	1157
797	645	799	958	1115	1140

776	591	773	912	1059	1112
742	560	739	820	1032	1064
716	536	719	805	964	1034
645	521	647	796	906	961
591	472	598	784	820	910
566	447	564	776	800	823
536	408	535	744	772	808
521	368	446	706	740	796
471	331	403	558	719	777
447	265	350	540	646	773
410	221	320	599	629	768
368	190	264	589	588	741
332	158	247	566	556	717
264		231	534	538	644
220		220	514	526	632
190		194	479	467	592
157		140	439	436	559
117			403	349	534
			364	316	465
			327	268	447
			287		265
			257		233
			231		296
			219		266
			188		246
			156		215
					189
					160

جدول 5: فحص طيفي FIR

رقم الموجة [سم ⁻¹]					
شكل غير متبلور	شكل متوسط البلورة	التعديل IV	التعديل III	التعديل II	التعديل I

496	495	454	478	461	487
489	485	425	437	447	466
484	469	393	402	435	451
481	447	379	363	426	430
471	430	368	334	405	407
463	406	340	310	362	365
447	368	322	284	346	343
436	331	246	231	324	325
430	289	238	189	304	318
407	262	216	168	246	291
329	236	196	105	240	262
289	188	156		212	237
263	160	113		194	218
237	108			167	188
189	92			146	160
158				104	96
96				96	
				92	
				84	

جدول 6: فحص طيفي NIR

رقم الموجة [سم ⁻¹]					
شكل غير متبلور	شكل متوسط البلورة	التعديل IV	التعديل III	التعديل II	التعديل I
8797	8789	8809	9905	9786	9793
8420	8408	8462	8845	8798	8779
7109	7107	7851	8687	8534	7828
6850	6846	6857	8472	8450	6834
6637	6636	6667	7852	8152	6724
5976	5977	6011	7305	7866	6631
5236	5244	5106	5966	6949	6328
5057	5057	5064	5875	6842	6059
4984	4984	4971	5782	6784	5984
4798	4802	4795	5722	6666	5846
4660	4660	4741	5430	6357	5593
4432	4432	4659	5028	6044	5095

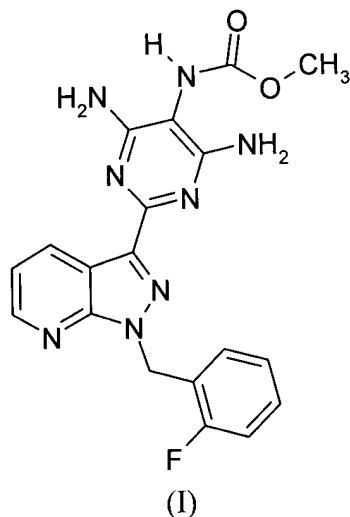
4148	4149	4538	5920	5971	5058
4053	4056	4486	5846	5874	4965
		4439	5755	5811	4916
		4216	5720	5625	1865
		4155	5627	5429	4808
		4092	5244	5231	4646
			5116	5107	4595
			5071	5067	4531
			4010	5004	4485
			4974	4965	4419
			4899	4891	4348
			4763	4836	4268
			4665	4805	4199
			4546	4732	4062
			4491	4659	
			4433	1553	
			4386	4503	
			4338	4481	
			4224	4443	
			4175	4402	
			4049	4367	
				4329	
				4262	
				4164	
				4120	
				4057	
				4037	

جدول 7: فحص طيفي NMR حالة صلابة ^{13}C

جزء في المليون					
شكل غير متبلور	شكل متوسط البلورة	التعديل IV	التعديل III	التعديل II	التعديل I
32	22	51	31	53	52
35	26	94	44	94	95
42	31	117	52	116	116
53	35	125	95	122	123
96	41	128	116	124	126
115	52	134	123	130	128
125	96	141	133	131	130
133	115	144	142	135	133
142	124	147	150	142	138
150	128	150	158	147	141
159	132	158	161	149	149
162	141	161		150	150
	149			154	158
	158			158	161
	161			161	

عناصر الحماية

- Methyl {4,6-diamino-2- [1-(2-fluorobenzyl) -1H-pyrazolo [3,4-b] pyridin-3- -1 1
yl]pyrimidin -5-yl} carbamate 2
: (I) من الصيغة (I)



- 3
4
5 في التعديل I.
- 1-2 مركب (compound) طبقا لعنصر الحماية 1، يتميز المركب في حيود أشعة X، أن له
أقصى ذروة من 2 زاوية ثيتا عند 6.1. 2
- 1-3 مركب (compound) طبقا لعنصر الحماية 1 أو 2، يتميز المركب في حيود أشعة X، أن
له أقصى ذروة من 2 زاوية ثيتا عند 6.1، 14.7 و 22.2. 2
- 1-4 مركب (compound) طبقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 3، يتميز المركب في طيف
IR، أن له أقصى ذروة عند 3451 سم⁻¹. 2
- 1-5 مركب (compound) طبقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 4، يتميز المركب في طيف
NIR، أن له أقصى ذروة عند 6834 سم⁻¹. 2
- 1-6 مركب (compound) طبقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، يتميز المركب في طيف
NIR، أن له أقصى ذروة عند 6834، 6631 و 4419 سم⁻¹. 2
- 1-7 مركب (compound) طبقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 6، لمعالجة أمراض. 1
- 1-8 دواء (medicament)، يشمل مركب طبقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 6 لكن لا يحتوي
على كميات رئيسية من أي شكل آخر من المركب من الصيغة (I). 2

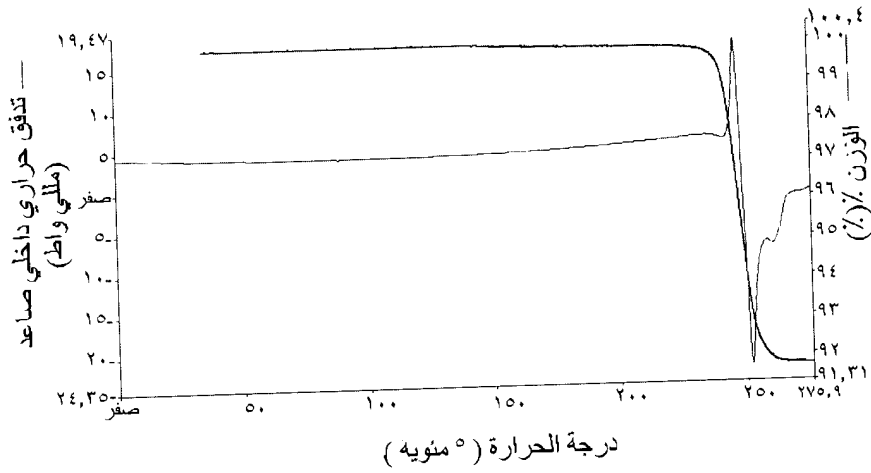
- 1 9- دواء (medicament)، يشمل مركب طبقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 6 بكمية من
2 أكثر من 60 لكل سنت بالوزن، اعتمادا على الكمية الإجمالية من مركب الصيغة (I) الموجود
3 به.
- 1 10- عملية (process) لتحضير المركب طبقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 6 بتعليق
2 مركب من الصيغة (I)، على سبيل المثال في شكل متعدد التبلور في مذيب خامل ويقرب أو
3 يبرج عند درجة حرارة من 10° مئوية إلى درجة حرارة إعادة تكثيف بخار المذيب حتى يتحقق
4 تحول كمي إلى التعديل I.
- 1 11- استخدام (use) المركب طبقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 6 لتحضير دواء لمعالجة
2 اضطرابات القلب والأوعية الدموية.
- 1 12- طريقة (method) لمعالجة اضطرابات القلب والأوعية الدموية بإعطاء كمية فعالة من
2 مركب طبقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 6.

14/1

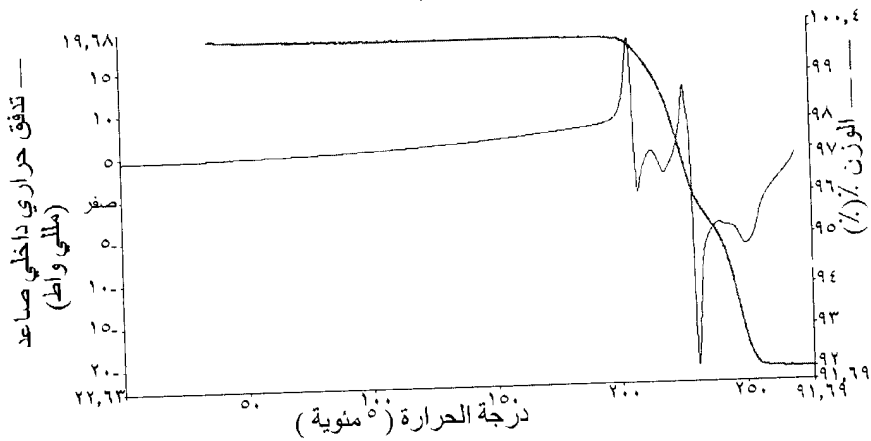
شكل 1

تخطيطات حرارية DSC و TGA لتعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور و شكل غيرمتبلور

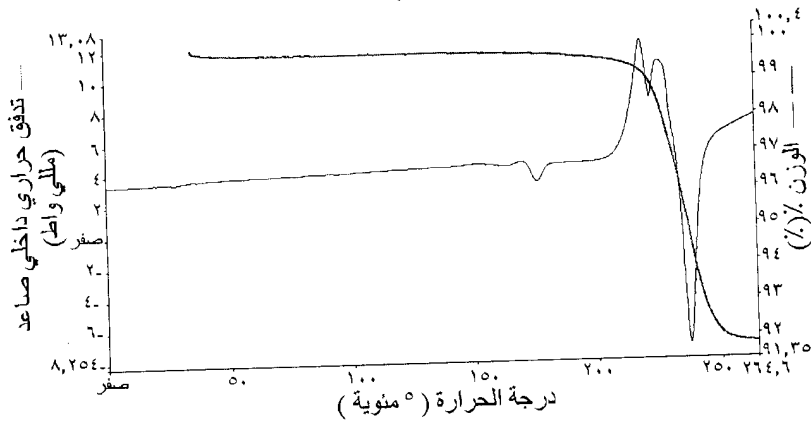
(a) تعديل I



(b) تعديل II



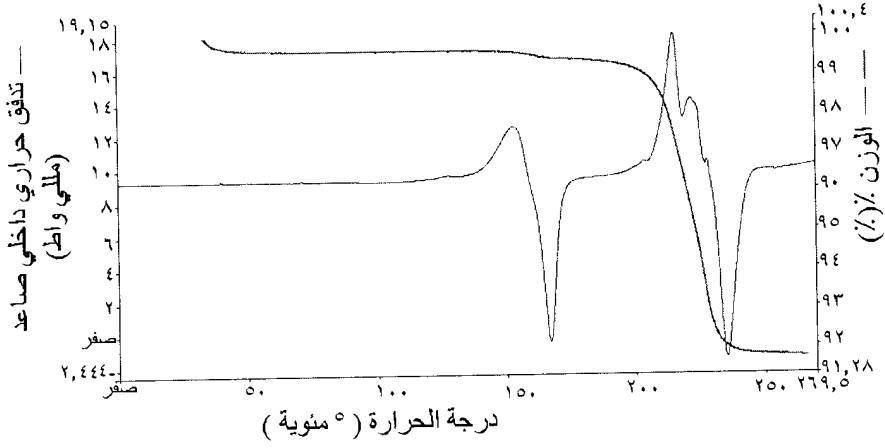
(c) تعديل III



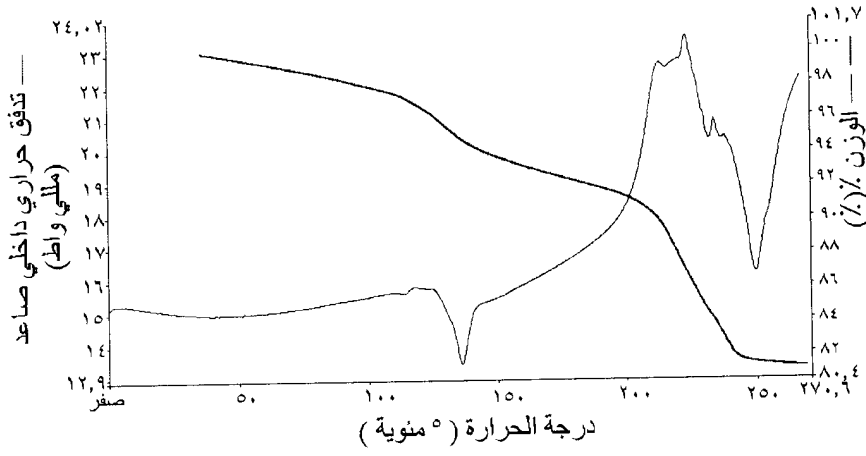
14/2

تابع شكل 1

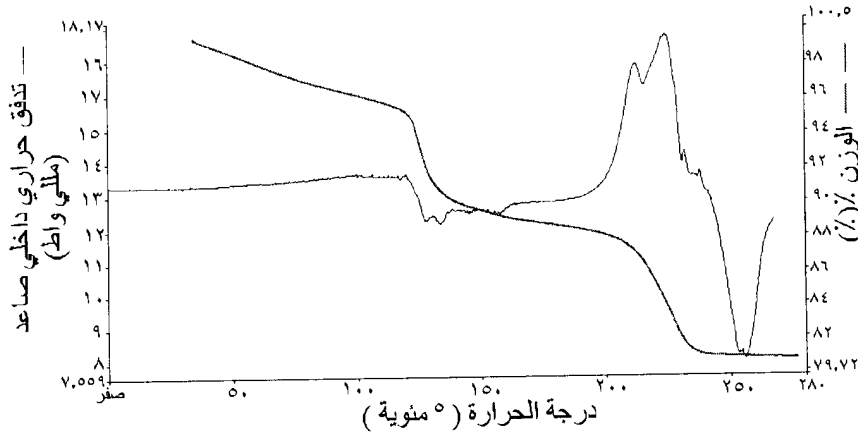
IV تعديل (d)



(e) شكل متوسط التبلور



(f) شكل غير متبلور

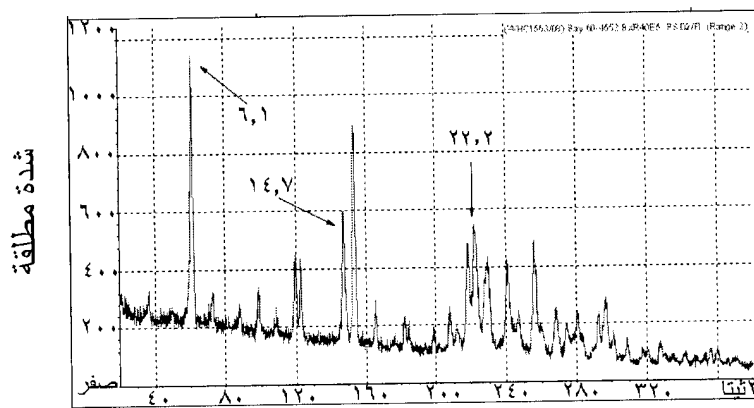


14/3

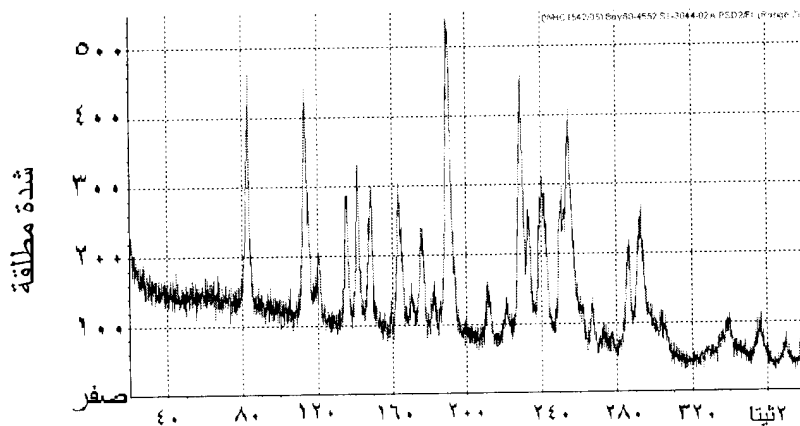
شكل 2

مخططات انحراف شعاع X من تعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور وشكل غير متبلور

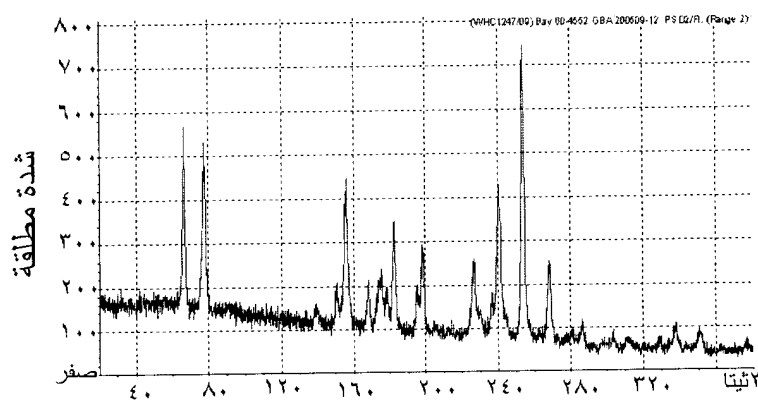
(a) تعديل I



(b) تعديل II



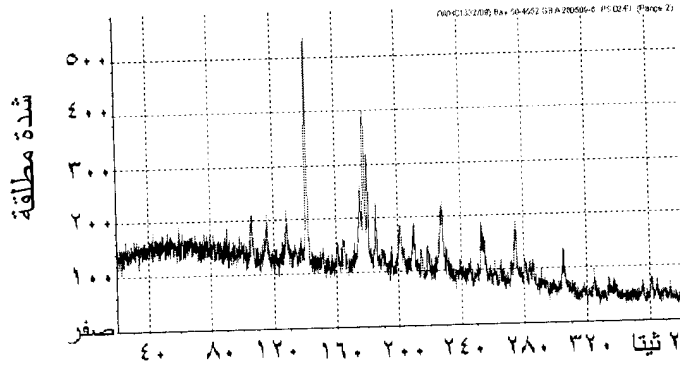
(c) تعديل III



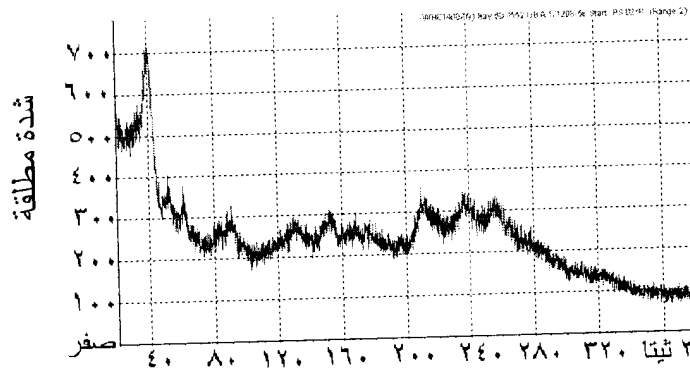
14/4

تابع شكل 2

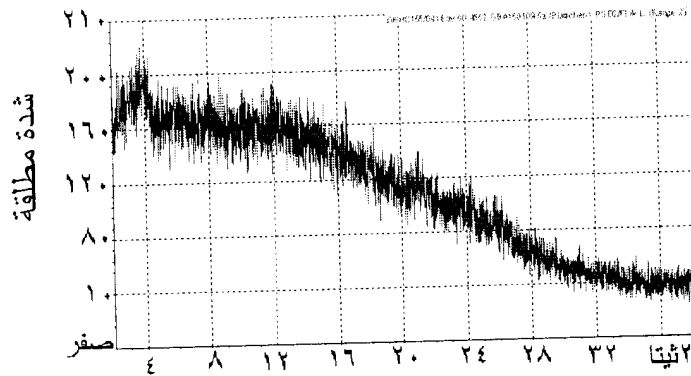
III تعديل (d)



(e) شكل متوسط التبلور



(f) شكل غير متبلور

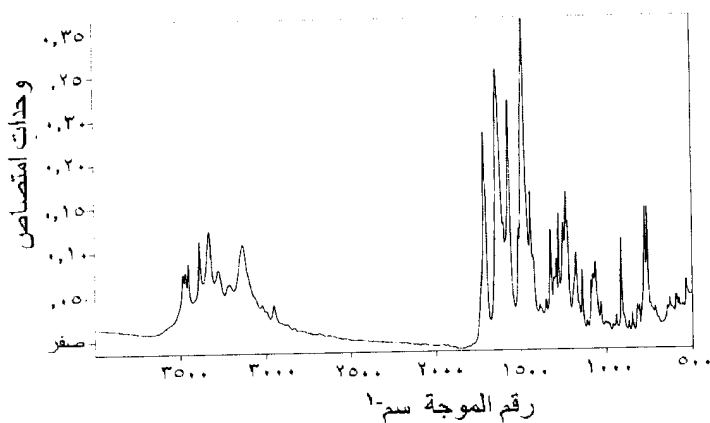


14/5

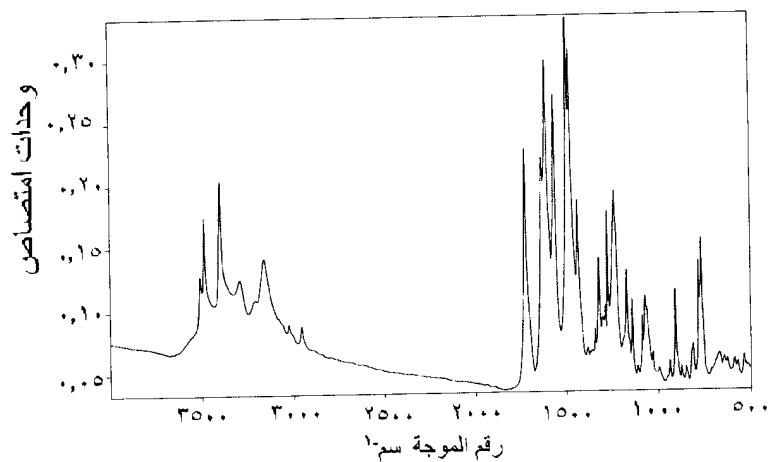
شكل 3

أطياف IR من تعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور و شكل غير متبلور

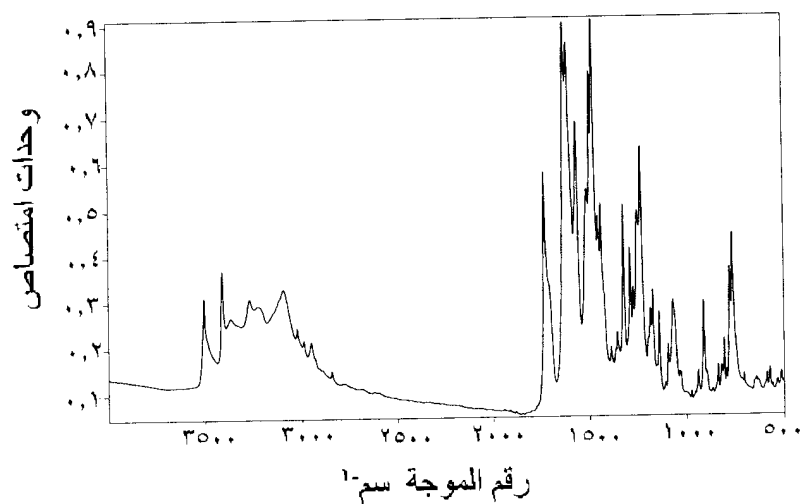
(a) تعديل I



(b) تعديل II



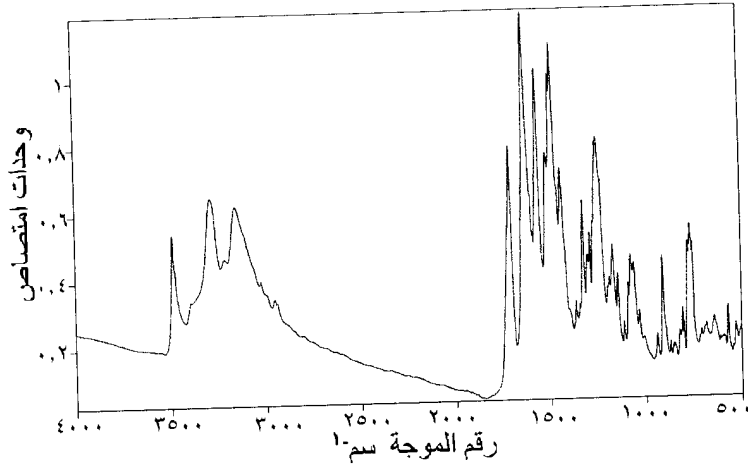
(c) تعديل III



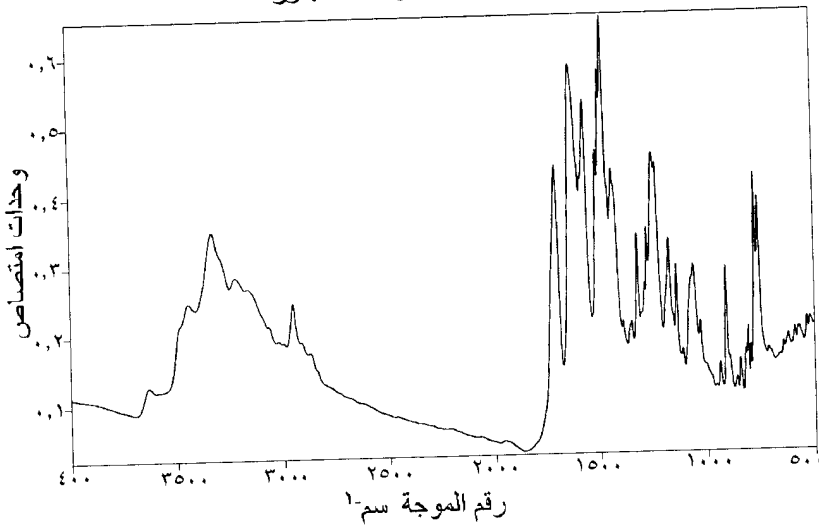
14/6

تابع شكل 3

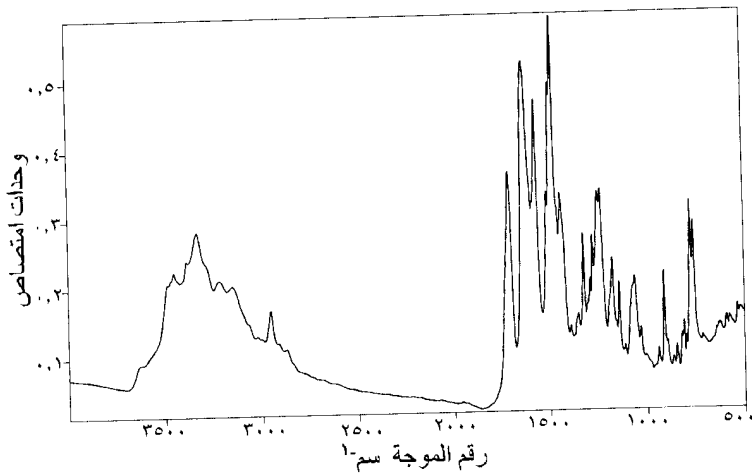
(d) تعديل IV



(e) شكل متوسط التبلور



(F) شكل غير متبلور

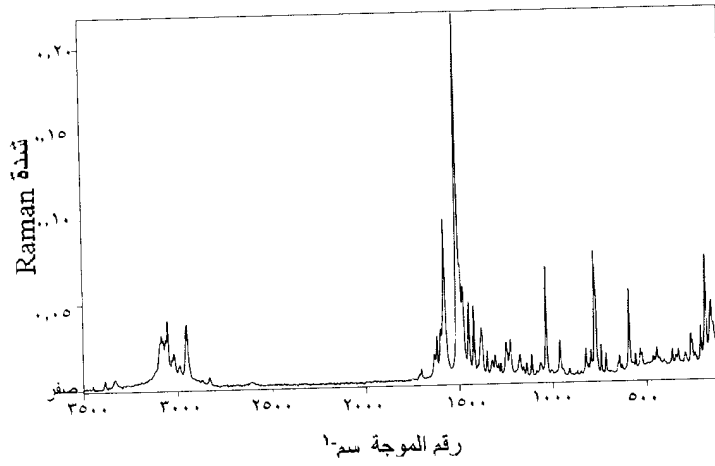


14/7

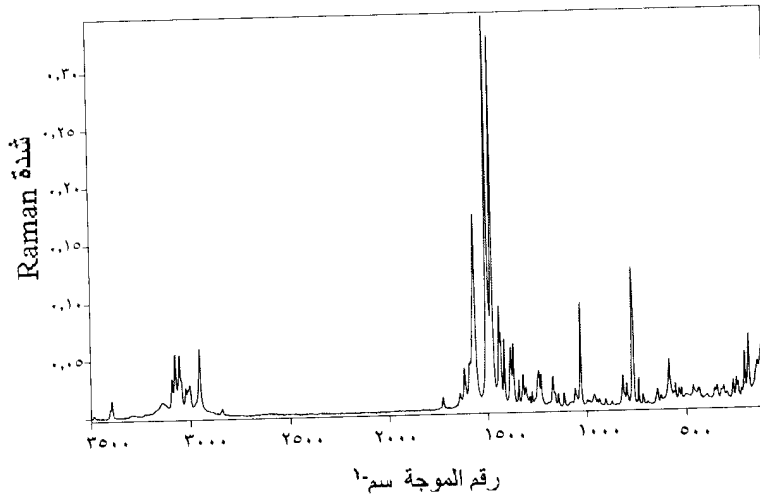
شكل 4

أطياف Raman من تعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور و شكل غير متبلور

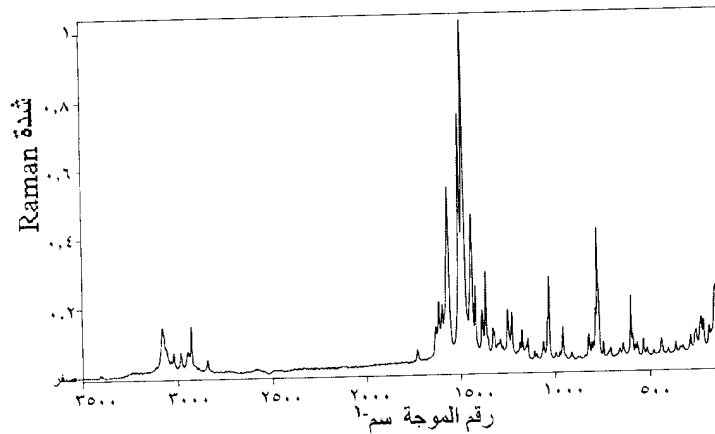
(a) تعديل I



(b) تعديل II



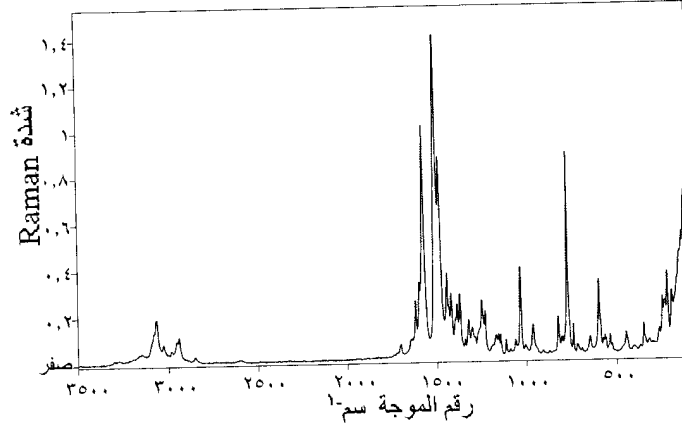
(c) تعديل III



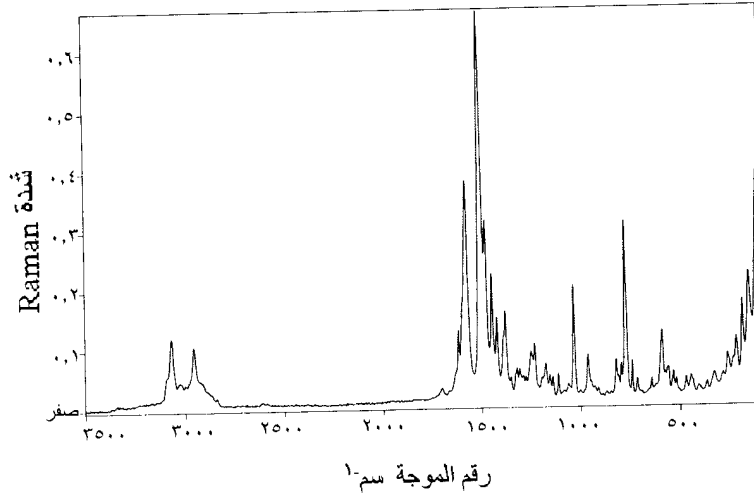
14/8

تابع شكل 4

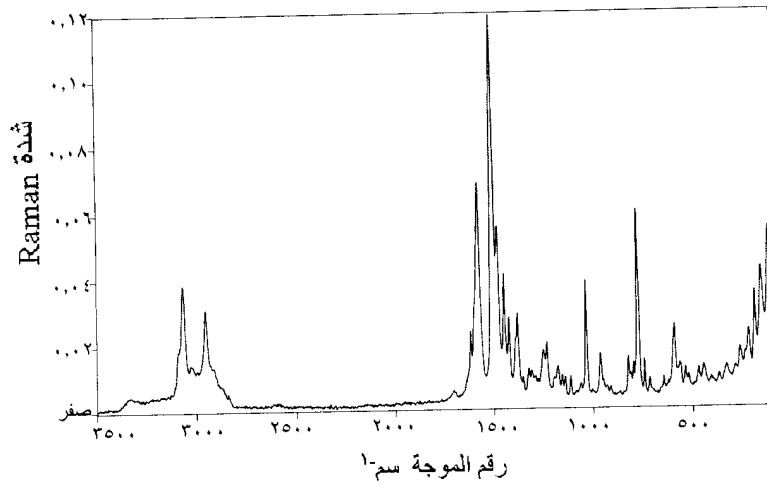
(d) تعديل IV



(e) شكل متوسط التبلور



(f) شكل غير متبلور

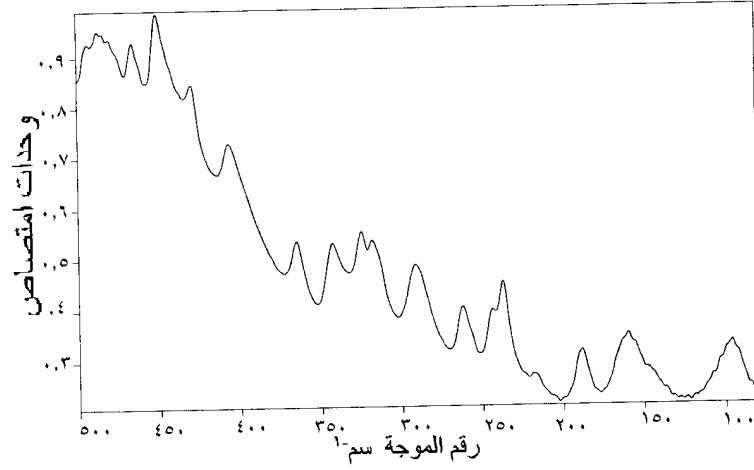


14/9

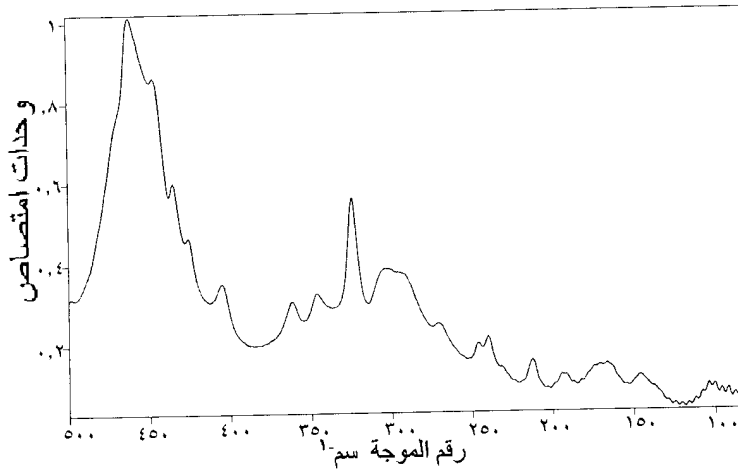
شكل 5

أطياف FIR من تعديلات IV-I، شكل متوسط التبلور وشكل غير متبلور

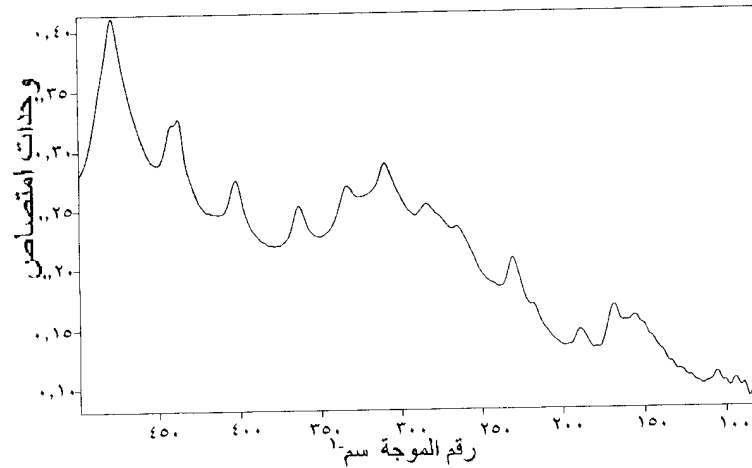
(a) تعديل I



(b) تعديل II



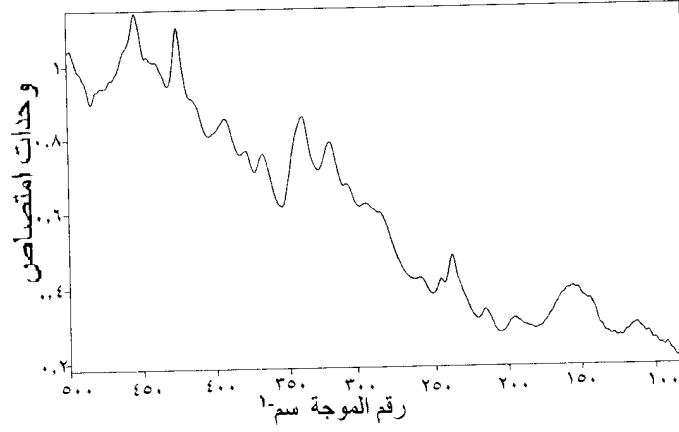
(c) تعديل III



14/10

تابع شكل 5

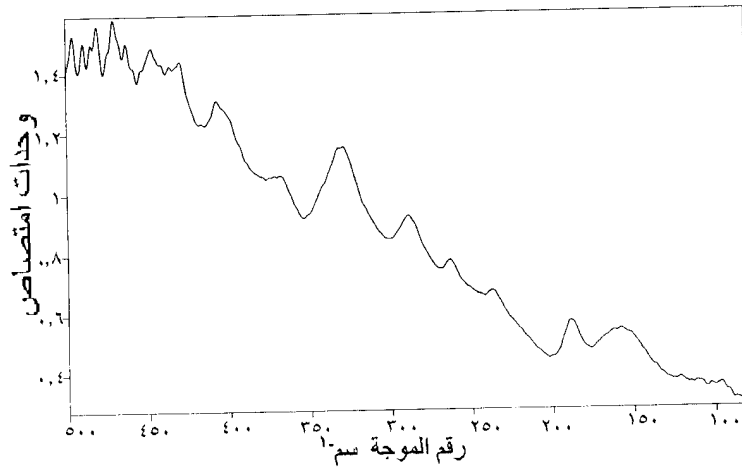
(d) تعديل IV



(e) شكل متوسط التبلور



(f) شكل غير متبلور

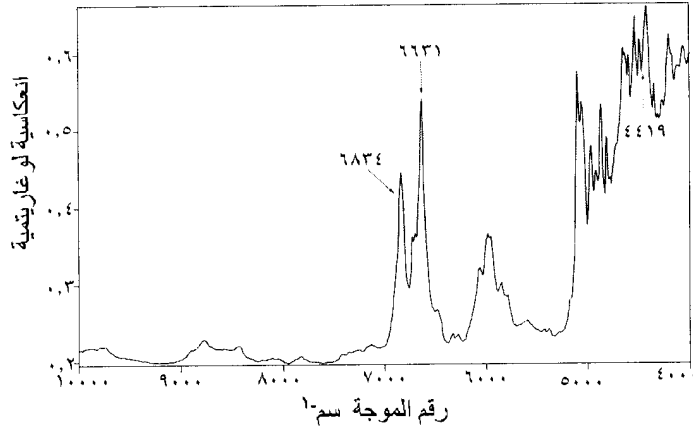


14/11

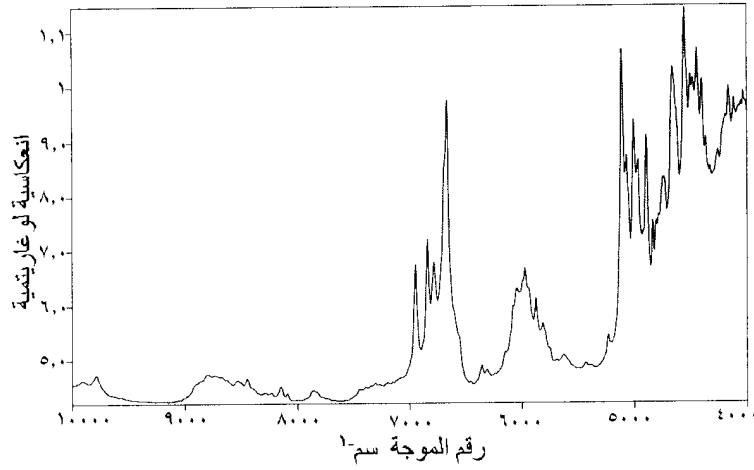
شكل 6

أطياف NIR من تعديلات IV-I، شكل متوسط التبلور وشكل غير متبلور

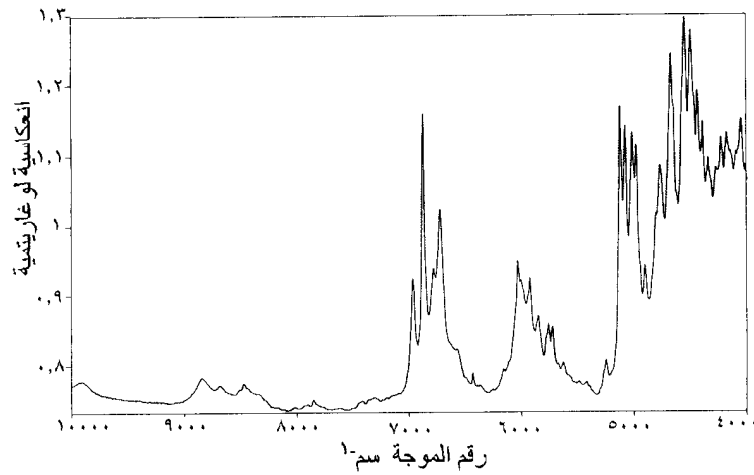
I تعديل (a)



II تعديل (b)



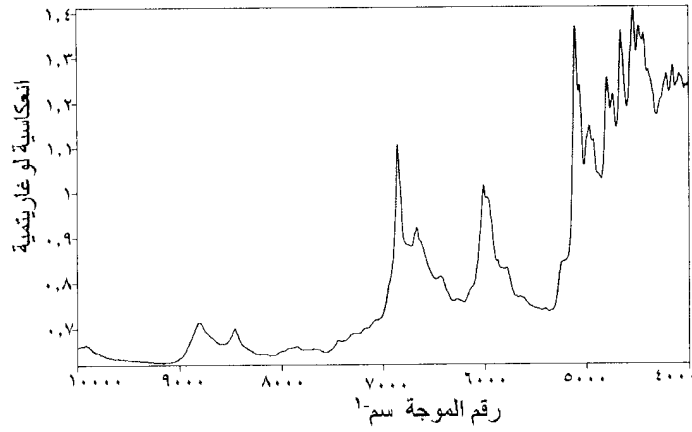
III تعديل (c)



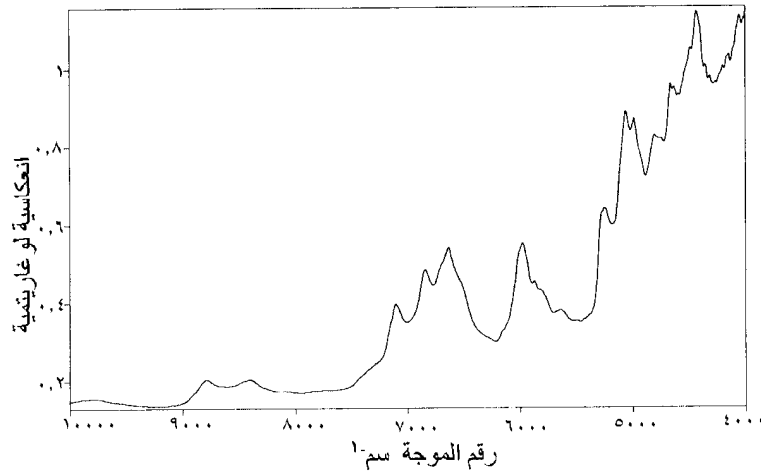
14/12

تابع شكل 6

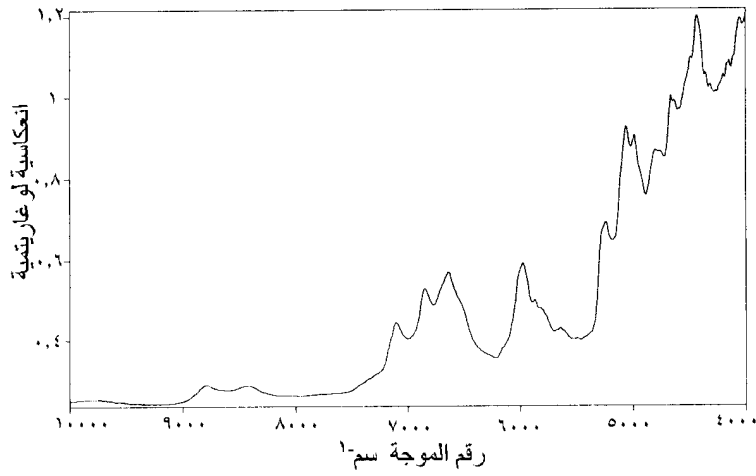
(d) تعديل IV



(e) شكل متوسط التبلور



(f) شكل غير متبلور

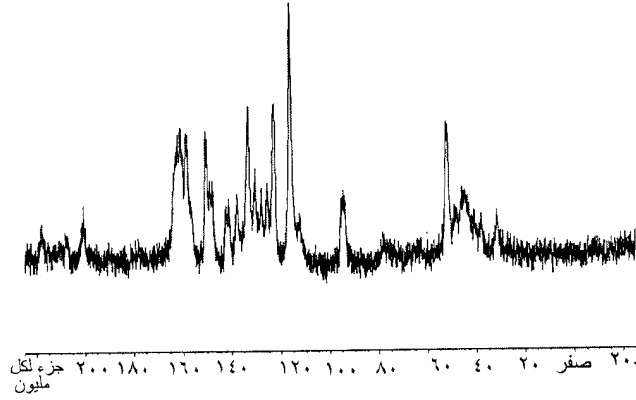


14/13

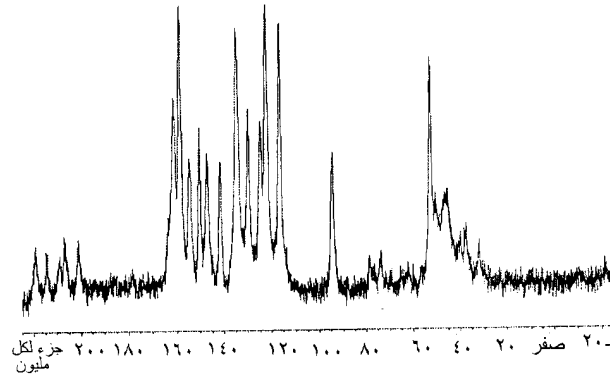
شكل 7

أطياف NMR حالة صلابة ^{13}C من تعديلات I-IV، شكل متوسط التبلور وشكل غير متبلور

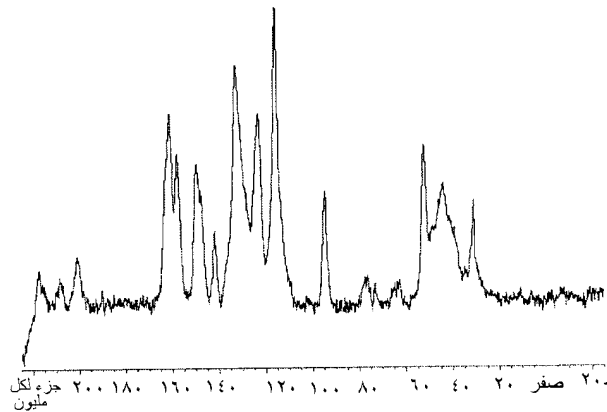
I تعديل (a)



II تعديل (b)



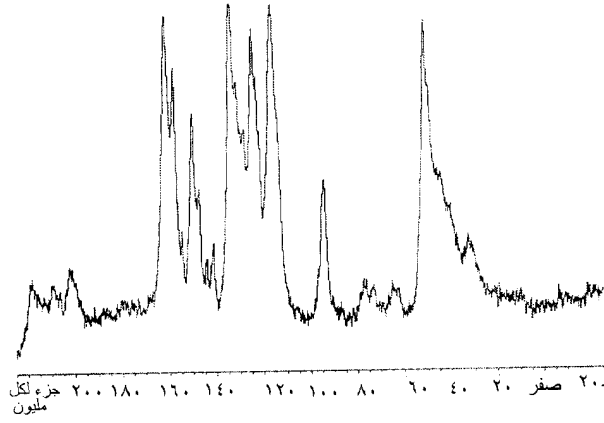
III تعديل (c)



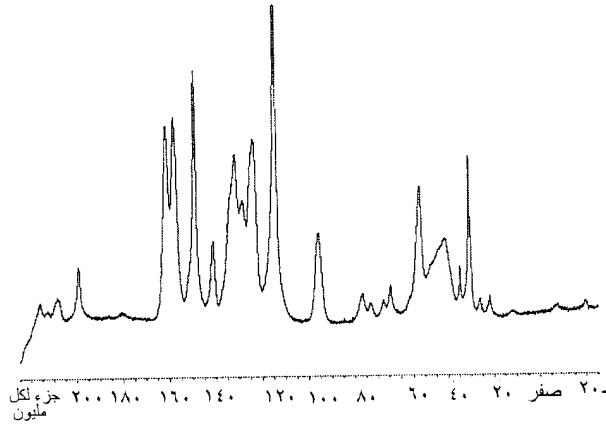
14/14

تابع شکل 7

(d) تعديل IV



(e) شكل متوسط التبلور



(f) شكل غير متبلور

