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

[11] **رقم البراءة :** ١٩٦٥
[45] **تاريخ المنح :** ١٤٢٩/٠٣/١٥ هـ
الموافـــق: ٢٠٠٨/٠٣/٢٣ م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** كاي بريكمان، باتريك هولم ، بيـرنيلا ساندبيرج ، ماريانى سوانسون ، كريستير ويستيرلوند، جوناز بوستروم

[73] **مالك البراءة :** استرازينيكا ايه بي
عنوانه: سوديرتالجي ، اس إي -١٥١ ٨٥، السويد

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

[21] **رقم الطلب:** ٠٤٢٥٠٢٠٤

[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤٢٥/٠٥/١٧ هـ
الموافق : ٢٠٠٤/٠٧/٠٥ م

[30] **بيانات الأسبقية:**
٢٠٠٣/٠٧/١١م بريطانيا [GB] ٢٠٠٣١٦٢٣٢

[51] **التصنيف الدولي**[8] :
Int. Cl.[8]:CO7D 207/100

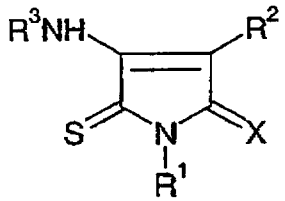
[56] **المراجع:**

طلب دولي	٠٠٢١٩٢٧	٢٠٠٠/٠٤/٢٠م
طلب دولي	٠١٠٣٧٠٥	٢٠٠١/٠١/١٨م

اسم الفاحص: هشام بن سعد العريفي

[54] **اسم الاختـراع:** مـشتقات بـايرول-٢،٥-دايـون Pyrrole-2,5-dione كمعدلات مستقبل X الكبدي

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الحالي بمركبـات جديـدة محددة لها الصيغة (I)



وبعمليات لتحضيرها، وباستخداماتها في إعادة تعديل مستقبلات هرمونات نوويـة nuclear hormone receptors ، مستقبل X الكبـدى liver (LXR) α(NR1H3) و/أو β(NR1H2) وفي علاج و/أو وقاية حـالات سـريرية تـشمل أمـراض قلـب وعائيـة cardiovascular diseases مثل التـصلب العصيدى multiple sclerosis ، وأمـراض التهابيـة inflammatory diseases ، و مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و اضـطرابات الـدهون lipid disorders (اخـتلال نـسبة الـدهون فـي الـدم dyslipidemias) سـواءً كانـت مـصحوبة بمقاومـة insulin أم لا، و مـرض الـسكر diabetes من النـوع الثـانى، والظـواهر الأخرى لمتلازمة التمثيل الغذائى metabolic syndrome ، وبطرق استعمالها في العـلاج، وبتركيبات صيدلانية تحتوى عليها.

٢٧ عنصر حماية

مشتقات بايرول-٢،٥-دايون Pyrrole-2,5-dione كمعدلات مستقبل X الكبدي

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع بمشتقات جديدة محددة لـــ :

1- (substituted alkyl)-3 amino-4phenyl-1H- pyrrole-2,5-dione ، وبعمليات لتحضير هذه المركبات، وباستخدامها في إعادة تعديل مستقبلات هرمونات نووية nuclear hormone receptors مستقبل X الكبدى Liver (LXR) α(NR1H3) و/أو β(NR1H2) وفي علاج حالات سريرية تشمل أمراض قلب وعائية cardiovascular diseases مثل التصلب العصيدى multiple sclerosis ، وأمراض التهابية inflammatory diseases ، ومرض الزهايمر Alzheimer's disease ،واضطرابات الدهون lipid disorders (اختلال نسبة الدهون في الدم dyslipidemias) سواءً كانت مصحوبة بمقاومة insulin أم لا، ومرض السكر diabetes من النوع الثانى، والظواهر الأخرى لمتلازمة التمثيل الغذائى metabolic syndrome ، وبطرق استعمالها في العلاج، وبتركيبات صيدلانية تحتوى عليها.

تعد أنواع الشذوذ في تجانس استقرار cholesterol و الأحماض الدهنية fatty acid ، والتي تظهر كاختلالات معاكسة في نسبة الدهون في الدم، هى المسببات العارضة للتصلب العصيدى atherosclerotic وبالتالى مرض قلب وعائى cardiovascular disease (CVD)،و يعد هذا المرض أحد المشاكل الصحية الرئيسية في الدول الصناعية ويصل إلى نفس نسبة الانتشار في البالغين في الدول النامية. أوضحت معظم الدراسات أن مركبات statins تقلل البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة low density lipoprotein (LDL) للكوليسترول بنسبة ٢٥- ٣٠٪ وتقلل الخطر

النسبى للإصابات التاجية بنسبة ٣٠٪ تقريباً. في حين يبدو هذا التأثير المفيد كبيراً، إلا أن ٧٠٪ من المرضى المصنفين إحصائيا الذين تم علاجهم ما زالوا معرضين بشكل فعال للخطر ذاتـه، ولقد شجع هذا على إجراء بحث مكثف لكى يتم تحديد أنواع الشذوذ الأخرى لتمثيل الدهون التي لو تم علاجها بكفاءة فيمكن أن تحسن نتائج العلاج الحالية لمرض CVD.

٥ تستخدم مستقبلات الهرمونات النووية LXR α و β مركبات oxysterols كمجموعات ترابطيـة طبيعية، ويبدو أنها تعمل كمستشعرات للكوليسترول cholesterol sensors مع مورثات مستهدفة مطلوبة لخروج الكوليسترول cholesterol من الخلايا الملتهمة الكبيـرة macrophages ، مثـل الناقل A1 لكاسيت ارتباط ATP (ABCA1) وapoE بالإضافة إلى منتجات مورثات، مثل :

phospholipid transport protein (PLTP), و cholesterol ester transferase protein (CETP)

١٠ مطلوبة لكى يؤدى البروتين الدهنى عالى الكثافة high density lipoprotein (HDL) وظيفته في النقل العكسى للكوليسترول reverse cholesterol transport . بالإضافة إلى ذلك يزيـد مـستقبل LXR إنزيم ليبيز البروتين الدهنى upregulates lipoprotein lipase في الكبد liver وكذلك الخلايا الملتهمة الكبيرة macrophages ، وهى وظيفة قد تنشط امتصاص الحمض الدهنى وإعادة تشكيل البروتين الدهنى المـنخفض الكثافـة جـداً very low density lipoprotein (VLDL). يبـدو أن ١٥ المجموعات الترابطية لمستقبل LXR في الكبد liver تنـشط إفـراز الكبـد liver والمـرارة للكوليسترول، وهو مسار تتحكم فيه ABCG5 وABCG8. ويبدو أن نفس ناقلات الكوليـسترول cholesterol تقلل امتصاصه في خلايا الأمعـاء، ولـذلك تـؤثر علـى اتـزان الكوليـسترول cholesterol في الجسم بالكامل. يمكن أن تشرح تأثيرات تنشيط مستقبل LXR هـذه الخـواص المضادة للتصلب العصيدى atherosclerotic اللافتة للنظر التي تمت ملاحظتها في نماذج حيوانية ٢٠ عديدة.

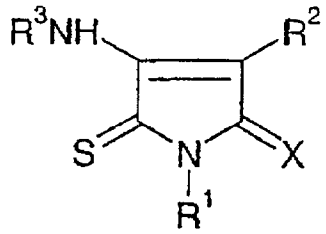
تم حديثاً الإفادة عن مجموعات ترابطية تخليقية لمستقبل LXR المسمى GW 3965 (جلاكسو) و T-0901317 (Tularik) تزيد تحمل glucose في جرذ سمين يغذى بالدهن والذى تم تفسير أنه نتج عن الانخفاض في تكون glucose في الكبد liver وزيادة امتصاصه في الخلايا الدهنية (Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 29;100(9):5419-24) يحسن تنشيط مستقبلات LXR تحمل glucose من خلال التنظيم المنسق لتمثيل glucose في الكبد liver والنسيج الدهنى،

كشفت البراءة الدولية رقم ٢١٩٢٧/٠٠ عن مركبات بيرول -٢، ٥- دايون pyrrole-2,5-dione وهى مثبطات GSK-3 وادعت أنها مفيدة في علاج حالات العته dementias مثل مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و الهوس الاكتئابى manic depression ، و مرض السكر diabetes ، ولم تقترح هذه البراءة أن هذه المركبات لها فعالية كمعدلات لمستقبل LXR.

يعنى المصطلح "معدل مستقبل LXR" كما هو مستخدم في هذا الطلب جزئ صغير يعدل الفعاليات البيولوجية لمستقبل LXR α و/أو β. بتحديد أكثر إما أن يعزز معدل مستقبل LXR أو يثبط الفعاليات البيولوجية لمستقبل LXR. إذا عزز هذا المعدل جزئيا أو كليا الفعاليات البيولوجية لمستقبل LXR فهو يعمل كمضاد جزئى أو كلى لمستقبل LXR على التوالى ويعد توفير معدلات مستقبل LXR هدفاً للاختراع الحالى، وهناك هدف آخر هو توفير مركبات معدلات لمستقبل LXR تعمل كمضادات لمستقبل LXR.

وصف عام للاختراع

وفقا لصورة أولى للاختراع الحالى تم توفير مركب له الصيغة (I).



حيث:

٥ يتم اختيار R^1 من phenyl (C_{1-4}) alkyl حيث يحدث استبدال اختيارى في phenyl بواسطة (C_{1-4}) alkoxycarbonyl أو مجموعة لها الصيغة NR^aR^b وفيها تمثل R^a وR^b كل على حدة H أو (C_{1-4}) alkyl ؛ أو أريل غير متجانسة heteroaryl (C_{1-4}) alkyl حيث يحدث استبدال اختيارى في الأريل غير المتجانسة heteroaryl بواسطة (C_{1-4}) alkyl أو مجموعة لها الصيغة NR^aR^b حيث تمثل R^a وR^b كل على حدة H أو C_{1-4} alkyl ؛ أو مجموعة (C_{1-6}) alkyl بها استبدال اختيارى بواسطة واحدة أو أكثر مما يلى: fluoro ، أو (C_{1-4}) alkoxycarbonyl ، أو (C_{1-3}) alkylthio ، أو (C_{1-3}) alkoxy بها استبدال اختيارى بواسطة واحدة أو أكثر fluoro ؛

R^2 هى phenyl ؛

يتم اختيار R^3 من phenyl ، أو indolyl ، أو benzofuranyl يحدث استبدال اختيارى في كل منها بواسطة واحدة أو أكثر مما يلى : (C_{1-3}) alkanoyl ، أو (C_{1-4}) alkoxy بها استبدال اختيارى بواسطة واحدة أو أكثر fluoro ؛ أو (C_{1-3}) alkylthio ؛ أو مجموعة لها الصيغة NR^aR^b حيث تمثل R^a وR^b كل على حدة H، أو (C_{1-3}) alkyl ، أو (C_{1-3}) alkanoyl ، أو تكون R^a وR^b مع ذرة nitrogen nitrogen atom المتصلة بهما morpholino ؛

أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة لذلك الملح.

يعنى المصطلح أريل غير متجانسة heteroaryl مجموعة pyridyl ، أو furyl ، أو orisoxazolyl يحدث استبدال اختيارى في كل منها بواسطة واحدة أو أكثر مما يلى: alkyl (C_{1-4}) أو مجموعة لها الصيغة NR^aR^b حيث تمثل R^a وR^b كل على حدة H أو alkyl (C_{1-4}) .

سوف تأتى بعد ذلك قيم أخرى للمجموعات R^1، وR^2، وR^3، في المركبات ذات الصيغة (I). من المفهوم أن هذه القيم يمكن استخدامها عندما يكون ذلك مناسبا مع أى من التعريفات، أو عناصر الحماية، أو النماذج التي تم تعريفها من قبل أو المعرفة فيما بعد.

وR^1 يتم اختيارها من :

-methoxyethyl, 2-methylthioethyl, 2,2, 2-trifluoroethyl, 3- methoxypropyl, 3,3,3-trifluoropropyl, ethoxycarbonylmethyl,4-N, N-dimethylaminobenzyl, 4-methoxycarbonylbenzyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl, 3-furylmethyl or(5-methylisoxazol-3yl) methyl.

وR^3 يتم اختيارها من :

phenyl, 4-methoxyphenyl, 4-methylthiophenyl, 4-morpholinophenyl, 4-acetylaminophenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl or 2-acetyl-5benzofuranyl.

وفي مجموعة أولى من مركبات الصيغة I:

R^1 يتم اختيارها من :

2-methoxyethyl, 2,2, 2-trifluoroethyl, 3,3, 3-trifluoropropyl, 3methoxypropyl, ethoxycarbonylmethyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4pyridylmethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl or(5-methylisoxazol-3yl) methyl;R2 is phenyl; R3 is selected from phenyl, 4-methoxyphenyl, 4-acetylaminophenyl, 4difluoromethoxyphenyl or 4-morpholinophenyl.

وR^2 تكون phenyl ؛

وR^3 يتم اختيارها من :

phenyl, 4-methoxyphenyl, 4-acetylaminophenyl, 4difluoromethoxyphenyl or 4-morpholinophenyl.

وفي مجموعة ثانية من مركبات الصيغة I:

R^1 يتم اختيارها من :

2-methoxyethyl,6-amino-3-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl or 2,2, 2trifluoroethyl

وR^2 تكون phenyl ؛

وR^3 يتم اختيارها من :

4-methoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl, 4trifluoromethoxyphenyl or 4-morpholinophenyl.

وفي مجموعة ثالثة من مركبات الصيغة I:

R^1 يتم اختيارها من :

2,2, 2-trifluoroethyl,3-furylmethyl,6-amino-3-pyridylmethyl or 3pyridylmethyl

وR^2 تكون phenyl ؛

وR^3 يتم اختيارها من :

4-methoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl, 4-morpholinophenyl or 2-acetyl-5-benzofuranyl.

وفي مجموعة رابعة من مركبات الصيغة I :

R^1 يتم اختيارها من 6-amino-3-pyridylmethyl or 2-methoxyethyl

وR^2 تكون phenyl ؛

وR^3 يتم اختيارها من :

4-morpholinophenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl or 4- difluoromethoxyphenyl.

وفي مجموعة خامسة من مركبات الصيغة I:

R^1 يتم اختيارها من :

6-amino-3-pyridylmethyl,3-furylmethyl, 3-pyridylmethyl, 2,2, 2- trifluoroethyl or 2-methoxyethyl

وR^2 تكون phenyl ؛

وR^3 يتم اختيارها من :

4-morpholinophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl or2-acetyl-5-benzofuranyl.

ومركبات الصيغة I لها نشاط كأدوية. وعلى نحو خاص تكون مركبات الصيغة I مساعدات لـ LXR.

والمركبات النوعية للاختراع هى واحد أو أكثر من المركبات التالية:

1- (2-Methoxyethyl)-3- [(4-methoxyphenyl) amino]-4-phenyl-lH-pyrrole-2, 5-dione 3-{[4-(Difluoromethoxy)phenyl]amino}-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1 H-pyrrole-2,5-dione N- (4- { [2,5-Dihydro-1-(2-methoxyethyl)-2, 5-dioxo-4-phenyl-1 H-pyrrol-3- yl] amino} phenyl) -acetamide 1- (2-Methoxyethyl)-3- { [4 (methylthio) phenyl]amino}-4-phenyl-1 H-pyrrole-2, 5-dione 3-[(2-Acetyl-5-benzofuranyl) amino]-1- (2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2, 5-dione 1- (2-Methoxyethyl)-3- [(4-morpholin-4-ylphenyl) amino]-4-phenyl-lH-pyrrole-2, 5-dione3- [(4-Morpholin-4-ylphenyl) ammo]-4-phenyl-l- (pyridin-3-ylmethyl)-lH-pyrrole-2, 5- dione 3-[(2-Acetyl-5-benzofuranyl) amino]-4-phenyl-l- (pyridin-3-ylmethyl)-lH-pyrrole-2, 5- dione 3-Phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-4-{[4-(trifluoromethoxy) phenyl]1- [4- (Dimethylamino) benzyl]-3- [(4-methoxyphenyl) amino]-4-phenyl-lH-pyrrole-2, 5- dione 3- [(4-Methoxyphenyl) amino]-4-phenyl-l- (pyridin-4-ylmethyl)-lH-pyrrole-2, 5-dione3-[(4-Methoxyphenyl) amino]-4-phenyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-lH-pyrrole-2, 5-dione 3-[(4-Methoxyphenyl) amino]-1- (3-methoxypropyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2, 5-dione Methyl

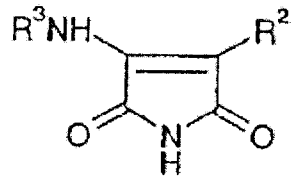
أو ملح مقبول صيدلانيا أو ذوابة منه، أو ذوابة من هذا الملح.

وقد تتواجد مركبات معينة من الاختراع الحالى في صورة مماثلات كيماوية. ويجب فهم أن الاختراع الحالى يتضمن جميع هذه المماثلات الكيماوية.

طرق التحضير:

يمكن تحضير مركبات الاختراع كما سيتم وصفه لاحقا. ومع هذا، فالاختراع لا يقتصر على تلك الطرق. ويمكن تحضير المركبات أيضا كما هو موصوف بالنسبة للمركبات ذات الصلة من حيث التركيب بالفن السابق. ويمكن تنفيذ التفاعلات وفقا للإجراءات القياسية أو كما هو موصوف في القسم التجريبى.

ويمكن تحضير مركبات الصيغة I بتفاعل مركب الصيغة II:



II

وبه R^2 وR^3 تكونا كما سبق تعريفهما من قبل، وذلك مع مركب الصيغة III:

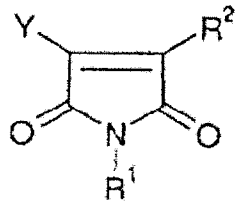
R^1OH

III

وبه تكون R^1 هى كما سبق تعريفها من قبل، في وجود dialkyl azodicarboxylate ، على سبيل المثال diethyl azodicarboxylate ، و phosphine ، على سبيل المثال triphenylphosphine ،

اختياريا في وجود سائل عضوى خامل inert organic liquid على سبيل المثال ether مثل tetrahydrofuran عند درجة حرارة في المدى من صفرْم إلى ٢٠٠ ْم.

ويمكن أيضا تحضير مركبات الصيغة I بتفاعل مركب الصيغة IV:



IV

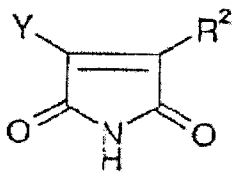
وبه R^1 وR^2 تكونا كما سبق تعريفهما من قبل و Y تكون مجموعة تاركة على سبيل المثال halo مثل Cl، أو Br، أو I، مع مركب الصيغة V:

$$R^3NH_2$$

V

وبه R^3 تكون كما سبق تعريفها من قبل، اختياريا في وجود سائل عضوى خامل inert organic liquid على سبيل المثال dimethylformamide اختياريا في وجود قاعدة على سبيل المثال potassium carbonate عند درجة حرارة في المدى من صفرْم إلى ٢٥٠ ْم.

ويمكن تحضير مركبات الصيغة II بتفاعل مركب الصيغة VI:



VI

وبه R^2 تكون كما سبق تعريفها من قبل، و Y تكون مجموعة تاركة على سبيل المثال halo مثل Cl، أو Br، أو I، مع مركب الصيغة V:

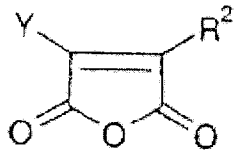
$$R^3NH_2$$

V

وبه R^3 تكون كما سبق تعريفها من قبل، اختياريا في وجود سائل عضوى خامل inert organic liquid على سبيل المثال dimethylformamide ، واختياريا في وجود قاعدة على سبيل المثال triethylamine عند درجة حرارة في المدى من صفرْم إلى ٢٥٠ ْم.

ومركبات الصيغ III و V متوافرة تجاريا أو يمكن تحضيرها بطرق معروفة لأولئك ذوى الخبرة في هذا المجال.

ويمكن تحضير مركبات الصيغة IV بتفاعل مركب الصيغة VII:



VII

وبها R^2 تكون كما سبق تعريفها من قبل، و Y تكون مجموعة تاركة على سبيل المثال halo مثل Cl، أو Br، أو I، مع مركب الصيغة VIII:

$$R^1NH_2$$

VIII

وبه R^1 تكون كما سبق تعريفها من قبل، اختياريا في وجود سائل عضوى organic liquid ، على سبيل المثال glacial acetic acid عند درجة حرارة في المدى من صفرْم إلى ٢٠٠ ْم.

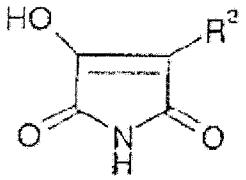
ويمكن أيضا تحضير مركبات الصيغة IV بتفاعل مركب الصيغة VI مع مركب الصيغة XI:

R^1L

XI

وبه تكون R^1 كما سبق تعريفها من قبل وتكون L مجموعة تاركة على سبيل المثال halo مثل Cl، أو Br، أو I، في وجود سائل عضوى خامل inert organic liquid على سبيل المثال dimethylformamide ، واختياريا في وجود قاعدة على سبيل المثال potassium carbonate عند درجة حرارة في المدى من -٧٨° م إلى ٢٠٠° م.

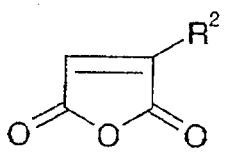
ويمكن تحضير مركبات الصيغة VI بتفاعل مركب الصيغة IX:



IX

وبه R^2 تكون هى كما سبق تعريفها من قبل، مع عامل هلجنة halogenating agent على سبيل المثال oxalyl chloride ، اختياريا في وجود سائل عضوى خامل inert organic liquid على سبيل المثال dichloromethane ، واختياريا في وجود كمية محفزة من dimethylformamide عند درجة حرارة في المدى من صفرْم إلى ٢٠٠° م.

ويمكن تحضير مركبات الصيغة VII بتفاعل مركب الصيغة X:



X

وبه R^2 تكون هى كما سبق تعريفها من قبل، مع عامل هلجنة halogenating agent على سبيل المثال thionyl chloride ، اختياريا في وجود سائل عضوى خامل inert organic liquid على سبيل المثال dichloromethane ، واختياريا في وجود قاعدة على سبيل المثال pyridine عند درجة حرارة في المدى من صفرْم إلى ٢٠٠ ْم.

٥ ومركبات الصيغ VIII، وIX، وX، وXI متوافرة تجاريا أو يمكن تحضيرها بطرق معروفة لأولئك ذوى الخبرة في هذا المجال.

وبعض مركبات الصيغ II وIV يعتقد أنها جديدة ومطلوب حمايتها هنا كمركبات وسيطة مفيدة في تحضير مركبات الصيغة I.

يمكن عزل مركبات الاختراع عن خلائط تفاعلاتها باستخدام أساليب تقليدية.

١٠ سوف يقدر الأشخاص الماهرون في هذا المجال، أنه لكى يتم الحصول على مركبات الاختراع في بعض الحالات وبأسلوب بديل مناسب أكثر، فإنه يمكن إجراء خطوات العملية المنفصلة المذكورة من قبل بترتيب مختلف، و/أو يمكن إجراء التفاعلات المنفصلة عند مرحلة مختلفة من المسار الإجمالى (أى يمكن إجراء التحويلات الكيميائية على مركبات وسيطة مختلفة عن تلك المصاحبة من قبل لتفاعل معين).

١٥ تشير العبارة "سائل عضوى خامل inert organic liquid " إلى سائل لا يتفاعل مع المواد البادئة، أو المركبات الوسيطة، أو المنتجات بأسلوب يؤثر عكسيا على الناتج من المنتج المطلوب.

المستحضرات الصيدلانية :

سوف يتم عادة إعطاء مركبات الاختراع عن طريق الفم Oral ، أو عن غير طريق الجهاز الهضمى parenteral ، أو في الوريد intravenous ، أو في العضل intramuscular ، أو تحت الجلد subcutaneous أو أى طرق حقن injectable ways أخرى، أو شدقيا buccal ، أو في المستقيم rectal ، أو في المهبل vaginal ، أو عبر الجلد transdermal و/أو عن طريق الأنف nasal و/أو عن طريق الاستنشاق وذلك في صورة مستحضرات صيدلانية تشتمل على مكون فعال أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا منه، أو ذوابة لذلك الملح، في صورة جرعة مقبولة صيدلانيا. يمكن إعطاء التركيبات بجرعات مختلفة تعتمد على الاضطراب والمريض المراد علاجه وطريق الإعطاء.

تتراوح الجرعات اليومية المناسبة من مركبات الاختراع المستخدمة علاجيا في علاج البشر بين ٠,٠٠٠١ و١٠٠ مجم/ كجم من وزن الجسم، ويفضل أن تتراوح بين ٠,٠١ و١٠ مجم/ كجم من وزن الجسم.

تفضل الصيغ التى تعطى بالفم Oral وخاصة الأقراص tablets أو الكبسولات capsules التى يمكن صياغتها بواسطة طرق معروفة للماهرين في هذا المجال لتوفير جرعات من المركب الفعال تتراوح بين ٠,٧ و٧٠٠ مجم مثل ١مجم، و٣مجم، و٥مجم، و١٠مجم، و٢٥مجم، و٥٠مجم، و١٠٠مجم، و٢٥٠مجم.

وفقا لصورة أخرى من الاختراع تم بهذه الطريقة توفير صيغة صيدلانية تشتمل على أى من مركبات الاختراع أو مشتقات مقبولة صيدلانيا منه، في خليط من مواد مساعدة، و/أو مواد مخففة، و/أو مواد حاملة مقبولة صيدلانيا.

الخواص الدوائية Pharmacological properties :

تعد المركبات ذات الصيغة (I) مفيدة في تطبيع تجانس استقرار cholesterol وتقليل امتصاص cholesterol في الأمعاء، وتحسين النقل العكسى له، وتحسين العمل الوظيفي للبروتين الدهنى عالى الكثافة (HDL)، وزيادة مستويات cholesterol HDL ، وتقليل مستويات LDL cholesterol، وتقليل محتوى cholesterol في البروتينات الدهنية المحتوية على apoB، وتنشيط خروج cholesterol من الخلايا الوعائية vascular cells و/أو تقليل الاستجابة الالتهابية للخلايا الوعائية decreasing the inflammatory response of vascular cells ، ونتيجة لهذه توقع أن تكون للمركبات ذات الصيغة (I) تأثيرات مضادة للتصلب العصيدى multiple sclerosis

تعد المركبات ذات الصيغة (I) مفيدة في الوقاية من أو علاج المرض قلب وعائى cardiovascular disease في كائن ثديى، وخاصة الإنسان. تعد المركبات ذات الصيغة (I) مفيدة في الوقاية من أو علاج التصلب العصيدى multiple sclerosis في كائن ثديى، وخاصة الإنسان. تشمل الأمراض قلب وعائية cardiovascular diseases ، على سبيل المثال لا الحصر الحالات المصاحبة للتصلب العصيدى atherosclerotic ، و تصلب الشرايين atherosclerosis ، وارتفاع نسبة cholesterol في الدم، وأنواع أخرى من اختلال نسبة الدهون في الدم dyslipidemias تزيد من خطر المرض القلب وعائى وخاصة تلك التى تشتمل على تصلب عصيدى multiple sclerosis أو ارتفاع نسبة cholesterol في الدم.

تعمل أيضا المركبات ذات الصيغة (I) على منع تراكم الدهون، أو إزالتها من أماكن ترسبها بالأنسجة مثل لويحات التصلب العصيدى multiple sclerosis أو xanthomas في مريض مصاب بالتصلب العصيدى multiple sclerosis الذى دلت عليه أعراض سريرية مثل الذبحة angina ، أو العرج claudication ، أو لغط القلب bruits ، أو أن يعانى المرء من احتشاء عضلة

القلب suffereda mycardial infarction، أو نوبة قلة دم موضعية مؤقتة transientischemic attack أو مريض تم تشخيصه بواسطة تصوير الأوعية. أو مخطط الصدى sonography ، أو MRI.

تعمل أيضا المركبات ذات الصيغة (I) على منع أو تقليل خطر تطور التصلب العصيدى multiple sclerosis ، بالإضافة إلى وقف أو إبطاء تطور الأمراض المتعلقة بالتصلب العصيدى multiple sclerosis بمجرد أن تصبح واضحة سريرياً، ويشتمل ذلك على إعطاء كمية فعالة وقائيا أو علاجيا، وفقا لما هو مناسب، من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى، بما فيه الإنسان الذى في خطر من حدوث التصلب العصيدى multiple sclerosis أو يعانى بالفعل من مرض يتعلق بالتصلب العصيدى multiple sclerosis .

يشتمل التصلب العصيدى multiple sclerosis على أمراض قلب وعائية cardiovascular diseases وحالات تم التعرف عليها بواسطة أطباء تزاول هذه المجالات من الطب. يشمل المرض القلب وعائى المتعلق بالتصلب العصيدى multiple sclerosis معاودة التضيق الذى يحدث بعد إجراءات إعادة تزويد الوعاء بالدم، ومرض القلب التاجى (يعرف أيضا بمرض الشريان التاجى أو مرض قلة الدم الموضعية في القلب)، ومرض مخى وعائى يشمل العته dementias بسبب الاحتشاء المتعدد، ومرض الأوعية الطرفية ويشمل خلل وظيفة الانتصاب وهى كلها ظواهر سريرية للتصلب العصيدى atherosclerotic ولذلك فإن مصطلحات "التصلب العصيدى multiple sclerosis " و"مرض يتعلق بالتصلب العصيدى multiple sclerosis " تشتمل عليها.

تعد أيضا المركبات ذات الصيغة (I) مفيدة في الوقاية من و/أو علاج حالات سريرية تصاحب التصلب العصيدى multiple sclerosis مثل ارتفاع نسبة cholesterol في الدم المتأصل أو

المستحث بالإضافة إلى الحساسية المنخفضة للـ insulin المتأصلة أو المستحثة (متلازمة مقاومة insulin وتعرف أيضا بمتلازمة التمثيل الغذائى metabolic syndrome) و اضطرابات التمثيل الغذائى associated metabolic disorders المصاحبة. سوف تشمل هذه الحالات السريرية، على سبيل المثال لا الحصر، السمنة العامة general obesity ، و سمنة البطن abdominal obesity ، و ارتفاع ضغط الدم hypertension الشريانى arterial hypertension ، وارتفاع نسبة insulin في الدم، وارتفاع نسبة glucose في الدم، ومرض السكر diabetes من النوع الثانى، واختلال نسبة الدهون في الدم dyslipidemias والتي تظهر بصورة مميزة مع مقاومة insulin . يتميز هذا الاختلال في نسبة الدهون في الدم، ويعرف أيضا بخاصية البروتين الدهنى المسبب للعصيدية بارتفاع متوسط في الأحماض الدهنية fatty acid غير المؤسترة، وزيادة الجسيمات الغنية بالـ triglyceride لـ LDL، وارتفاع مستويات ApoB، وانخفاض مستويات HDL المصاحبة لمستويات منخفضة من apoAI في وجود جسيمات صغيرة كثيفة من LDL، والنمط الظاهرى B.

من المتوقع أن تكون المركبات ذات الصيغة (I) مفيدة في علاج مرضى يعانون من أنواع مشتركة أو مختلطة من ارتفاع نسبة الدهون في الدم، وخاصة مستويات HDL منخفضة مع أو بدون ظواهر متلازمة التمثيل الغذائى metabolic syndrome .

يتوقع من المركبات ذات الصيغة (I) أن تقلل نسبة المرضى بالمرض القلب وعائى والوفيات المصاحبة للتصلب العصيدى atherosclerotic بسبب تأثيرها المضاد لاختلال نسبة الدهون في الدم dyslipidemias بالإضافة إلى خواصها المضادة للالتهاب antiinflammatory properties. تشمل حالات الأمراض القلب وعائية macroangiopathies أمراض الأوعية الكبيرة للأعضاء الداخلية المختلفة التى تسبب احتشاء عضلة القلب

cerebrovascular ، وهبوط القلب الاحتقانى congestive heart failure myocardial infarction disease، ومرض مخى وعائى peripheral terial insufficiency، وقصور الشرايين الطرفية للأطراف السفلى lower extremities. يتوقع أيضا من المركبات ذات الصيغة (I) أن تجعل insulin حساساً مما يمنع أو يؤخر حدوث مرض السكر diabetes من النوع الثانى الناشئ عن متلازمة التمثيل الغذائى metabolic syndrome ومرض السكر diabetes الناشئ عن الحمل. لذلك يتوقع تأخير حدوث المضاعفات طويلة المدى التى تصاحب الارتفاع المزمن لنسبة glucose في الدم في مرض السكر diabetes مثل اعتلالات الأوعية الدقيقة المسبب لمرض الكلى، وتلف الشبكية، ومرض الأوعية الطرفية للأطراف السفلى.

قد تكون أيضا المركبات ذات الصيغة (I) مفيدة في الوقاية من أو علاج أمراض الالتهاب inflammation وضمور الأعصاب أو الاضطرابات العصبية. وفقا لذلك يوفر أيضا هذا الاختراع طريقة للوقاية من أو علاج الالتهاب inflammation في الجهاز العصبى المركزى (CNS) وطريقة للوقاية من أو علاج أمراض ضمور الأعصاب treating neurodegenerative diseases أو اضطرابات تتميز بضمور الخلايا العصبية disorders characterized by neuron degeneration ، أو إصابة الخلية العصبية neuron injury، أو التعجن المكتسب impaired plasticity أو التهاب CNS inflammation. سوف تشمل أمراض ضمور الأعصاب neurodegenerative diseases أو الحالات التى تتميز بضمور الخلية العصبية والتهابها ، على سبيل المثال لا الحصر، السكتة الدماغية stroke ، ومرض الزهايمر Alzheimer's disease ، وأنواع العته الجبهى الصدغى frontotemporal dementias (أمراض تاو taupathies)، ومرض الأعصاب الطرفية peripheral neuropathy ، و الشلل الرعاش Parkinson's disease ، والعته dementias بسبب أجسام ليوى Lewy bodies ، و مرض هنتجتون Huntington's disease ، و

التصلب الجانبى بسبب ضمورالعضلات amyotrophic lateral sclerosis، و التصلب العصيدى multiple sclerosis .

تعد المركبات ذات الصيغة (I) مفيدة في الوقاية من أو علاج حالات أو أمراض التهابية inflammatory diseases . سوف تشمل هذه الأمراض والالتهابات inflammation ، على سبيل المثال لا الحصر، أمراض تتعلق بالتصلب العصيدى multiple sclerosis مثل الذبحة الصدرية angina pectoris ، و احتشاء عضلة القلب myocardial infarction ، بالإضافة إلى أمراض وحالات التهاب الأمعاء conditions مثل مرض كرون Crohn's disease ، و التهاب القولون التقرحى ulcerative colitis ، و التهاب أطراف الشرج والمستقيم. يمكن أيضا استخدام المركبات ذات الصيغة (I) في حالات التهابية أخرى للرئة lung تشمل الربو asthma ، ومتلازمة ضيق التنفس في البالغين adult respiratory distress syndrome ، ومرض الانسداد الرئوى المزمن chronic obstructive pulmonary disease، وذات الرئة الشعبية pneumonia bronchitis.

علاوة على ذلك قد تكون المركبات ذات الصيغة (I) مفيدة في علاج حالات مختلفة خارج الجهاز القلب وعائى سواء كان يصاحبها مقاومة insulin مثل متلازمة المبيض متعدد الأكياس likepolycystic ovarian syndrome ، والسمنة obesity، والسرطان cancero، أم لا.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج أنواع اختلال نسبة الدهون في الدم dyslipidemias ، و/أو متلازمة مقاومة insulin ، و/أو اضطرابات التمثيل الغذائى associated metabolic disorders (كما تم تعريفها من قبل) تشتمل على إعطاء مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى (خاصة إنسان) في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج مرض السكر diabetes من النوع الثانى تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى (خاصة إنسان) في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج مرض قلب وعائى cardiovascular disease تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج تصلب عصيدى multiple sclerosis تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج ارتفاع نسبة cholesterol في الدم تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج حالات تصاحبها الحاجة إلى تحسين النقل العكسى للكوليسترول reverse cholesterol transport تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج حالات تصاحبها الحاجة إلى زيادة مستويات cholesterol HDL تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج حالات تصاحبها الحاجة إلى خفض مستويات cholesterol HDL تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج حالات التهابية تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج مرض الزهايمر Alzheimer's disease تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج التصلب العصيدى multiple sclerosis تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج تصلب الشرايين atherosclerosis تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج حالات تصاحبها الحاجة إلى تحسين وظيفة HDL تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

يوفر الاختراع الحالى طريقة للوقاية من و/أو علاج حالات تتعلق بزيادة نسبة الدهون في الدم تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) إلى كائن ثديى في حاجة إلى هذا العلاج.

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) كدواء.

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج حالات تتعلق باختلال نسبة الدهون في الدم dyslipidemias .

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج مرض قلب وعائى.

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج التصلب العصيدى multiple sclerosis .

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج زيادة نسبة cholesterol في الدم.

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج حالات تصاحبها الحاجة إلى تحسين النقل العكسى للكوليسترول reverse cholesterol transport .

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج حالات تصاحبها الحاجة إلى تقليل امتصاص cholesterol في الأمعاء.

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج حالات تصاحبها الحاجة إلى زيادة مستويات cholesterol HDL .

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج حالات تصاحبها الحاجة إلى تقليل مستويات cholesterol LDL .

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج حالات التهابية prophylaxis of inflammatory conditions.

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج مرض الزهايمر Alzheimer's disease .

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج تصلب الشرايين atherosclerosis .

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج مرض السكر diabetes .

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج حالات تصاحبها الحاجة إلى تحسين وظيفة HDL.

توفر صورة أخرى من الاختراع الحالى استعمال مركب له الصيغة (I) في تصنيع دواء للوقاية من و/أو علاج حالات تتعلق بزيادة نسبة الدهون في الدم hyperlipidemic.

العلاج المشترك Combination Therapy:

يمكن اشتراك مركبات الاختراع مع عامل علاجى آخر مفيد في علاج الاضطرابات المصاحبة لحدوث وتطور التصلب العصيدى multiple sclerosis مثل ارتفاع ضغط الدم hypertension ، و اختلالات نسبة الدهون في الدم hyperlipidaemias ، وأنواع مرض السكر diabetes ، و الالتهاب inflammation ، و السمنة obesity . يمكن اشتراك مركبات الاختراع مع عامل علاجى آخر يقلل نسبة LDL : HDL أو عامل يسبب تقليل مستويات cholesterol LDL التى

تدور في الدم. بالنسبة لمرضى السكر يمكن أيضا اشتراك مركبات الاختراع مع عوامل علاجية تستخدم لعلاج المضاعفات المتعلقة باعتلالات الأوعية الدقيقة micro-angiopathies.

في صورة أخرى من الاختراع الحالى يمكن إعطاء مركب له الصيغة (I) أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا منه أو ذوابة لذلك الملح بالاشتراك مع مثبطات للتخليق الحيوى للكوليسترول، أو أملاح منه، أو ذوابات منه، أو ذوابات لتلك الأملاح، أو عقاقير أولية منه مقبولة صيدلانيا. تشمل مثبطات التخليق الحيوى المناسبة مثبطات إنزيم ريدكتيز HMGCoA، و مثبطات تخليق سكوالين squalene synthesis inhibitors ، و مثبطات إنزيم squalene epoxidase inhibitors . يعد squalestatin 1 هو مثبط مناسب لتخليق سكوالين squalene synthesis ويعد NB-5a مثبط مناسب لإنزيم squalene epoxidase .

في هذه الصورة من الاختراع، يمكن إعطاء مركب له الصيغة (I)، أو ملح منه، أو ذوابة منه، أو ذوابة لذلك الملح مقبولة صيدلانيا بالاشتراك مع مثبط إنزيم ريدكتيز reductase inhibitor HMGCoA، أو أملاح منه، أو ذوابات منه، أو ذوابات لتلك الأملاح، أو عقاقير أولية منه مقبولة صيدلانيا. تعد مركبات statins وهى معروفة جيداً في هذا المجال مثبطات مناسبة لإنزيم HMGCoA reductase، أو أملاح منه، أو ذوابات منه، أو ذوابات لتلك الأملاح، أو عقاقير أولية منه مقبولة صيدلانيا. يتم اختيار مركبات statins محددة من مجموعة تتكون من atorvastatin ، و fluvastatin ، و pitavastatin ، و lovastatin ، و mevastatin ، و nicostatin ، و nivastatin، و pravastatin ، و simvastatin ، أو ملح وخاصة الملح sodium أو calcium ، أو ذوابة منه، أو ذوابة لذلك الملح، أو عقار أولى منه مقبولة صيدلانيا. مركب statins المحدد هو atorvastatin ، أو ملح منه، أو ذوابة منه، أو ذوابة لذلك الملح، أو عقار أولى منه مقبولة صيدلانيا. مركب statins الأكثر تحديدا هو calcium salt لـــ atorvastatin . إلا أن مركب

statins المفضل بشكل خاص هو rosuvastatin أو ملح منه، أو ذوابة منه، أو ذوابة لذلك الملح، أو عقار أولى منه مقبولة صيدلانيا. مركب statins المحدد المفضل هو rosuvastatin calcium salt.

في الطلب الحالى يعنى أيضا المصطلح "مثبطات التخليق الحيوى للكوليسترول cholesterol biosynthesis inhibitors " التعديلات الكيميائية لمثبطات إنزيم ريدكتيز HMGCoA، ومثبطات تخليق سكوالين squalene synthesis inhibitors ، ومثبطات إنزيم squalene epoxidase inhibitors مثل الإسترات، والعقاقير الأولية، ونواتج التمثيل الغذائى metabolic syndrome سواء كانت فعالة أم غير فعالة.

في صورة أخرى من الاختراع الحالى، يمكن إعطاء مركب له الصيغة (I)، أو ملح منه، أو ذوابة منه، أو ذوابة لذلك الملح مقبولة صيدلانيا مع مثبط لنظام نقل حمض الصفراء اللفائفي (مثبط IBAT)، أو أملاح منه، أو ذوابات منه، أو ذوابات لتلك الاملاح، أو عقاقير أولية منه مقبولة صيدلانيا.

لقد تم وصف مركبات مناسبة لها فعالية تثبيطية لـIBAT، أنظر على سبيل المثال المركبات المذكورة في طلبات البراءات الدولية أرقام ٩٣/١٦٠٥٥، و٩٤/١٨١٨٣، و٩٤/١٨١٨٤، و٩٦/٠٥١٨٨، و٩٦/٠٨٤٨٤، و٩٦/١٦٠٥١، و٩٧/٣٣٨٨٢، و٩٨/٠٧٤٤٩، و٩٨/٠٣٨١٨، و٩٨/٣٨١٨٢، و٩٩/٣٢٤٧٨، و٩٩/٣٥١٣٥، و٩٨/٤٠٣٧٥، و٩٩/٣٥١٥٣، و٩٩/٦٤٤٠٩، و٩٩/٦٤٤١٠، و٠٠/٠١٦٨٧، و٠٠/٤٧٥٦٨، و٠٠/٦١٥٦٨، و٠٠/٦٢٨١٠، و٠١/٦٨٩٠٦، وطلب البراءة الألمانية رقم ١٩٨٢٥٨٠٤، وطلبات البراءات الدولية أرقام ٠٠/٣٨٧٢٥، و٠٠/٣٨٧٢٦، و٠٠/٣٨٧٢٧، و٠٠/٣٨٧٢٨، و٠٠/٣٨٧٢٩، و٠١/٦٨٩٠٦، و٠١/٦٦٥٣٣، و٠٢/٣٢٤٢٨، و٠٢/٥٠٠٥١، وطلبات

البراءات الأوروبيـــة أرقـــام ٨٦٤٥٨٢، و٤٨٩٤٢٣، و٥٤٩٩٦٧، و٥٧٣٨٤٨، و٦٢٤٥٩٣، و٦٢٤٥٩٤، و٦٢٤٥٩٥، و٦٢٤٥٩٦ وقد تم تضمين محتويات طلبات البراءات هذه بالكامل في هذا الطلب كمرجع.

لقد تم وصف مركبات مناسبة أخرى لها فعالية تثبيطية لـــIBAT في طلبات البـــراءات الدوليـــة أرقام :

٩٤/٢٤٠٨٧، و٩٨/٥٦٧٥٧، و٠٠/٢٠٣٩٢، و٠٠/٢٠٣٩٣، و٠٠/٢٠٤١٠، و٠٠/٢٠٤٣٧، و٠١/٣٤٥٧٠، و٠٠/٣٥٨٨٩، و٠١/٦٨٦٣٧، و٠٢/٠٨٢١١، و٠٣/٠٢٠٧١٠، و٠٣/٠٢٢٨٢٥، و٠٣/٠٢٢٨٣٠، و٠٣/٠٢٢٢٨٦، و٠٣/٠٩١٢٣٢، و٠٣/١٠٦٤٨٢، وطلب البراءة اليابانية رقم ١٠٠٧٢٣٧١، وطلب البـــراءة الأمريكيـــة رقـــم ٥٠٧٠١٠٣، وطلبـــات البـــراءات الأوروبيـــة أرقـــام ٢٥١٣١٥، و٤١٧٧٢٥، و٨٦٩١٢١، و١٠٧٠٧٠٣، و٥٩٧١٠٧ وقد تم تضمين محتويات طلبات البراءات هـــذه فـــي هـــذا الطلـــب كمرجع.

تعد مركبات benzothiazepines من الفئات المحددة من مثبطات IBAT المناسبة للاستخدام فـــي الاختراع الحالى، وكذلك المركبات المذكورة في عناصر الحماية، وخاصة عنصر الحمايـــة (١) في طلبات البراءات الدوليـــة أرقـــام ٠٠/٠١٦٨٧، و٩٦/٠٨٤٨٤، و٩٧/٣٣٨٨٢ والتـــي تـــم تضمينها في هذا الطلب كمرجع. الفئات المناسبة الأخرى من مثبطات IBAT هى مركبات :

1,2-benzothiazepines, 1,4-benzothiazepines and 1,5-benzothiazepines ، وتوجد فئة مناسبة أخرى من مثبطات IBAT هى 1,2,5-benzothiadiazepines .

أحد المركبات المحددة المناسبة التى لها فعالية تثبيطية لـــIBAT هو :

(3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzo- thiazepin-8-yl . β.-D-glucopyranosiduronic acid

(البراءة الأوروبية رقم ٨٦٤٥٨٢)، ويوجد مركب مناسب آخر له فعالية تثبيطية لـIBAT هو S-8921 (البراءة الأوروبية رقم ٥٩٧١٠٧).

في صورة أخرى من الاختراع الحالى، يمكن إعطاء مركب الاختراع الحالى، أو ملح منه، أو ذوابة منه، أو ذوابة لذلك الملح مقبولة صيدلانيا بالاشتراك مع مضاد لامتصاص cholesterol ، أو أملاح منه، أو ذوابات منه، أو ذوابات لذلك الملح، أو عقاقير أولية منه مقبولة صيدلانيا، على سبيل المثال مركبات azetidinones مثل ezetrol (zetia, ezetimibe) وتلك المذكورة في البراءة الأمريكية رقم ٥٧٦٧١١٥ والتي تم تضمينها في هذا الطلب كمرجع. لقد تم وصف مركبات مناسبة لها فعالية مضادة لامتصاص cholesterol ، أنظر على سبيل المثال المركبات المذكورة في طلبات البراءات الدولية أرقام ٠٢/٥٠٠٢٧، و٠٢/٦٦٤٦٤، و٠٤/٠٠٥٢٤٧، و٠٤/٠٠٠٨٠٣، و٠٤/٠٠٠٨٠٤، و٠٤/٠٠٠٨٠٥ والتي تم تضمينها في هذا الطلب كمرجع.

في صورة أخرى من الاختراع الحالى، يمكن إعطاء مركب له الصيغة (I)، أو ملح منه، أو ذوابة منه، أو ذوابة لذلك الملح مقبولة صيدلانيا منه بالاشتراك مع حمض صفراء به جزئ ونصف ماء تبلر أو أملاح منه، أو ذوابات منه، أو ذوابات لتلك الأملاح، أو عقاقير أولية منه مقبولة صيدلانيا. تشمل مركبات حمض الصفراء التى بها جزئ ونصف ماء تبلر المناسبة cholestyramine ، و cholestipol ، و cosevelam hydrochloride.

وفي جانب آخر من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة منه مقبولين صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بالاشتراك مع عامل تعديل لمستقبل منشط تكاثر جسم فوق أكسيدى peroxisome (PPAR). وتشمل عوامل تعديل PPAR لكنها لا تقتصر على مساعد

PPAR α و/أو gamma و/أو delta ، أو أملاح مقبولة صيدلانيا، أو ذوابات، أو ذوابات هذه الأملاح أو عقاقير تحضيرية منها. ومساعدات PPAR α و/أو gamma و/أو delta ، والأملاح المقبولة صيدلانيا، والذوابات، وذوابات هذه الأملاح أو العقاقير التحضيرية منها معروفة جيدا في هذا المجال. وهى تشمل المركبات الموصوفة في الطلبات الدولية أرقام :

٩٩/٦٢٨٧١ و ٩٩/٦٢٨٧٢ و ٩٩/٦٢٨٧٠ و ٠١/١٢٦١٢ و ٠١/١٢١٨٧ و ٠٤/٠٠٠٢٩٤ و ٠٤/٠٠٠٢٩٥ و ٠٤/٠٠٠٧٩٠ و ٠٤/٤٠١٧٠ و ٠١ و ٩٨/٥٧٩٤١ و ٠٢/٠٨٥٨٤٤ و ٠٣/٠٥١٨٢٦ و ٠٢/٠٩٦٨٦٣ و ٠٣/٠٥١٨٢١ و ٠٣/٠٥١٨٢٢

01/40172, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634

(وبصفة خاصة المركبات الموصوفة في طلبات براءات الاختراع المدونة في صفحة ٦٣٤) و J Med Chem, 2000, 43, 527 والتي تم دمجها جميعا هنا كمرجع بالإشارة إليها. وعلى نحو خاص يشير مساعد PPAR α و/أو gamma و/أو delta إلى :

tomuraglitazar(BMS298585),rivoglitazone(CS-011), netoglitazone (MCC-555), balaglitazone (DRF-2593,NN-2344), clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate,pioglitazone,rosiglitazone

أو

AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, LY-518674, LY-818, LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, MBX-102, ONO-5129, KRP-101, R-483 (BM131258), TAK-559 or TAK-654.

وعلى نحو خاص يشير مساعد PPAR α و/أو gamma و/أو delta إلى :

tesaglitazar ((S)-2-ethoxy-3- [4- (2- (4-methanesulphonyl-

وأملاحه المقبولة صيدلانيا. وفي جانب آخر من الاختراع أيضا، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة منه مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وذلك بالاشتراك مع مثبط لإنزيم pyruvate dehydrogenase kinase(PDK)، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح أو عقار تحضيرى منه، أو معدلات مستقبلات نووية مثل مستقبل X retenoid (RXR)، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقاقير تحضيرية منه.

وفي جانب آخر من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة منه مقبولين صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وذلك بالاشتراك مع مثبط للبروتين الناقل لاستر ester transfer protein(CETP)، أو ملح أو ذوابات مقبولة صيدلانيا، أو ذوابات هذه الأملاح أو عقاقير تحضيرية منها، وعلى سبيل المثال تلك المشار إليها والموصوفة في الطلب الدولى رقم ٣٨٧٢٥ / ٠٠ بصفحة ٧ السطر ٢٢ إلى صفحة ١٠، السطر ١٧ والتي تم دمجها هنا كمرجع بالإشارة إليها.

وفي جانب آخر من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة منه مقبولين صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بالاشتراك مع microsomal transfer protein(MTP)، أو ملح أو ذوابات مقبولة صيدلانيا، أو ذوابات هذه الأملاح أو عقاقير تحضيرية منها، وعلى سبيل المثال

الإمبليباتيد وتلك الموصوفة في الطلبات الدولية أرقام ٠٣/٠٠٤٠٢٠ و ٠٣/٠٠٢٥٣٣ ، و ٠٢/٠٨٣٦٥٨ ، و ٠٠/٢٤٢٢٩١ ، وقد تم دمج محتويات طلبات البراءات هذه كمرجع بالإشارة إليها، أو تلك الموصوفة في Science، ٢٨٢، ٧٥١-٥٤، ١٩٩٨ والتي تم دمجها هنا كمرجع بالإشارة إليها.

٥ وفي جانب آخر من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة منه مقبولين صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بالاشتراك مع مشتق nicotinic acid ، أو ملح أو ذوابات مقبولة صيدلانيا، أو ذوابات هذه الأملاح أو عقاقير تحضيرية منه، بما يشمل منتجات الإطلاق البطئ والدمج، وعلى سبيل المثال، nicotinic acid (niacin)، و acipimox ، و nicofuranose ، و®NIASPAN، و niceritrol.

١٠ وفي جانب آخر من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة منه مقبولين صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بالاشتراك مع أسيل إنزيم A المشترك: مثبط إنزيم :

cholesterol O-acyltransferase (ACAT)، أو ملح أو ذوابات مقبولة صيدلانيا، أو ذوابات هذه الأملاح أو عقاقير تحضيرية منه، وعلى سبيل المثال CS-505، و eflucimibe (F-12511)، و SMP-797.

١٥ وفي جانب آخر أيضا من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، بالاشتراك مع معدلات مستقبلات نووية مثل فرانيسويد أو ملح أو ذوابات مقبولة صيدلانيا، أو ذوابات هذا الملح، وذلك في مستقبل X (FXR)، أو ملح أو ذوابات مقبولة صيدلانيا، أو ذوابات هذه الأملاح أو عقاقير تحضيرية منه،

وفي جانب آخر من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة منه مقبولين صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بالاشتراك مع مركب phytosterol ، أو ملح أو ذوابات مقبولة صيدلانيا، أو ذوابات هذه الأملاح أو عقاقير تحضيرية منه، وعلى سبيل المثال estanols .

وفي جانب آخر أيضا من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة منه مقبولين صيدلانياً، أو ذوابة هذا الملح، بالاشتراك مع علاجات أخرى لعلاج المتلازمة الأيضية metabolic syndrome أو مرض السكر diabetes من النوع الثاني والمضاعفات الناشئة عنه، وهذه تشمل عقاقير biguanide drugs ، وعلى سبيل المثال metformin ، و phenformin ، و buformin ، وinsulin (نظائر الانسولين التخليقية synthetic insulin، amylin) ومضادات فرط سكر الدم (وهذه تنقسم إلى منظمات سكر الوجبات ومثبطات إنزيم α – glucosidase). والمثال على مثبط α – glucosidase هو acarbose أو voglibose أو miglitol . والمثال على منظم سكر الوجبات هو repaglinide أو nateglinide .

وفي جانب آخر أيضا من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة منه مقبولين صيدلانياً، أو ذوابة هذا الملح، بالاشتراك مع سلفونيل يوريا وعلى سبيل المثال:

glimepiride, glibenclamide (glyburide),gliclazide,glipizide,gliquidone,chloropropamide, tolbutamide, acetohexamide, glycopyramide, carbutamide, glibonuride,glisoxepid, glybuthiazole,glibuzole,glyhexamide,glymidine, glypinamide, phenbutamide,tolcylamide and tolazamide.

ويفضل أن يكون sulfonylurea هو glimepiride أو glibenclamide (glyburide) . ويفضل أكثر أن يكون sulfonylurea هو glimepiride . لذلك يتضمن الاختراع الحالى إعطاء مركب الاختراع الحالى بالاشتراك مع واحد أو أكثر من العلاجات الموجودة الموصوفة في هذه الفقرة.

وسوف تكون جرعات العلاجات الأخرى الموجودة لعلاج مرض السكر diabetes من النوع الثاني والمضاعفات الناشئة عنه هى تلك المعروفة في هذا المجال والمعتمدة للاستخدام بواسطة الهيئات المنظمة وعلى سبيل المثال FDA ويمكن إيجادها في الكتاب البرتقالى المنشور بواسطة FDA. وبدلا من ذلك يمكن استخدام جرعات أصغر نتيجة للفوائد الناتجة عن التوليفة.

وفي جانب آخر أيضا من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة منه مقبولين صيدلانياً، أو ذوابة هذا الملح، بالاشتراك مع مركب مضاد لارتفاع ضغط الدم hypertension وعلى سبيل المثال مثبط للإنزيم المحول للـ angiotensin (ACE)، ومضاد مستقبل anangiotensin 11 ، و الساد الأندرينالى andrenergic blocker ، والساد الأندرينالى α andrenergic blocker ، والساد الأندرينالى andrenergic blocker بيتا، والساد الأندرينالى β / α andrenergic blocker المختلط، و المعزز الأندرينالى andrenergic stimulant ، و ساد قناة الكالسيوم calcium channel blocker ، و AT-1 blocker ، و مدر الملح saluretic ، و مدر البول diuretic ، أو موسع الأوعية vasodilator ، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقاقير تحضيرية منه، بما يشمل نواتج الأيض النشطة، التي يمكن استخدامها في توليفة مع مركب الصيغة I والتي تشمل ولكن لا تقتصر على، المركبات التالية:

alacepril, alatriopril, ancovenin,benazepril,benazepril hydrochloride, benazeprilat,benzoylcaptopril, captopril, captopril-cysteine, captopril- glutathione, ceranopril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroxymithine, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodium, fosinopril, fosinopril sodium, fosinoprilat, fosinoprilic acid,hemorphin-4, imidapril, indolapril, indolaprilat, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, mocxipril, moexiprilat, muracein A,

muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, spiropril, spiropril hydrochloride, temocapril, temocapril hydrochloride, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, zofenopril andzofenoprilat.

ومثبطات ACE الأكثر تفضيلا لاستخدامات الاختراع الحالى هى ramipril و ramiprilat . ومضادات مستقبل angiotensin II المفضلة، والأملاح أو الذوابات المقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذه الأملاح، أو عقاقير تحضيرية منها للاستخدام في توليفة مع مركب الصيغة I تشمل، لكن لا تقتصر على، مركبات:

candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan and eprosartan

ومضادات مستقبل angiotensin II أو المشتقات المقبولة صيدلانيا منها والمفضلة بشكل خاص للاستخدام في الاختراع الحالى هى candesartan and candesartan cilexetil.

وفي جانب آخر أيضا من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة منه مقبولين صيدلانياً، أو ذوابة هذا الملح، بالاشتراك مع مركب مضاد للسمنة anti-obesity ، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقاقير تحضيرية منه، وعلى سبيل المثال مثبط إنزيم ليبيز البنكرياسى pancreatic lipase inhibitor مثل orlistat (البراءة الاوروبية رقم ١٢٩٧٤٨) أو مادة منظمة للشهية (للشبع) وعلى سبيل المثال sibutramine (البراءة البريطانية رقم ٢١٨٤١٢٢ و البراءة الامريكية رقم ٤٩٢٩٦٢٩)، ومضاد كانابينويد١ (CB1) أو مساعد عكسى له، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقاقير تحضيرية منه، وعلى سبيل المثال rimonabant (البراءة الاوروبية رقم ٦٥٦٣٥٤) وكما هو موصوف في ١٩٦٥

الطلب الدولي رقم ٠١/٧٠٧٠٠ أو مضاد الهرمون المركز للـ melanin (MCH)، أو ملـح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقاقير تحضيرية منه، وعلى سبيل المثال كما هو موصوف في الطلب الدولى رقم ٠٠٤٧٢٦ / ٠٤.

وفي جانب آخر أيضا من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملـح أو ذوابـة منـه مقبـولين صـيدلانياً، أو ذوابـة هـذا الملـح، بالاشـتراك مـع عامـل مـضاد للالتهـاب مثـل glucocorticoids ، أو العوامـل المـضادة للالتهـاب غيـر الاسـتيرويدية non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAID) أو العوامل المعوية المضادة للالتهاب، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقاقير تحضيرية منه. وسـوف تـشمل glucocorticoids المناسبة، لكنها لا تقتصر على :

betametason, dexametason, methyl prednisolon, prednisolon, prednison, triamcinolon, hydrocortison, cortison and budesonid.

و العوامل المضادة للالتهـاب غيـر الاسـتيرودية non-steroidal anti-inflammatory agents المناسبة سوف تشمل، لكنها سوف لا تقتصر على :

indometacin, diclofenac, ibuprofen بالإضافة إلى acetylsalicylic acid . و العوامل المعويـة المناسبة المضادة للالتهاب سوف تشمل، لكن سوف لا تقتصر علـى amino salicylates مثـل sulfasalazin, mesalazin, olsalazin and balsalazid.

وفي جانب آخر أيضا من الاختراع، يمكن إعطاء مركب الصيغة I، أو ملـح أو ذوابـة منـه مقبولين صيدلانياً، أو ذوابة هذا الملح، بالاشتراك مع مثبط لإنزيم :

cholinesterase أو مضاد لمستقبل N-methyl-D-aspartate (NMDA)، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقاقير تحضيرية منه، مثل :

donepezil, rivastigmin or galantamin or memantin.

لذلك ففي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من الاضطرابات الأيضية في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

كذلك ففي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من مرض السكر diabetes من النوع الثاني والمضاعفات الناشئة عنه في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

كذلك ففي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من حالات فرط الدهون في الدم في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد

المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من خلل الدهون في الدم في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من متلازمة مقاومة insulin في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من مرض وعائى قلبى في كائن كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من التصلب العصيدى multiple sclerosis في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من فرط cholesterol في الدم في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من الحالات التي تنشأ عن الحاجة لتحسين نقل cholesterol العكسى في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من الحالات التي تنشأ عن الحاجة لتقليل الامتصاص المعوى للكوليسترول في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان،

يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من الحالات التي تنشأ عن الحاجة لزيادة مستويات كوليسترول –HDL في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من الحالات التي تنشأ عن الحاجة لتخفيض مستويات كوليسترول –LDL في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من الحالات الالتهابية inflammation في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظى، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من

أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من مرض الزهايمر Alzheimer's disease في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظي، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من تصلب الشرايين atherosclerosis في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظي، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

وفي سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج و/أو الوقاية من الحالات التي تنشأ عن الحاجة لتحسين وظيفة HDL في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يكون في حاجة لمثل هذه المعالجة والتي تشتمل على إعطاء الكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، بإعطاء لحظي، أو متعاقب، أو منفصل مع كمية مؤثرة من أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

ووفقا لجانب آخر من الاختراع يتم تقديم تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منهـا، بالاشتراك مع مادة مخففة أو حاملة مقبولة صيدلانيا.

ووفقا لجانب آخر من الاختراع يتم تقديم طاقم يشتمل على مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابـة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات الأخرى الموصـوفة فـي قـسم العـلاج المشترك هذا أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها.

ووفقا لجانب آخر من الاختراع يتم تقديم طاقم يشتمل على:

(أ) مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، في صيغة جرعـة وحدية أولى؛

(ب) أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابـة مقبولـة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في صيغة جرعة وحدية ثانية؛ و

(ج) وسيلة حاوية لاحتواء صيغتى الجرعتين الأولى والثانية المذكورتين.

ووفقاً لجانب آخر من الاختراع يتم تقديم طاقم يشتمل على:

(أ) مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، إلى جانـب مـادة مخففة أو حاملة مقبولة صيدلانيا، في صيغة جرعة وحدية أولى؛

(ب) أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صـيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها. ، في صيغة جرعة وحدية ثانية؛

(ج) وسيلة حاوية لاحتواء صيغتى الجرعتين الأولى والثانية المذكورتين.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من الاضطرابات الأيضية والمضاعفات الناشئة عنها في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من المتلازمة الأيضية أو مرض السكر diabetes من النوع الثاني والمضاعفات الناشئة عنها في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من خلل الدهون في الدم في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع

دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من حالات فرط الدهون في الدم في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من مرض وعائى قلبى في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من التصلب العصيدى multiple sclerosis في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من فرط cholesterol في الدم في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع

دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من الحالات الناشئة عن الحاجة لتحسين نقل cholesterol العكسى في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من الحالات الناشئة عن الحاجة لتقليل امتصاص cholesterol المعوى في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من الحالات الناشئة عن الحاجة لزيادة مستويات كوليسترول –HDL في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من الحالات الناشئة عن الحاجة لتقليل مستويات كوليسترول –LDL في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع

دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من الحالات الالتهابيه inflammation في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من مرض الزهايمر Alzheimer's disease في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من تصلب الشرايين atherosclerosis في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم استخدام لمركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، وأحد المركبات أحد المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج و/أو الوقاية من الحالات الناشئة عن الحاجة لتحسين وظيفة HDL في كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقا لجانب آخر من الاختراع الحالي يتم تقديم علاج مشترك يشتمل على إعطاء كمية فعالة من مركب الصيغة I، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، اختياريا مع مادة مخففة أو حاملة مقبولة صيدلانيا، مع إعطاء اللحظى، أو المتعاقب أو المنفصل لكمية فعالة من أحد

المركبات الموصوفة في قسم العلاج المشترك هذا، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة هذا الملح، أو عقار تحضيري منها، اختياريا مع مادة مخففة أو حاملة مقبولة صيدلانيا لكائن من ذوات الدم الحار، مثل إنسان يكون في حاجة لمثل هذه المعاملة العلاجية.

الوصف التفصيلي

- أمثلة:

الاختصارات:

DMF		dimethylformamide ،N- N
DMSO		dimethylsulfoxide
EtOAc		ethyl acetate
EtOH		ethanol
HPLC		التحليل الكروماتوجرافي للسائل عالى الأداء high performance liquid chromatography
LC-MS		المقياس الطيفي للكتلة بكروماتوجراف السائل
NMR		الرنين النووى المغناطيسى nuclear magnetic resonance
THF		tetrahydrofuran
UV		أشعة فوق بنفسجية ultra violet
rt		درجة حرارة الغرفة
min		دقائق
b		عريض
bs		مفرد عريض
d		مزدوج
dd		ثنائى الازدواج
m		متعدد
s		مفرد
t		ثلاثى

الإجراءات التجريبية العامة:

استخدم التحليل الكروماتوجرافي بعمود الوميض silica gel Flash column بطور عادى normal phase ٦٠ (٠,٠٤٠ –٠,٠٦٣ مم، Merck) أو silica gel بطور عادى normal phase لأعمدة Isolute ® SPE. وقد تم إجراء عمليات التنقية إما على نظام HPLC تحضيرى من Gilson مع مجمع تجزئة يعمل بالأشعة فوق البنفسجية، مزود بعمود ACE C8 ٥ ميكرومتر أبعاده ٢٥٠ مم × ٢٠ مم، أو على نظام HPLC تحضيرى من Waters مزود بعمود Kromasil C8 ١٠ ميكرومتر أبعاده ٢٥٠ مم × ٢١,٢ مم أو على نظام HPLC تحضيرى من Waters مزود بعمود ACE C8 ٥ ميكرومتر أبعاده ٢٥٠ مم × ٥٠ مم أو عمود ACE C8 ٥ ميكرومتر أبعاده ٢٥٠ مم × ٢٠ مم، أو على نظام HPLC من Waters Fraction Lynx مع مجمع تجزئة يعمل بالكتلة، مزود بعمود ACE C8 ٥ ميكرومتر أبعاده ١٠٠ مم × ٢١,٢ مم. وتم الحصول على طيف ^{1}H NMR على جهاز Varian Unity Plus، ٤٠٠ ميجاهرتز، يعمل عند T ٩,٣، مزود بمجس طوله ٥ مم قابل للتشغيل ذو ملف × داخلى، للمحاليل الموجودة في [$CHCl_3$ $CDCl_3$ متخلف ($^{\delta}$H ٧,٢٣ جزء في المليون) كمعيار داخلى]، أو [CH_3CN CH_3CN-d_3 متخلف ($^{\delta}$H ١,٩٤ جزء في المليون) كمعيار داخلى]، أو [DMSO DMSO-d_6 متخلف ($^{\delta}$H ٢,٥ جزء في المليون) كمعيار داخلى] عند ٣٠٠ كلفن. وتعطى الازاحات الكيميائية بالجزء في المليون. وتم إجراء التسخين بالميكروويف باستخدام التسخين بأنود مفرد في Creator Smith من Personal Chemistry، في Uppsala بالسويد.

تخليق المواد البادئة والوسيطة:

3-Chloro-4-phenylfuran-2,5-dione

إلى محلول مبرد بالثلج من (١,٠ جم، ٥,٧٤ ملى مول) phenylmaleic anhydride في (٦,٠ مل) thionyl chloride تمت إضافة (٠,٩ جم، ١١,٤ ملى مول) pyridine قطرة قطرة. تم تقليب خليط التفاعل لمدة ٦٠ دقيقة عند صفرْم، وبعد ذلك تم تسخينه عند ٧٥ ْم لمدة ٢٠ دقيقة. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتمت إزالة thionyl chloride تحت التفريغ. تم عمل معلق من المادة المتبقية الخام في (١٠ مل) toluene ، وتم تسخينه عند درجة حرارة التكثيف الإرجاعى لمدة ١٠ دقائق، وبعد ذلك تم ترشيح الخليط الساخن. تم تركيز الرشيح ليعطى ١,١٥ جم (٩٦٪) من المركب المذكور.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05-8.00 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 3H).

3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

تم تسخين محلول من (٤٢مجم، ٠,٢٠ ملى مول) 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione و(١٥ جم، ٠,٢٠ ملى مول) 2-methoxyethylamine في (١ مل) glacial acetic acid في مفاعل موجات دقيقة عند ١٢٠ ْم لمدة دقيقتين. بعد التبريد تمت إزالة المذيب عند ضغط منخفض. تم استخدام المنتج الخام بدون تنقية.

3-Chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

تم تسخين (٢٠٩ مجم، ١,٠٠ ملى مول) 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione و(٢٦ مجم، ١,٠٠ ملى مول) 3-(aminomethyl)-pyridine في (٤ مل) glacial acetic acid في مفاعل

موجات دقيقة عند ١٢٠ °م لمدة دقيقيتين. بعد التبريد تم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض. تم استخدام المنتج الخام بدون تنقية.

3-Chloro-1-[4-(dimethylamino)benzyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

إلى محلول من ٣3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (٠,٢ مللي مول، ٤٢ ملجم) و 4-dimethylaminobenzylamine dihydrochloride (٠,٢ مللي مول، ٠,٤٥ ملجم) في glacial acetic acid (١ مل) تمت إضافة triethylamine (٠,٤ مللي مول. وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٢٠ °م لمدة دقيقتين. وبعد التبريد، تم تبخير المذيب عند ضغط منخفض. وتمت تنقية خليط التفاعل بطريقة HPLC (٩٥٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: CH_3CN ٥٪ ← CH_3CN ١٠٠٪).

3-Chloro-4-phenyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

تم تسخين محلول من 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (٠,٢ مللي مول، ٤٢ ملجم) و 2-aminomethyl-pyridine (٠,٢ مللي مول، ٢٢ ملجم) في glacial acetic acid (١ مل) وذلك في مفاعل ميكروويف عند ١٢٠ °م لمدة دقيقتين. وبعد التبريد، تم تبخير المذيب عند ضغط منخفض. وتم استخدام المنتج الخام بدون تنقية.

3-Chloro-1-(3-methoxypropyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

تم تسخين محلول من 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (٠,٢ مللي مول، ٤٢ ملجم) و 1-amino-3-methoxypropane (٠,٢ مللي مول، ١٨ ملجم) في glacial acetic acid (١ مل) وذلك في مفاعل ميكروويف عند ١٢٠ °م لمدة دقيقتين. وبعد التبريد، تم تبخير المذيب عند ضغط منخفض. وتم استخدام المنتج الخام بدون تنقية.

Methyl 4-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)methyl]b- enzoate

تم تسخين محلول من 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (٠,٢٤ مللى مـــول، ٥٠ ملجـــم) و methyl 4-(aminomethyl)benzoate (٠,٢٤ مللى مول، ٤٠ ملجم) فـــي glacial acetic acid (١ مل) وذلك في مفاعل ميكروويف عند ١٢٠ °م لمدة دقيقتين. وبعد التبريد، تم تبخير المذيب عنـــد ضغط منخفض. وتم استخدام المنتج الخام بدون تنقية.

3-Chloro-1-[2-(methylthio)ethyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

تم تسخين محلول من 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (١ مللى مـــول، ٢٠٩ ملجـــم) و 2-aminoethyl methyl sulphide (١ مللى مول، ٩١ ملجم) في glacial acetic acid (٢ مل) وذلك في مفاعل ميكروويف عند ١٢٠ °م لمدة دقيقتين. وبعد التبريد، تم تبخير المـــذيب عنـــد ضـــغط منخفض. وتمت تجزئة البقايا بين الماء و CH_2Cl_2 وتم تبخير الطور العـــضوى organic phase وتنقية المنتج الخام بواسطة HPLC (٩٥٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ١٥٢ ملجم (٥٤٪). من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97-7.90 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 3.86 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H).

3-Hydroxy-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

تم تحضيره وفقا للإجراءات الموجودة في النشرات :

C.S. Rooney,. et al; J.Med. Chem, Vol. 26 (1983) pp 700-714

3-Chloro-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

إلى معلق من 3-hydroxy-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٢٥ جم، ٠,١٣ مول) في dichloromethane (٦٠٠ مل) تحت جو من nitrogen تمت إضافة DMF (٣٦ مل). وتم تبريد المعلق إلى درجة حرارة الثلج ومعالجته بـ oxalyl chloride (٤٠ جم، ٠,٣٢ مول). وتم عقب ذلك تسخين خليط التفاعل لدرجة الارتجاع طوال الليل. وبعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة تمت إضافة silica gel وتبخير خليط التفاعل حتى الجفاف وإخضاعه للتحليل الكروماتوجرافي بالوميض (EtOAc : hexane ٨٠ : ٢٠). وقد أعطت عمليات المعايرة بـ dichloromethane ، والترشيح والتجفيف ١٧,٦ جم (٦٤٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.89 (m, 2H), 7.88-7.77 (bs, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H).

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

إلى محلول من 3-chloro-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٤,٨٤ مللى مول، ١ جم) في DMF جاف (٥ مل) تمت إضافة 4-methoxyaniline (٤,٨٧ مللى مول، ٦٠٠ ملجم) وتم إخضاع خليط التفاعل للتسخين بالميكروويف وحيد العقدة عند ١٥٠ °م، لمدة ١٥ دقيقة، واتبع ذلك بالتسخين عند ١٥٠ °م، لمدة ١٠ دقائق. وتم تبخير المذيب، وتجزئة الخليط الخام بين dichloromethane والماء. وتم تجفيف الطور العضوى organic phase فوق Na_2SO_4 لا مائية، وتركيزه وتنقية البقايا على SiO_2 (EtOAck : Heptane، ٣ : ١ ← ٢ : ١) لتعطى ٤٥٧ ملجم (٣٢٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.62 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.09-6.99 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.65-6.60 (m, 2H), 6.52-6.47 (m, 2H), 3.58 (s, 3H).

3-Phenyl-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}-1H-pyrrole-2,5-dione

تمت إذابة 3-Chloro-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٢ مللى مول، ٥١٤ ملجم)، و 4-difluoromethoxyaniline (٢ مللى مول، ٣٥٤ ملجم) وtriethylamine (٢ مللى مول، ٢٠٢ ملجم) وذلك في DMF (٥ مل). وتم تقليب الخليط عند ٧٠ °م لمدة ٢٠ ساعة. وبعد التبريد، تم ترشيح خليط التفاعل وتنقيته بواسطة HPLC (٩٥٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ٣٢٠ ملجم (٤٦٪). من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (bs, 1H), 7.22-7.09 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H).

tert-Butyl [5-(bromomethyl)pyridin-2-yl]carbamate

تم تحضيره وفقا للإجراءات الموجودة في النشرات: الطلب الدولى رقم ٠٠٦٦٥٥٧ ، Linschoten, M. وآخرين، Astrazeneca، AB، ٩ نوفمبر، ٢٠٠٠.

tert-Butyl {5-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}carbamate

تمت إذابة 3-Chloro-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (١,٥٥ جم، ٧,٤٧ ملى مول) وذلك في DMF (٢٥ مل) تحت جو من nitrogen وتبريده في حمام ثلج. وتمت إضافة :

tert-Butyl [5-(bromomethyl)pyridin-2-yl]carbamate (٢,١٤ جم، ٧,٤٦ ملى مول) واتبع ذلك بـpotassium carbonate لامائية (١,٠٣ جم، ٧,٤٧ ملى مول) وتم تقليب الخليط لمدة ساعة ونصف الساعة وبعد ذلك تمت إزالة حمام التبريد. وتم تقليب الخليط لمدة ساعتين آخريتين ثم معادلته بـ HCl ١٪. وتمت إضافة الماء (١٠٠ مل) واستخلاص الخليط بـ CH_2Cl_2 (٥٠ مل × ٣). وتم دمج المستخلصات، وغسلها بالماء (١٠٠ مل × ٢)، وتجفيفها بـ magnesium sulphate ، وترشيحها وتبخيرها. وتم استخدام المنتج الخام (٣,٤١ جم) بدون تنقية إضافية.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, J=2 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.83 (bs, 1H), 7.72 (dd, J =9, 2 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 1.52 (s, 9H).

أمثلة:

مثال ١:

1-(2-Methoxyethyl)-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

تمت إذابة 3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٢ ملى مول، ٥٣ ملجم) و 4-methoxyaniline (٠,٤٨ ملى مول، ٥٩ ملجم) وذلك في DMF (١ مل). وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٥٠ °م لمدة خمس دقائق. وبعد التبريد، تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC (٩٥٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ١٥ملجم (٢١٪). من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (bs, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.61-6.50 (m, 4H), 3.80 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H).

مثال ٢:

3-{[4-(Difluoromethoxy)phenyl]amino}-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrol- e-2,5-dione

تمت إذابة 3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,١٣ ملى مول، ٣٦ ملجم) و 4-difluoromethoxyaniline (٠,٢٨ ملى مول، ٤٥ ملجم) وذلك في DMF (١ مل). وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٥٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة. وبعد التبريد، تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC (٩٥٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ١٣ملجم (٢٤٪). من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (bs, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.66-6.60 (m, 2H), 6.36 (t, J=74.0 Hz, 1H), 3.83 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H)

مثال ٣:

N-(4-{[2,5-Dihydro-1-(2-methoxyethyl)-2,5-dioxo-4-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]amino}phenyl)-acetamide

تمت إذابة 3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٢٦ ملي مول، ٧٠ ملجم) و 4-aminoacetanilide (٠,٥٣ ملي مول، ٧٩ ملجم) وذلك في CH_3CN جاف (٢ مل) وتم اخضاع خليط التفاعل مرتين للتسخين بالميكروويف وحيد العقدة عند ١٤٠ °م لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة ٠,٣ مل ماء وتنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٥٧٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: ٤٣٪ CA_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN، ٢٠ مل/الدقيقة) ليعطى ٤٥ ملجم (٤٥٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.17 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.24-7.09 (m, 5H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.73 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.59 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

مثال ٤:

1-(2-Methoxyethyl)-3-{[4(methylthio)phenyl]amino}-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-- dione

تمت إذابة 3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٢٦ ملي مول، ٧٠ ملجم) و4-(methylthio)aniline (٠,٥٣ ملىمول، ٧٣ ملجم) في CH_3CN جاف (٢ مل) وتم بالتعاقب اخضاع خليط التفاعل للتسخين بالميكروويف وحيد العقدة عند ١٤٠ °م لمدة ١٠ دقائق، ثم عند ١٤٠ °م لمدة ١٠ دقائق، ثم ١٤٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة. وتمت إضافة ٠,٣ مل ماء وتنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٥٧٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: ٤٣٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN، ٢٠ مل/الدقيقة) ليعطى ٤٩ ملجم (٥٠٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (bs, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.58-6.53 (m, 2H), 3.82 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

مثال ٥:

3-[(2-Acetyl-5-benzofuranyl)amino]-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-- 2,5-dione

تمت إذابة 3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٢٦ مللي مول، ٧٠ ملجم) و 1-(5-aminobenzo[b]furan-2-yl)ethan-1-one (٠,٥٣ مللي مول، ٩٢ ملجم) في CH_3CN جاف (٢ مل) وتم اخضاع خليط التفاعل للتسخين بالميكروويف وحيد العقدة عند ١٥٠ °م لمدة ١٥ دقيقة وتنقيته على SiO_2 (Heptane :EtOAc ، ١ : ١) ليعطي ١٨ ملجم (١٥٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (bs, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.24-7.09 (m, 5H), 7.06 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.98 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.78 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

مثال ٦:

1-(2-Methoxyethyl)-3-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2- ,5-dione

تمت إذابة 3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٢٦ مللى مول، ٧٠ ملجم) و 4-morpholinoaniline (٠,٥٣ مللى مول، ٩٤ ملجم) CH_3CN جاف (٢ مل) وتم اخضاع خليط التفاعل للتسخين بالميكروويف وحيد العقدة عند ١٣٠ °م لمدة ١٠ دقيقة وتنقيته على SiO_2 (Heptane :EtOAc ، ١ : ١) ليعطى ٩٦ ملجم (٨٩٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.73 (bs, 1H), 7.17-7.04 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.70-6.64 (m, 2H), 6.59-6.54 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 6H), 3.58 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.98-2.95 (m, 4H).

مثال ٧:

3-[(4-Morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrro- le-2,5-dione

تمت إضافة 4-Morpholinoaniline (٠,٩٤ مللى مول، ١٧٨ ملجم) المذاب في CH_3CN جاف (٢ مل) وذلك إلى : 3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione خام (٠,٤٧ مللى مول، ١٤٠ ملجم) وتم اخضاع خليط التفاعل للتسخين بالميكروويف وحيد العقدة عند ١٣٠ °م لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة ٠,٣ مل ماء وتنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٥٧٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: ٤٣٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN، ٢٠ مل/الدقيقة) ليعطى ٥٦ ملجم (٢٧٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.63 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.16-7.11 (m,1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.74 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.97 (t, J=4.8 Hz, 4H).

مثال ٨:

3-[(2-Acetyl-5-benzofuranyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrr- ole-2,5-dione

تمت إضافة :

1-(5-Aminobenzo[b]furan-2-yl)ethan-1-one (٠,٩٤ مللى مول، ١٦٤ ملجم) المذاب في CH_3CN جاف (٢ مل) وذلك إلى :

3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione خام (٠,٤٧ مللى مول، ١٤٠ ملجم) وتم اخضاع خليط التفاعل للتسخين بالميكروويف وحيد العقدة عند ١٣٠ °م لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة ٠,٣ مل ماء وتنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٥٧٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: ٤٣٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN، ٢٠ مل/الدقيقة) ليعطى ١٥ ملجم (٧٪) من مركب العنوان.

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ. 8.64 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 7H), 4.77 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

مثال ٩:

3-Phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}-1H-p- yrrole-2,5-dione

تمت إضافة :

4-(Trifluoromethoxy)aniline (٠,٩٤ مللى مول، ١٧٧ ملجم) المذاب في CH_3CN جاف (٢ مل) وذلك إلى 3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione خام (٠,٤٧ مللى مول، ١٤٠ ملجم) وتم اخضاع خليط التفاعل للتسخين بالميكروويف وحيد العقدة بالتعاقب عند ١٤٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة، ثم ١٤٠ °م لمدة ١٢٠ دقيقة، ثم ١٤٠ °م لمدة ١٢٠ دقيقة. وتمت إضافة ٠,٣ مل ماء وتنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٥٧٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: ٤٣٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN، ٢٠ مل/الدقيقة) ليعطى ٩٢ ملجم (٤٥٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.63 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H). 7.95 (bs, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.84-7.78 (m, 2H), 4.77 (s, 2H).

مثال ١٠:

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-- dione

إلى محلول 3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٥ مللى مول، ١٤٩ ملجم) في DMF (١ مل) تمت إضافة 4-methoxyaniline (١,١ مللى مول، ١٣٥ ملجم) وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٥٠ °م لمدة خمس دقائق. وبعد التبريد، تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC (٩٥٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ٧٧ ملجم (٤٠٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, J_1=4.7 Hz, J_2=1.6 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.26 (dd, J_1=7.8 Hz, J_2=4.7 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.62-6.50 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

مثال ١١:

3-Anilino-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

إلى محلول 3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٢٥ مللي مول، ٧٥ملجم) في DMF (٠,٥ مل) تمت إضافة aniline (٠,٥٥ مللي مول، ٥١ ملجم). وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٥٠ °م لمدة خمس دقائق. وبعد التبريد، تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC (٩٥٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ٣٨ ملجم (٤٣٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (bs, 1H), 8.54 (d, br, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 7.04-6.93 (m, 5H), 6.66-6.60 (m, 2H), 4.79 (s, 2H).

مثال ١٢:

3-{[4-(Difluoromethoxy)phenyl]amino}-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-py- rrole-2,5-dione

تمت إضافة 4-(Difluoromethoxy)aniline (٠,٩٤ مللي مول، ١٤٩ ملجم) المذاب في CH_3CN جاف (٢,٣ مل) وذلك إلى 3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

خام (٠,٣٩ مللى مول، ١١٥ ملجم) وتم إخضاع خليط التفاعل مرتين للتسخين بالميكروويف وحيد العقدة عند ١٤٠ °م لمدة ساعة واحدة. وتمت تنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٧٥٪ محلول منظم في ammonium acetate ٠,١ مولار: ٤٣٪ CH_3 CN ← ١٠٠٪ CH_3 CN، ٢٠ مل الدقيقة) ليعطى ١٢٢ ملجم (٧٥٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.63 (d, 1H), 8.51 (dd,1H), 7.92 (bs, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.78 (s, 4H), 6.59 (t, J=74.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H).

مثال ١٣:

1-[4-(Dimethylamino)benzyl]-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole- -2,5-dione

تمت إذابة 3-Chloro-1-[4-(dimethylamino)benzyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٢ مللى مول، ٦٨ ملجم) و 4-methoxyaniline (٠,٤٨ مللى مول، ٥٩ ملجم) وذلك في DMF (١ مل). وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٥٠ °م لمدة خمس دقائق. وبعد التبريد، تمت تنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٩٥٪ محلول منظم في ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3 CN ← ١٠٠٪ CH_3 CN) ليعطى ١١ ملجم (١٣٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.34 (m, 2H), 7.15 (bs, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.60-6.51 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.93 (s, 6H).

مثال ١٤:

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-- dione

تم تسخين خليط من :

3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٥ ملـــــى مـــــول، ١٤٧ ملجـــم)، و 4-hydroxymethylpyridine (٠,٧٥ ملـــى مـــول، ٨٢ ملجـــم)، و diethyl azodicarboxylate (٠,٧٥ ملى مول، ١٣١ ملجـم)، وtriphenylphosphine (٠,٧٥ ملى مول، ١٩٧ ملجم) في THF جاف (٢ مل) وذلك في مفاعل ميكروويف عند ١٢٠ °م لمـدة خمس دقائق. وبعد التبريد، تمت تنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٩٥٪ محلول منظم فـي ammonium acetate ٠,١ مـولار: ٥٪ CH_3 CN ← ١٠٠٪ CH_3 CN) ليعطـى ٥٦ ملجـم (٢٩٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (bs, 2H), 7.35-7.29 (m, br, 2H), 7.25 (s, br, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.53 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

مثال ١٥:

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-- dione

تمت إذابة 3-Chloro-4-phenyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (٢,٣٩ ملـــى مول، ٧١٤ ملجم)، و4-methoxyaniline (٥,٢٦ ملى مول، ٦٤٨ ملجم)، وذلـك فـي DMF (٤ مل). وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٥٠ °م لمدة خمس دقائق. وبعد التبريد،

تمت تنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٩٥٪ محلول منظم فـــي ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ٧١٠ ملجم (٧٧٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.60-8.57 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.24 (bs, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.64-6.53 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

مثال ١٦:

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-(3-methoxypropyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

تمت إذابـــة 3-Chloro-1-(3-methoxypropyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٢ مللـــى مول، ٥٦ ملجم)، و 4-methoxyaniline (٠,٤٨ مللى مول، ٥٩ ملجم)، وذلـــك فـــي DMF (١ مل). وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٥٠ °م لمدة خمس دقائق. وبعـــد التبريـــد، تمت تنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٩٥٪ محلول منظم فـــي ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ١١ ملجم (١٥٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (bs, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.63-6.52 (m, 4H), 3.71 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.94 (m, 2H).

مثال ١٧:

Methyl 4-({3-[(4-methoxyphenyl)amino]-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-py- rrol-1-yl}methyl)benzoate

تمت إذابة :

Methyl 4-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)methyl]benzoate

(٠,٢٤ مللى مـــول، ٨٥ ملجـــم)، و 4-methoxyaniline (٠,٢٦ مللـــى مـــول، ٣٣ ملجـــم)، وtriethylamine (٠,٢٩ مللى مول، ٢٩ ملجم) وذلك في DMF (١ مل). وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٥٠ °م لمدة خمس دقائق. وبعد التبريد، تمـــت تنقيـــة خلـــيط التفاعـــل باستخدام HPLC (٩٥٪ محلول منظم في ammonium acetate ٠,١ مـــولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ٣٢ ملجم (٣٠٪) من مركب العنوان.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03-7.99 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.21 (bs, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.62-6.52 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

مثال ١٨:

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-[2-(methylthio)ethyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5- -dione

تمت إذابة 3-Chloro-1-[2-(methylthio)ethyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٤ مللـــى مول، ١١٣ ملجم)، و4-methoxyaniline (٠,٨٨ مللى مول، ١٠٩ ملجم)، وذلك في DMF (١ مل). وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٥٠ °م لمدة ١٠ دقائق. وبعد التبريـــد، تـــم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت تجزئة البـــقايا بـــين الماء وCH_2Cl_2. وتـــم تبخيـــر الطور العضوى organic phase وتنقيته بكروماتوجراف الوميض باستخدام عمود سيليكا معبـــأ مسبقاً. وتمت تصفية المنتج المطلوب تتابعياً بخليط Heptane / EtOAc ٢: ١. وكان الناتج ١١٨ ملجم (٨٠٪).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (bs, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.52 (m, 4H), 3.83 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.79 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

مثال ١٩:

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrrole-2-,5-dione

إلى محلول من 3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,١٧ ملي مول، ٥٠ ملجم)، و 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (٠,١٩ ملي مول، ٢١ ملجم)، و diethyl azodicarboxylate (٠,١٩ ملي مول، ٣٣ ملجم) في THF جاف (١ مل). تمت إضافة triphenylphosphine (٠,١٩ ملي مول، ٤٩ ملجم) في THF جاف (١ مل). وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٣٠ °م لمدة ست دقائق. وبعد التبريد، تمت تنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٩٥٪ محلول منظم في ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3 CN ← ١٠٠٪ CH_3 CN) ليعطى ٥١ ملجم (٧٧٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (bs, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.64-6.55 (m, 4H), 3.89 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.61-2.48 (m, 2H).

مثال ٢٠:

1-(3-Furylmethyl)-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

إلى محلول من :

3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,١٧ ملـــى مـــول، ٥٠ ملجم)، و 3-furanmethanol (٠,١٩ ملـــى مـــول، ١٨ ملجـــم)، و diethyl azodicarboxylate (٠,١٩ ملى مول، ٣٣ ملجم) في THF جـــاف (١ مـــل) تمـــت إضـــافة triphenylphosphine (٠,١٩ ملى مول، ٤٩ ملجم) في THF جاف (١ مل). وتم تسخين الخليط في مفاعل ميكروويف عند ١٣٠ °م لمدة ست دقائق. وبعد التبريد، تمت تنقية خليط التفاعـــل باســـتخدام HPLC (٩٥٪ محلول منظم في ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ١٧ ملجم (٢٧٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (bs, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.16 (bs, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.62-6.51 (m, 4H), 6.48 (bs, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

مثال ٢١:

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrrole-2,- 5-dione

تم تحضير محلول من :

3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٢,١١ ملـــى مـــول، ٦٢٠ ملجم)، و diethyl azodicarboxylate (٢,١١ ملى مـــول، ٣٦٧ ملجـــم) و triphenylphosphine (٢,١١ ملى مول، ٥٥٣ ملجم) في THF جاف (٢ مل) وذلك في وعاء تفاعل محكـــم الغلـــق. وتمت إضافة 2,2,2-trifluoroethanol (٢,١١ ملى مول، ٢١١ ملجم). وتم تقليب الخليط عنـــد ٤٠ °م لمدة ١٩ ساعة. وتمت إضـــافة أســـيتو نيتريـــل حتـــى ترســـب بعـــض مـــن أكـــسيد triphenylphosphine . وتم ترشيح خليط التفاعل وتنقيته بواسطة HPLC (٩٥٪ محلول مـــنظم

في ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ٢٦٠ ملجم (٣٣٪) من مركب العنوان.

. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (bs, 1H), 7.18-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.64-6.52 (m, 4H), 4.23 (q, J=8.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H).

٥ مثال ٢٢:

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]-4-phenyl-1H-p- yrrole-2,5-dione

إلى محلول من :

3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,١٧ مللي مول، ٥٠ ملجم)، و 5-methylisoxazole-3-methanol (٠,١٩ مللي مول، ٢١ ملجم) و diethyl azodicarboxylate (٠,١٩ مللي مول، ٣٣ ملجم) في THF جاف (١ مل) تمت إضافة triphenylphosphine (٠,١٩ مللي مول، ٤٩ ملجم) في THF جاف (١ مل). تم تسخين الخليط بالميكروويف وحيد العقدة عند ١٣٠ °م لمدة ست دقائق. وبعد التبريد، تم تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC (٩٥٪ محلول منظم في ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ١٠٠٪ CH_3CN) ليعطى ١٤ ملجم (٢١٪) من مركب العنوان.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (bs, 1H), 7.16-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.53 (m, 4H), 6.03 (d, J=0.7 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.39 (d, J=0.7 Hz, 3H).

مثال ٢٣:

Ethyl {3-[(4-methoxyphenyl)amino]-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol- -1-yl}acetate

إلى محلول من :

٥ 3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٣٤ مللي مول، ١٠٠ ملجم)، في THF جاف (١ مل) تحت جو من N_2 عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة إيثيل جليكولات (٠,٣٤ مللي مول، ٣٥ ملجم). وتم تبريد خليط التفاعل إلى صفرْ م وتمت إضافة ترای بيوتيل phosphine (٠,١٧ مللي مول، ٣٤ ملجم) وأتبع ذلك 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (٠,٣٦ مللي مول، ٨٤ ملجم).

١٠ وبعد التقليب عند صفرْ م لمدة ١٠ دقائق، تم جعل خليط التفاعل يصل لدرجة حرارة الغرفة وأستمر التقليب لمدة ٢٦ ساعة. وتم تخفيف خليط التفاعل بخليط من CH_3 CN/ ماء بنسبة ١: ١ (٢ مل) وتنقيته باستخدام HPLC (٩٥٪ محلول منظم في ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3 CN ← ١٠٠٪ CH_3 CN، ٣٨,٥ دقيقة، ٢٥ مل/ الدقيقة) ليعطى ٥٣ ملجم (٤١٪) من مركب العنوان.

١٥ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.17 (bs, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.52 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 3H).

مثال ٢٤:

3-Phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}1H-- pyrrole-2,5-dione

تم تحضير خليط من :

٥ 3-phenyl-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}-1H-pyrrole-2,5-dione (٠,٦٣ ملـــى مـــول، ٢٢٠ ملجـــم)، وdiethyl azodicarboxylate (٠,٧ ملـــى مـــول، ١٢١ ملجـــم)، وtriphenylphosphine (٠,٧ مللي مول، ١٨٢ ملجم) في THF جاف (٤ مل) وذلك في وعـــاء تفاعل محكم الغلق. وتمت إضافة 2,2,2-Trifluoroethanol (٠,٧ مللى مول، ٧٠ ملجـــم). وتـــم أولاً تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاثة أيام، ثم عند ٤٠ °م لمدة ساعتين وأخيـــراً ١٠ عند ١٠٠ °م لمدة ٣٠ دقيقة، في مفاعل ميكروويف. وتم ترشيح خليط التفاعل وتنقيته بواســـطة HPLC (٩٥٪ محلول منظم في ammonium acetate ٠,١ مـــولار: ٥٪ CH_3 CN ← ١٠٠٪ CH_3 CN) ليعطى ٧ ملجم (٣٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, br, 1H), 7.22-7.09 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.70-6.65 (m, 2H), 4.24 (q, J=8.6 Hz, 2H).

١٥ مثال ٢٥:

1-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyr- role-2,5-dione

إلى محلول من :

tert-butyl {5-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)methyl]pyridi-n-2-yl}carbamate

(٠,٨٦ مللى مول، ٣٥٧ ملجم)، في THF جاف (١ مـل) تمـت إضـافة 4-methoxyaniline (٠,٩٦ مللى مول، ١١٨ ملجم) وpotassium carbonate لا مائية (٠,٩٦ مللى مول، ١٣٣ ملجم) وتم إخضاع خليط التفاعل إلى التسخين بالميكروويف وحيد العقدة عند ١٥٠ °م لمدة ١٥ دقيقـة. وتمت تنقية خليط التفاعل باستخدام HPLC (٩٥٪ محلول منظم مـن ammonium acetate ٠,١ مولار: ٥٪ CH_3CN ← ٥٪ محلـول مـنظم مـن ammonium acetate ٠,١ مـولار: ٩٥٪ CH_3CN، ١٠ دقائق، ٢٥ مل/ الدقيقة) ليعطى ١٠٢ ملجم (٢٩٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.6 Hz, J=2.3 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.62-6.49 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

مثال ٢٦:

1-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-4-phe- nyl-1H-pyrrole-2,5-dione

تم تسخين خليط من :

tert-butyl {5-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)methyl]pyridi-n-2-yl}carbamate

(٠,٧ جم، ١,٧ مللى مول) و4-(difluoromethoxy)-aniline (٠,٥٤ جم، ٣,٤ مللى مول) فـي DMF (٤ مل) وذلك في مفاعل ميكروويف عند ١٥٠ °م لمدة ثماني دقائق. وتم تبخير المـذيب وتنقية البقايا على عمود (Isolute® SI، ١٠ جم/ ٧٠ مل)، باسـتخدام CH_2Cl_2 ثـم CH_3OH/

CH_2Cl_2 (١: ٩٩، و٢: ٩٨، ثم ٥: ٩٥) كمادة تصفية تتابعية، ليعطى ٠,٤ جم (٥٤٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (bs, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.91 (d, J =8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=9 Hz, 2H), 6.63 (d, J=9 Hz, 2H), 6.33 (t, J=74 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H).

مثال ٢٧:

1-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl- -1H-pyrrole-2,5-dione

تم تسخين خليط من :

tert-Butyl {5-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}carbamate

(٠,٨٥ جم، ٢,٠٦ ملى مول) و 4-morpholinoaniline (٠,٧٣ جم، ٤,١٢ ملى مول) في DMF (٤ مل) وذلك في مفاعل ميكروويف عند ١٥٠ °م لمدة ١٠ دقائق. وقد أعطت HPLC التحضيرية (C18، ٥٠ × ٢٥٠ مم، ٦٠٪ محلول منظم من ammonium acetate ٠,١ مولار: CH_3CN ٤٠٪ ← CH_3CN ١٠٠٪) ٠,٣٩ جم (٤٢٪) من مركب العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (bs, 1H), 7.55 (dd, J= 8, 2 Hz, 1H), 7.28-7.23 (br, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 8, 2 Hz, 2H), 6.57-6.51 (m, 4H), 6.44 (d, J= 8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.62-4.53 (br, 2H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 4H).

النشاط البيولوجى:

اختبار توظيف المنشط المشترك:

تم إنتاج مجال ارتباط المجموعة الترابطية (LBD) لـLXR alpha البشرى (amino acid 205-447) وLXR beta (amino acid 216-461). وذلك بتقنيات ناتج عودة الارتباط الجينى فى إشرشيا كولاى. وتم إنتاج قطعة من المنشط المشترك -1 (SRC-1) لمستقبل Steroid البشرى وذلك كببتيد تخليقى synthetic peptide. وتم استخدام جسم مضاد يعمل anti-6His-antibody مع Europium (Eu^{3+}) وذلك للتعرف على رقعة His على LBD-LXR وتم استخدام Allophycocyanin (APC) مقرن بـ streptavidin للتعرف على SRC-1 المعالج بالـ biotinylated. ويحسن/ المساعد المرتبط بـLXR alpha أو LXR beta من ألفة LXR تجاه SRC-1 والذى به يجعل Eu^{3+}وAPC في تجاور قريب. وتتم إثارة Eu^{3+} عند ٣٣٧ نانومتر ويبعث بالضوء عند ٦٢٠ نانومتر. وهذا الانبعاث، عندما يكون قريبا جدا، يثير APC ليبعث بالضوء عند ٦٦٥ نانومتر.

وقد تم تخفيف أطباق التخفيف المحتوية على المركبات في DMSO مرة أخرى وذلك في محلول منظم {٢٠ ملى مولار Tris(hydroxymethyl)aminomethane] pH ٧,٥، ٠,١٢٥٪ CHAPS {3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate}، و٢ ملى مولار DTT (Dithiothreitol) و٠,٠٥٪ BSA (زلال مصل بقرى Bovine Serum Albumin)} لتقليل تركيز DMSO، من ٠,٥ ميكرولتر إلى ١٣,٥ ميكرولتر. ولعمل ذلك، تمت إضافة ٦ ميكرولتر من خليط الاختبار وتمت حضانة الأطباق (أطباق ذات ٣٨٤ عيناً. بتجويف على شكل حرف V) عند درجة حرارة الغرفة لمدة تتراوح من ٦٠ إلى ٨٠ دقيقة. وكان لخليط الاختبار التركيزات النهائية التالية: خليط LXR alpha : ٠,٠٦ ميكروجم/ مل Ab هيس مضاد لـ 3X معلم بـ Eu،

و١,١٥ ميكروجم/ مل APC Streptavidin، و٣٠ نانومول SRC-1 peptide ، و٠,٩ ميكروجم/ مل LXR alpha في خليط محلول منظم وLXR beta؛ و٠,٠٦ ميكروجم/ مل His Ab مضاد لـ6X معلم بـ Eu، و١,١٥ ميكروجم/ مل APC Streptavidin، و٩٠ نانومول SRC-1 peptideو٠,٢ ميكروجم/ مل LXR beta في محلول منظم. وقد تم عمل قراءات الفلورية المحللة بالزمن في قارئ Wallac Victor عند ٦٦٥ نانومتر متبوعة بالقراءة ٦١٥ نانومتر. وتم استخدام رابط LXR، 22-R Hydroxycholesterol عند ٥٠ ميكرو مولار كعينة مقارنة نسبتها ١٠٠٪.

اختبار تنشيط النقل:

تم تحضير ناقلات إظهار الصفة الوراثية بإدخال مجال ارتباط المجموعة الترابطية cDNA (DNA التكميلي) لـ LXR alpha البشرى (amino acid 205-447) وLXR beta (amino acid 216-461) في إطار مع، ٣ إلى مجال ارتباط DNA لعامل انتساخ خميرة GALA وإشارة تحديد الموضع النووى من مولد ضد T- لفيروس بولايوما في ناقل إظهار الصفة الوراثية حقيقى النواة pSG5 (ستراتاجين). وتم استخدام متجهات الإظهار الناتجة pSG GAL- LXR alpha و pSG GAL- LXR beta في تجارب نقل العدوى المشتركة إلى جانب البلازميد الناقل لإنزيم pGL3 ليوسيفيريز المحتوى على أدنى معزز SV40 وخمس نسخ من موقع تمييز UAS GAL4 . وتم خلط ٢,٥ ميكروجم pSG GAL- LXR alpha or beta مع ٢٥ ميكروجم pGL3 5 × UAS و٢٢,٥ ميكروجم pBluscript في ٠,٩٥ مل PBC مبرد بالثلج يحتوى على ٤-٩ milj خلايا OS/US لورم عظمى. وبعد تحضين لمدة خمس دقائق على الثلج تم إخضاع خليط الخلية/ DNA للانفاد الكهربائى في مركنات ٠,٤ سم عند ٩٦٠ ميكروفاراد، و٢٣٠ فولت باستخدام منفذ كهربائى طراز BioRad وتخفيفه إلى ٠,٣٢ milj خلايا/مل في وسط DMEM كامل (Dulbecco's Modified Eagle Medium) (Gibco 31966-021). وتم تجميع الخلايا من منفذين كهربائيين على الأقل لتجنب التغيرات بين الانفاذيات الكهربائية. وتم زراعة ٢٥٠ ميكرولتر من

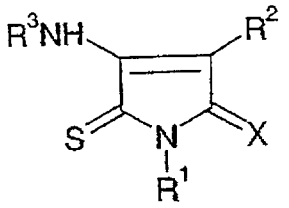
خلايا مخففة منفذة كهربائيا، وذلك في أطباق ذات ٣٨٤ عينا (٠,٨ × ١٠ ٤ خلايا/ العين) وتركت الخلايا لتلتصق لمدة ساعتين عند ٣٧ °م، و٥٪ CO_2 في حاضنه لزرع الخلايا. وتم تخفيف أطباق التخفيف المحتوية على المركبات في DMSO أكثر وذلك في DMEM بدون أحمر الفينول phenol red (Gibco 11880-026) يتضمن ١٠٪ FBS (مصل جنين العجل Foetal Bovine Serum)، و١٪ PEST (Penicillin Streptomycin)، و٢٠ مللى مولار Hepes، و٢ مللى مولار L-GLUTAMINE و٠,٣٦٪ جلوكوز (من ٢,٥ ميكرولتر إلى ٩٧,٥ ميكرولتر) لتقليل تركيز DMSO. وتمت إضافة ٥ ميكرولتر منه إلى الخلايا المنفذة كهربائيا في أطباق ذات ٣٨٤ عينا واستمرت الحضانة لمدة ٤٨ ساعة في حاضنه زرع الخلايا، وبعد ذلك تم تحليل الخلايا بإضافة ٣٢ ميكرولتر/ العين من مادة خاضعة لإنزيم LucLite luciferase. وتم قياس نشاط إنزيم Luciferase باستخدام "protocol اللمعان ٣٨٤" في قارئ Wallac Victor بعد ١٥ دقيقة حضانة عند درجة حرارة الغرفة. وتم استخدام المجموعة الترابطية LXR، Tularick T0901317، عند ١ ميكرومولار كعينة مقارنة نسبتها ١٠٠٪.

مركبات الصيغة I يكون لها EC50 يقل عن ٥٠ ميكرومول/ لتر بالنسبة لـ LXR alpha and/or في اختبارات توظيف المنشط المشترك و/أو اختبارات جين المستقبل. وعلى سبيل المثال، كان لمركبات الأمثلة ١٣ و٢٢ قيم EC50 تبلغ ٠,١٥ ميكرو مول/لتر و٠,١١ ميكرومول/لتر في اختبارات توظيف المنشط المشترك، على الترتيب.

بالإضافة إلى ذلك تظهر مركبات الاختراع الحالى خواص طبيعية و/أو كيميائية و/أو خواص DMPK (أيض العقار والحركية الدوائية) محسنة، وعلى سبيل المثال فإنها تظهر ثبات أيضى محسن في المعمل، و/أو تظهر تأثيرات دوائية مفضلة داخل الجسم الحى. والمركبات يكون لها أيضا خواص سمية مبشرة .

عناصر الحماية

١ ١- مركب له الصيغة:



٢

٣ حيث به

٤ R^1 يتم اختيارها من alkyl phenyl (C_{1-4}) حيث به يكون phenyl به استبدال بواسطة

٥ alkoxycarbonyl alkyl (C_{1-4}) ؛ او مجموعة لها الصيغة NR^aR^b وفيها تمثل R^a وR^b

٦ كل على حدة H أو alkyl (C_{1-4}) ، أو أريل غير متجانسة heteroaryl alkyl (C_{1-4})

٧ حيث يحدث استبدال اختيارى في الأريل غير المتجانسة heteroaryl بواسطة (C_{1-4})

٨ alkyl أو مجموعة لها الصيغة NR^aR^b حيث تمثل R^a وR^b كل على حدة H أو C_{1-4}

٩ alkyl ؛ أو مجموعة alkyl (C_{1-4}) بها استبدال بواسطة واحدة أو أكثر مما يلى: fluoro

١٠ ، أو alkoxycarbonyl (C_{1-4}) ، أو alkylthio (C_{1-3}) ، أو alkoxy (C_{1-3}) بها استبدال

١١ اختيارى بواسطة واحدة أو أكثر fluoro ؛

١٢ R^2 تكون phenyl ؛

١٣ يتم اختيار R^3 من phenyl ، أو indolyl ، أو benzofuranyl يحدث استبدال اختيارى

١٤ في كل منها بواسطة واحدة أو أكثر مما يلى : alkanoyl (C_{1-3}) ، أو alkoxy (C_{1-3})

١٥ بها استبدال اختيارى بواسطة واحدة أو أكثر fluoro ؛ أو alkylthio (C_{1-3}) ؛ أو

١٦ مجموعة لها الصيغة NR^aR^b حيث تمثل R^a وR^b كل على حدة H، أو alkyl (C_{1-3}) ،

١٧ أو alkanoyl (C_{1-3}) ، أو تكون R^a وR^b مع ذرة nitrogen atom المتصلة بهما

١٨ morpholino ؛

أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا، أو ذوابة لذلك الملح.

٢- مركب وفقا لعنصر الحماية ١ وبه يتم اختيار R^1 من

2-methoxyethyl, 2- methylthioethyl, 2,2, 2-trifluoroethyl, 3-methoxypropyl, 3,3,3-trifluoropropyl, ethoxycarbonylmethyl, 4-N,N-dimethylaminobenzyl, 4-methoxycarbonylbenzyl, 2- pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl, 3-furylmethyl or(5-methylisoxazol-3yl) methyl.

٣- مركب وفقا لعنصر الحماية ١ وبه يتم اختيار R^3 من phenyl ، أو

4-methoxyphenyl, 4-methylthiophenyl, 4-morpholinophenyl, 4-acetylaminophenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl or 2-acetyl-5-benzofuranyl.

٤- مركب وفقا لعنصر الحماية ١ وبه يتم اختيار R^1 من :

2-methoxyethyl, 2,2, 2- trifluoroethyl, 3,3, 3-trifluoropropyl, 3-methoxypropyl, ethoxycarbonylmethyl, 2- pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl or (5- methylisoxazol-3yl) methyl

وR^2 تكون phenyl ؛

وR^3 يتم اختيارها من phenyl ، أو

4-methoxyphenyl, 4-acetylaminophenyl, 4- difluoromethoxyphenyl or 4-morpholinophenyl.

١ ٥- مركب وفقا لعنصر الحماية ١ وبه يتم اختيار R^1 من :

٢ 2-methoxyethyl, 6- amino-3-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl or 2,2, 2-

٣ trifluoroethyl;

٤ وR^2 تكون phenyl ؛

٥ وR^3 يتم اختيارها من :

٦ 4-methoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl, 4- trifluoromethoxyphenyl or 4-

٧ morpholinophenyl

١ ٦- مركب وفقا لعنصر الحماية ١ وبه يتم اختيار R^1 من من :

٢ 2,2, 2-trifluoroethyl, 3- furylmethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl or 3-

٣ pyridylmethyl

٤ وR^2 تكون phenyl ؛

٥ وR^3 يتم اختيارها من :

٦ 4-methoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl, 4-morpholinophenyl or2-acetyl-5-

٧ benzofuranyl

١ ٧- مركب وفقا لعنصر الحماية ١ وبه يتم اختيار R^1 من :

٢ 6-amino-3- pyridylmethyl or 2-methoxyethyl

٣ وR^2 تكون phenyl ؛

٤ وR^3 يتم اختيارها من :

٥ 4-morpholinophenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl or 4- difluoromethoxyphenyl.

٨- مركب وفقا لعنصر الحماية ١ وبه يتم اختيار R^1 من :

6-amino-3- pyridylmethyl,3-furylmethyl, 3-pyridylmethyl, 2,2, 2-trifluoroethyl or 2-methoxyethyl;

وR^2 تكون phenyl ؛

وR^3 يتم اختيارها من :

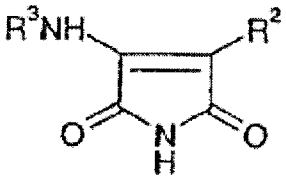
4-morpholinophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl or2-acetyl-5-benzofuranyl.

٩- مركب للصيغة I طبقاً لعنصر الحماية رقم ١ يتم اختياره من واحد أو أكثر من المركبات التالية:

1-(2-Methoxyethyl)-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2, 5-dione 3-{[4-(Difluoromethoxy)phenyl]amino}-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2, 5- dione N- (4- { [2,5-Dihydro-1- (2-methoxyethyl)-2, 5-dioxo-4-phenyl-1 H-pyrrol-3- yl] amino} phenyl) -acetamide 1-(2-Methoxyethyl)-3-{ [4 (methylthio) phenyl] amino}-4-phenyl-1 H-pyrrole-2, 5-dione3-r (2-Acetyl-5-benzofuranyl) amino]-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1 H-pyrrole-2, 5-dione1-(2-Methoxyethyl)-3- [(4-morpholin-4-ylphenyl) amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2, 5-dione3- [(4-Morpholin-4-ylphenyl) amino]-4-phenyl-1- (pyridin-3-ylmethyl)-lH-pyrrole-2, 5- dione3- [(2-Acetyl-5-benzofuranyl) amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-lH-pyrrole-2, 5- dione 3-Phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}-1H-pyrrole-2, 5- dione 1-(3-Furylmethyl)-3-[(4-methoxyphenyl) amino]-4-phenyl-lH-pyrrole-2, 5-dione3- [(4-Methoxyphenyl) amino]-4-phenyl-1- (2, 2,2-trifluoroethyl)-lH-

pyrrole-2, 5-dione3- [(4-Methoxyphenyl) amino]-1- [(5-methylisoxazol-3-yl) methyl]-4-phenyl-lH-pyrrole-2, 5dione Ethyl{3- [(4-methoxyphenyl) amino]-2, 5-dioxo-4-phenyl-2, 5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl} acetate 3-Phenyl-1-(2, 2, 2-trifluoroethyl)-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}-1H-pyrrole-2, 5dione1-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-[(4-methoxyphenyl) amino]-4-phenyl-lH-pyrrole-2, 5dione1-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-{ [4-(difluoromethoxy) phenyl] amino}-4-phenyl-1Hpyrrole-2,5-dione and1-[(6-Aminopyridine-3-yl) methyl]-3-[(4-morpholin-4-ylphenyl) amino]-4-phenyl-1-H- pyrrole-2,5-dione أو ملح مقبول صيدلانيا أو ذوابة منه، أو ذوابة من هذا الملح.

١٠- عملية لتحضير مركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩، حيث بها تكون R^1، وR^2، وR^3 هم كما تم تعريفهم في عنصر الحماية ١، تشتمل على خطوة تفاعل مركب الصيغة II:



II

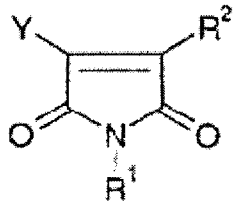
حيث به تكون R^2، R^3 كما تم تعريفهم في عنصر الحماية ١، مع مركب الصيغة III:

R^1OH

III

حيث به تكون R^1 كما سبق تعريفها في عنصر الحماية ١، في وجود dialkyl azodicarboxylate ، diethyl azodicarboxylate ، وphosphine ، عند درجة حرارة في المدى من صفرْم إلى ٢٠٠ ْم.

١١- عملية لتحضير مركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩، حيث بها تكون R^1، وR^2، وR^3 هم كما تم تعريفهم في عنصر الحماية ١، تشتمل على خطوة تفاعل مركب الصيغة IV:



IV

حيث به تكون R^1، R^2 كما تم تعريفهم في عنصر الحماية ١، وتكون Y هى مجموعة تاركة مثل هالوجين (Cl، Br، I)، مع مركب الصيغة V:

R^3NH_2

V

حيث به تكون R^3 كما سبق تعريفها في عنصر الحماية ١، عند درجة حرارة في المدى من صفرْم إلى ٢٥٠ ° م.

١٢- صيغة صيدلانية تشتمل على مركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ او املاح مقبولة منها صيدلياً في خليط مع مواد مساعدة adjuvants، أو مخففة diluentsand ، و/أو حاملة carriers مقبولة صيدلانيا.

١٣- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ او املاح مقبولة منها صيدلياً في العلاج.

١٤- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعلاج و/أو الوقاية من مرض وعائى قلبى.

١٥- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعلاج و/أو الوقاية من التصلب العصيدى multiple sclerosis .

١٦- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعلاج و/أو الوقاية من فرط cholesterol في الدم.

١٧- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعلاج و/أو الوقاية من الحالات الناشئة عن الحاجة لتحسين نقل cholesterol العكسى.

١٨- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعلاج و/أو الوقاية من الحالات الناشئة عن الحاجة لتقليل امتصاص كوليسترول المعوى decreasing intestinal cholesterol absorption.

١٩- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعلاج و/أو الوقاية من الحالات الناشئة عن الحاجة لزيادة مستويات HDL- cholesterol.

٢٠- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعلاج و/أو الوقاية من الحالات الناشئة عن الحاجة لتقليل مستويات LDL- cholesterol.

١ ٢١- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعـــلاج
٢ و/أو الوقاية من الحالات الالتهابية inflammatory.

١ ٢٢- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعـــلاج
٢ و/أو الوقاية من مرض الزهايمر Alzheimer's disease .

١ ٢٣- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعـــلاج
٢ و/أو الوقاية من تصلب الشرايين atherosclerosis .

١ ٢٤- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعـــلاج
٢ و/أو الوقاية من مرض السكر diabetes من النوع الثاني.

١ ٢٥- استخدام لمركب وفقا لأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ لتصنيع دواء لعـــلاج
٢ و/أو الوقاية من اضطرابات الـــدهون lipid disorders (خلـــل الـــدهون فـــي الـــدم
٣ dyslipidemia) سواءاً كانت مصحوبة بمقاومة insulin أم لا.

١ ٢٦- صيغة صيدلانية للاستخدام في علاج و/أو الواقية من الحالات الناشئة عن الحاجة
٢ لتعديل مستقبلات الهرمون النووى LXR α و/أو β ، تشتمل على مركب وفقا لأى من
٣ عناصر الحماية من ١ إلى ٩ كمادة فعالة في خليط مع مادة مـــساعدة، أو مخففـــة، أو
٤ حاملة مقبولة صيدلانيا.

٢٧- تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب كما ورد بأى من عناصر الحماية من ١ إلى ٩ مدمج مع عامل علاجى آخر يكون مفيدا في علاج الحالات أو الاضطرابات الناشئة عن تطور وتقدم التصلب العصيدى multiple sclerosis مثل ارتفاع ضغط الدم hypertension ، وخلل الدهون في الدم، وفرط الدهون في الدم، وفرط cholesterol الدم، ومرض السكر diabetes من النوع الثاني، والالتهابات inflammation ، والسمنة obesity بالإضافة إلى الحالات الناشئة عن الحاجة لتحسين نقل cholesterol العكسى و/أو تقليل امتصاص cholesterol المعوى.