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

[11] رقم النشر :SA 04250169 A
[43] تاريخ النشر: 1426/11/01هـ
الموافـــــق: 2005/12/03م

[12] طلب براءة اختراع

[72] اسم المخترع : كارل - جوهان اوريل، آنا مينيديس، إريكا ستاهلى، مايكل داهلستروم، إيفا لوتي ليندستيدت- الستيرمارك، بينجت اولسون

[71] مقدم الطلب : استرازينيكا ايه بي
العنوان : الرمز البريدي: اس إي - 151 85 سوديرتالجي، السويد
الجنسية : سويدية

[74] الوكيل :
المحامي سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب : 04250169

[22] تاريخ الايداع : 1425/04/28هـ
الموافق : 2004/06/16م

[51] التصنيف الدولي :
Int. CL.: A61K 31/16, C07C 235/20

[30] بيانات الأسبقية :
GB 0314129-8 2003/06/18

[54] اسم الاختراع :مواد علاجية

THERAPEUTIC AGENTS

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركب يتم اختياره من مركب واحد أو أكثر من المركبات التالية: ملح (S2،R1) -٢ - هيدروكسى إندان - ١ - أمين لحمض (S2) - ٢ - إيثوكسى -٣-(٤-(٢- (هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو؛ -٢-أوكسو إيثوكسى) فينيل) بروبانويك؛ أوملح L- أرجيين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسي -٣-(٤-{٢- [هكسيل (٢ -فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك؛ أو ملح ثلاثي -بيوتيل أمين لحمض (S٢)-٢-إيثوكسى-٣-(٤-{٢- هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو؛ - ٢ - أوكسوإيثوكسي) فينيل) بروبانويك ؛ أو ملح كولين لحمض (S2) - ٢ - إيثوكسى - ٣-(٤ - {٢ - وهكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢- أوكسو إيثوكسى) فينيل) بروبانويك؛ أو ملح أدامانتيل أمين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسى - ٣ - (٤-{٢ - [هكسيل (٢ -فينيل إيثيل) أمينو]-٢-أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك؛ أو ملح N - بترايل -٢ - فينيل إيثانامينيم لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسى - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوك سو إيثوكسى) فينيل) بروبانويك؛ أو ملح N - بترايل - ٢ - (بترايل أمينو) إيثانامينيم لحمض (S2) - ٢ - إيثوكسى-٣-(٤ -{٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢-أوكسو إيثوكسى) فينيل) بروبانويك؛ أوملح تريس (هيدروكسى ميثيل) ميثيل أمين لحمض (S2) -٢ - إيثوكسى - ٣ - (٤ -{٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] -٢ - أوكسو إيثوكسى) فينيل) بروبانويك

هذا الطلب يتم نشره كما ورد من مقدم الطلب ولم يتم منح براءة اختراع عنه حتى تاريخه
ولا تتحمل المدينة أي مسؤولية بشأن محتوياته

بسم الله الرحمن الرحيم

مواد علاجية

الملخـــــص

يتعلق الاختراع الحالي بمركب يتم اختياره من مركب واحد أو أكثر من المركبات التالية:
ملح (R١، S٢) – ٢ – هيدروكسي إندان – ١ – أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك؛ أو
ملح L- أرجينين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك؛ أو
ملح ثلاثي – بيوتيل أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك ؛ أو
ملح كولين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك ؛ أو
ملح أدامانتيل أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك ؛ أو
ملح N – بترايل –٢ – فينيل إيثانامينيم لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك؛ أو
ملح N – بترايل – ٢ – (بترايل أمينو) إيثانامينيم لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك؛ أو
ملح تريس (هيدروكسي ميثيل) ميثيل أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك.

مواد علاجية

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بأملاح جديدة معينة لمشتقات حمض (S٢) - ٣ - (٤ - {٢ - [أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسي} فينيل) - ٢ - إيثوكسي بروبانويك، وبعمليات تحضير مثل هذه المركبات، وباستخدامها في علاج الحالات الأكلينيكية التي تشمل الإضطرابات الخاصة بنسبة الدهون (خلل نسبة الدهون في الدم) سواء كانت مرتبطة أو غير مرتبطة بمقاومة الـ "إنسولين"، والمظاهر الأخرى للمتلازمة الأيضية، كما يتعلق الاختراع أيضاً بطرق استخداماتها العلاجية وبالتركيبات الصيدلانية المحتوية عليها.

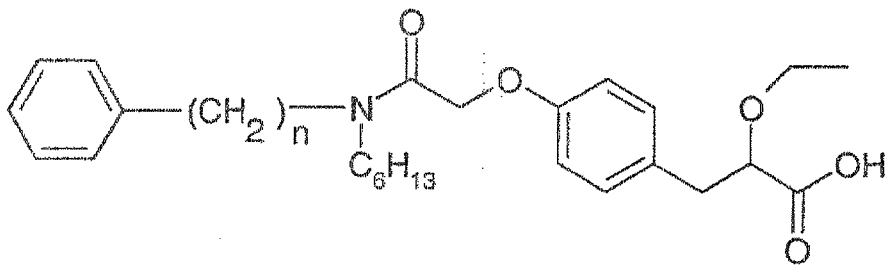
تشير المتلازمة الأيضية المشتملة على داء البول السكري من النوع "٢"، إلى مجموعة من المظاهر المتضمنة مقاومة الإنسولين المصحوب بفرط تكوُّن الإنسولين في الدم، ومن الممكن داء البول السكري من النوع "٢"، وارتفاع ضغط الدم الشرياني، والسمنة المركزية (الناتجة عن تكوُّن الدهون في الأحشاء)، واختلال نسبة تكوُّن الدهون في الدم والتي تتم ملاحظتها في صورة مستويات البروتين الدهني الخارج عن النطاق، وتتميِّز نمطياً بتركيزات عالية من كل من VLDL (البروتينات الدهنية ذات الكثافة المنخفضة جداً)، وجسيمات LDL الصغيرة الكثيفة، وتركيزات منخفضة من LDL (بروتين دهني ذو كثافة عالية) وتحلل الفبرين بدرجة منخفضة.

لقد تم توثيق بحث وبائي حديث ينطوي على أن الأفراد الذين يعانون من مقاومة الإنسولين يتعرضون بصورة متزايدة بدرجة كبيرة لأمراض الأوعية القلبية وللحالات التي تؤدي إلى حدوث الوفاة، ومن الجدير بالذكر أنهم يعانون من الاحتشاء المتعلق بعضلة القلب والسكتة الدماغية. وتؤدي الحالات المرتبطة بالتصلب العصيدي الناتجة عن داء البول السكري من النوع "٢" إلى حدوث ما يصل إلى (٨٠%) من جميع حالات الوفاة.

وفي الدواء الإكلينيكي، هناك إدراك لمدى الحاجة إلى زيادة حساسية الإنسولين في المرضى الذين يعانون من المتلازمة الأيضية وبالتالي العمل على تصحيح اختلال نسبة تكوُّن الدهون في الدم التي تعتبر سبباً في إحداث التقدم المعجل للتصلب العصيدي. وعلى أية حال، فإن هذا لا يعتبر الآن تشخيصاً مقبولاً عالمياً له دلائل صيدلانية محددة تحديداً جيداً.

٥ وصف عام لاختراع

يكشف طلب البراءة "PCT" رقم (PCT/ GB02/05743) التي لم يتم البث فيها بعد النقاب عن مركبات لها الصيغة العامة (A) التالية:



A

حيث تكون فيها n عبارة عن (١) أو (٢)، وكذلك عن أيزوميراتها البصرية وراسيماتها البصرية، وكذلك أيضاً أملاحها، وذواباتها وصورها البللورية وعقاقيرها الأولية المقبولة كلها صيدلانياً وذلك على أنها عبارة عن معدلات (PPAR) عالية الفعالية. (RRAR) عبارة عن معدل قصير عالي الفعالية للمستقبلات المنشطة بمادة تكاثر الخلايا السيتوبلازمية المنتجة لفوق أكسيد الهيدروجين [لأخذ فكرة عامة عن المعدلات (PPARs) أنظر T.M.Willson et al., J. Med. Chem. 2000, Vol. (43, 527)]. هذه المركبات تكون فعالة في علاج الحالات المرضية المرتبطة بمقاومة الـ "إنسولين". لم يتم كشف النقاب في طلب البراءة الـ PCT / للملكة البرياطنية رقم (PCT/GB 02/05743) عن أملاح ذات نوعية خاصة مقبولة صيدلانياً للمركبات التي لها الصيغة العامة رقم (A) السابق ذكرها. علاوة على ذلك، فلم يتم توفير أية معلومات فيما يتعلق بكيف يمكن أن يتم تحضير الصور البللورية للمركبات التي لها الصيغة العامة رقم (A)، وبصفة خاصة بكيفية تحضير أملاحها. وعلى أية حال، فإن المركب الذي تكون فيه n عبارة عن ٢، يتم تحضيره في صورة الحمض الحر في طلب هذه البراءة. وعلى

أي حال، يكون هذا المركب عبارة عن شراب ولذلك فإنه لا يكون مناسباً للاستخدام في التركيبات الصيدلانية. ومن ثمَّ، أصبحت هناك حاجة لتوفير مشتق لهذا المركب الذي يكون ذا خواص فيزيائية وكيميائية مناسبة للاستخدام في التركيبات الصيدلانية. لقد تم إجراء محاولات عديدة لإنتاج الكثير من الأملاح بأيونات – مضادة مختلفة. وعلى أية حال، كان معظمها غير مقبول لسبب واحد من الأسباب التالية. وهو أنه لا يمكن تكوين أو تشكيل أي ملح في الحالة الصلبة أو إذا تم تشكيله فإن الملح يكون غير متبلر بدرجة حرارة انتقال منخفض للزجاج.

في صيغة تركيبات العقار الدوائيِّ، فمن المهم بالنسبة لمادة العقار أن تكون في الصورة التي يمكن تداولها والتمادة معها بصورة عادية مألوفة. إنه لمن المهم مراعاة ذلك، ليس فقط من وجه نظر الحصول على عملية تصنيع عملية بصورة تجارية، ولكن أيضاً من وجهة نظر التصنيع المتعاقب للتركيبات الدوائية المشتملة على المركب الفعال.

علاوة على ذلك، ففي تصنيع تركيبات العقار، يكون من المهم توفير تركيز ثابت ويعتمد عليه وقابل لإعادة التكوين من العقار في البلازما وذلك بعد إعطاء العقار للمريض.

إن كلا من الثبات الكيميائي، وثبات حالة المادة الصلبة، وعمر التخزين والخاصة كلها بالمكونات الفعالة لمن المواد الهامة جداً أيضاً. من المفضل، أنه يجب أن تكون مادة العقار والتركيبات المحتوية عليها قادرة على أن تظل بصورة فعالة طوال فترة تخزينها لفترات زمنية طويلة يمكن تقديرها، بدون حدوث أي تغيير له قيمته فيما يتعلق بالخواص الفيزيائية الكيميائية للمكون الفعال (على سبيل المثال، فيما يتعلق بالتركيب الكيميائي، والكثافة، والاسترطابية، وقابلية الذوبان).

علاوة على ذلك، فمن المهم أيضاً أن يكون في الإمكان توفير العقار في الصورة التي تكون نقية كيميائياً بقدر الإمكان.

سيدرك الأفراد المهرة في مثل هذا الفن، وبصورة نموذجية، أنه إذا أمكن الحصول على العقار بالفعل في صورة ثابتة، كأن يكون في صورة متبلرة ثابتة، فقد يتم توفير مزايا أو فوائد معينة،

في صورة توفير سهولة في تداول، وفي تحضير التركيبات الصيدلانية المناسبة، وفي شكل قابل للذوبان بصورة يعول عليها بدرجة أكبر.

الوصف التفصيلي

يقوم الاختراع الحالي بتوفير مركب يتم اختياره من مركب واحد أو أكثر من المركبات التالية:

ملح (R١، S٢) – ٢ – هيدروكسي إندان – ١ – أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك؛ أو

ملح L- أرجينين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك؛ أو

ملح ثلاثي – بيوتيل أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك ؛ أو

ملح كولين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك ؛ أو

ملح تريس (هيدروكسي ميثيل) ميثيل أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك.

ووفقاً لسمة إضافية للاختراع، يتم توفير مركب للاختراع في صورة بللورية بصورة أساسية.

وبالرغم من أننا قد وجدنا أنه من الممكن أن يتم إنتاج مركبات الاختراع في الصور التي تكون متبلرة بنسبة أكثر من (٨٠%)، ويتضمن تعبير "التبلر بصفة أساسية"، إلاَّ أننا استنتجنا أنه قد يتم أيضاً تضمين الصور المتبلرة التي تكون بنسبة أكثر من (٢٠%)، ومن المفضل أن تكون تلك التي تكون بنسبة أكثر من (٣٠%)، ومن المفضل أكثر تلك التي تكون متبلرة

بنسبة أكثر من (٤٠%) كأن تكون على سبيل المثال أكثر بأي نسبة من نسب التبلر التالية (٥٠%)، أو (٦٠%)، أو (٧٠%)، أو (٨٠%)، أو (٩٠%)).

ووفقاً لسمة إضافية للاختراع، فإنه يتم أيضاً توفير مركب للاختراع في صورة بللورية جزئية. ويتضمن تعبير "تبلر بصورة جزئية" التبلر بنسبة (٥%) أو التبلر بنسبة تكون فيما بين (٥%)، (٢٠%).

وقد يتم تعيين النسبة المئوية للتبلر بواسطة أحد المهرة في مثل هذا الفن بواسطة استخدام حيود أشعة "X" للمسحوق (XRPD). ومن الممكن أن يتم استخدام تقنيات أو طرق فنية أخرى مثل إجراء التحليل الطيفي للرنين النووي المغناطيسي "NMR" للمادة الصلبة، أو "FT-IR"، أو بطريقة "رامان"، أو القياس بمسعر الفحص التفاضليِّ (DSC)، أو القياس بالمسعر الدقيق.

ومن الممكن أن يكون للمركبات الخاصة بالاختراع، وخصوصاً المركبات المتبلرة، ثبات أفضل بالمقارنة بالمركبات التي تم الكشف عنها في براءة (PCT) البريطانية رقم ٠٢/٠٥٧٤٣.

ويشتمل مصطلح "الثبات" حسبما تم تعريفه هنا على الثبات الكيميائي وثبات الحالة الصلبة.

وباستخدام مصطلح "الثبات الكيميائيِّ"، فإننا نعني أنه قد يمكن تخزين مركبات الاختراع في صورة معزولة، أو في صورة التركيبة التي يتم التزويد بها في صورة خليط مع مواد حاملة، أو مخففة أو مساعدة إضافية مقبولة صيدلانياً (كأن تكون على سبيل المثال، في صورة جرعة تؤخذ عن طريق الفم، مثل الأقراص، الكبسولات، الخ) وذلك في ظروف التخزين العادية، بدرجة ضئيلة من الانحلال الكيميائي.

وباستخدام مصطلح "ثبات الحالة الصلبة"، فإننا نقوم بتضمين أنه قد يكون من الممكن تخزين مركبات الاختراع في صورة مادة صلبة معزولة، أو في صورة تركيبة المادة الصلبة التي يتم التزويد بها في صورة خليط مع مواد حاملة، أو مخففة، أو مساعدة إضافية مقبولة صيدلانياً (كأن تكون على سبيل المثال في صورة جرعة تؤخذ عن طريق الفم، مثل الأقراص، والكبسولات، الخ)، وذلك في ظروف التخزين العادية وبدرجة تحوُّل ضئيلة للحالة الصلبة

ليست ذات قيمة (على سبيل المثال، التبلر، أو إعادة التبلر، أو انتقال طور المادة الصلبة، أو التميؤ، أو نزع الماء، أو تكوين الذوابات، أو تفكك الذوابات).

وتشتمل أمثلة "ظروف التخزين العادية" على درجات حرارة تتراوح فيما بين (- ٨٠°م)، (+ ٥٠°م) [ومن المفضل أن تتراوح من (صفر°م) إلى (٤٠°م)، ومن المفضل أكثر أن تكون في درجات حرارة الغرفة، كأن تتراوح من (١٥°م) إلى (٣٠°م)]، وضغوط تتراوح من (٠,١) بار إلى (٢) بار (ومن المفضل أن تكون في ضغط يكون مساوياً للضغط الجوي)، ورطوبات نسبية تتراوح من (٥%) إلى (٩٥%) [ومن المفضل أن تتراوح من (١٠ %) إلى (٦٠%)]، و/أو أن تُعرَّض لـ ٤٦٠ "لكس" من الأشعة فوق البنفسجية / الضوء المرئي، لفترات زمنية طويلة(أي لفترة زمنية أكثر من ستة شهور أو مساوية لها). وفي مثل هذه الظروف، قد توجد مركبات الاختراع في صورة متفسخة/ منحلة كيميائياً أو متحولة الحالة الصلبة بنسبة أقل من (١٥%)، ومن المفضل بنسبة أقل من (١٠%)، ومن المفضل بصفة خاصة بنسبة أقل من (٥%)، حسبما يكون ذلك مناسباً. سيدرك الشخص الممارس أن الحدود العلوية والسفلية السابق ذكرها لكل من درجة الحرارة، والضغط، والرطوبة النسبية تمثل حدوداً أقصى لظروف التخزين العادية، وأن اتحادات معينة من مثل هذه الحدود لن يتم تطبيقها أثناء التخزين العادي (على سبيل المثال، درجة الحرارة (٥٠°م)، والضغط (٠,١) بار).

إنه لمن الممكن أن يتم إجراء تبلر لأملاح مركبات التي له الصيغة العامة رقم (A) سواء كان ذلك في وجود أو عدم وجود نظام مذيب (على سبيل المثال، قد يتم إجراء التبلر من مصهور، في ظروف حرجة بدرجة فائقة، أو أن يتم تحقيق ذلك بواسطة التسامي). وعلى أية حال، فإننا نفضل أن يتم حدوث التبلر من نظام مذيب مناسب.

ووفقاً لسمة إضافية للاختراع، فإنه يتم توفير عملية لتحضير مركب متبلر للاختراع يشتمل على تبلر مركب الاختراع من نظام مذيب مناسب.

وتعتمد درجات حرارة التبلر والفترات الزمنية اللازمة لإتمام التبلر على نوع الملح المراد إجراء تبلر له، وعلى تركيز هذا الملح في المحلول، وعلى نظام المذيب الذي يتم استخدامه.

كما أنه من الممكن أن يتم أيضا استهلال عملية التبلر و/أو تنفيذها بواسطة التقنيات أو الطرق الفنية القياسية، كأن يكون ذلك على سبيل المثال باستخدام أو بدون استخدام بلورة بدء التبلر مع بلورات المركب المتبلر المناسب للاختراع.

قد تكون الصور المتبلرة المختلفة لمركبات الاختراع متميزة بالفعل بواسطة طرق حيود أشعة "X" للمسحوق (XRPD)، على سبيل المثال حسبما تم وصفه هنا فيما بعد.

لضمان أن صورة متبلرة بصفة خاصة قد تم تحضيرها في عدم وجود صور أخرى متبلرة، فمن المفضل أن يتم تنفيذ عملية التبلر بواسطة استخدام تطعيم ببذور أو من نويات و/أو بلورات بدء التبلر للصور البللورية المطلوبة في عدم وجود تام بصفة أساسية لنويات و/أو بلورات بدء التبلر لصور متبلرة أخرى، قد يتم تحضير بلورات بدء التبلر من مركب مناسب، كأن يكون ذلك على سبيل المثال بواسطة إجراء تبخير بطئ للمذيب من جزء محلول الملح المناسب.

قد يتم عزل مركبات الاختراع باستخدام التقنيات أو الطرق الفنية المعروفة معرفة جيدة لدى أولئك المهرة وذوى الخبرة في مثل هذا الفن، كأن يتم ذلك على سبيل المثال بواسطة الترويق، أو الترشيح، أو الإخضاع لقوة طاردة مركزية.

قد يتم تجفيف المركبات باستخدام تقنيات أو طرق فنية قياسية.

قد يتم إجراء تنقية إضافية لمركبات الاختراع بواسطة استخدام تقنيات معروفة جيدا لذوى الخبرة في مثل هذا الفن. على سبيل المثال، قد تتم إزالة الشوائب بواسطة إعادة التدوير من نظام مذيب مناسب. وتعتمد كل من درجات الحرارة المناسبة والفترات الزمنية المناسبة لإجراء إعادة التدوير على تركيز الملح في المحلول، وعلى نظام المذيب الذي يتم استخدامه.

وعندما يتم إجراء تبلر أو إعادة تبلر لمركبات الاختراع حسبما تم وصف ذلك هنا، فقد يكون الملح الناتج في الصورة التي تكون ذات ثبات كيميائي محسن و/أو ذات درجة ثبات محسنة للحالة الصلبة، كما تم ذكر ذلك هنا من قبل.

لمركبات الاختراع الحالي الميزة الممثلة في أنها تكون أكثر كفاءة، و/أو أقل سمية، و/أو طويلة المفعول لفترات زمنية أطول، و/أو ذات مدى واسع من الفعالية، و/أو أكثر فعالية وقوة تأثير، و/أو تنتج آثارا جانبية أقل، و/أو يتم امتصاصها بصورة أكثر سهولة، و/أو ذات شكل صيدلاني حركي يكون (على سبيل المثال، يكون متاحا بيولوجيا للتناول عن طريق الفم بدرجة عالية و/أو بتنقية أكثر انخفاضا)، أفضل من المركبات المعروفة في الفن السابق، و/أو ذات خواص فارماكولوجية (دوائية)، أو فيزيائية، أو كيميائية أخرى مفيدة أفضل من المركبات المعروفة في الفن السابق. قد يكون لمركبات الاختراع ميزة إضافية تتمثل في أنه قد يتم تناولها بصورة متكررة بدرجة أقل من عدد مرات تناول المركبات المعروفة في الفن السابق.

كما أنه قد يكون لمركبات الاختراع أيضا الميزة أو الفائدة المتمثلة في أنه قد يتم الإمداد بها في الصورة التي يمكن أن توفر سهولة في تداولها بصورة محسنة. علاوة على ذلك،، قد تكون لمركبات الاختراع الميزة أو الفائدة المتمثلة في أنه قد يتم إنتاجها في الصور التي تكون ذات ثبات كيميائي و/أو ذات درجة ثبات محسنة للحالة الصلبة (شاملا ذلك على سبيل المثال، ما يعزى إلى القابلية للاسترطاب). لذلك، قد تكون مثل هذه المركبات لهذا الاختراع ثابتة عندما يتم تخزينها على مدى فترات زمنية طويلة.

وقد يكون لمركبات الاختراع الحالي أيضا الميزة أو الفائدة المتمثلة في أنه قد يتم إجراء تبلرها في صورة حصيلة جيدة من النواتج، وبدرجة عالية من النقاء، وبسرعة، وبصورة ملائمة، وبتكلفة متدنية.

ولمركبات الاختراع الحالي نشاطا وفعالية في صورة أدوية، وبصورة خاصة المركبات التي تكون عبارة عن مواد مساعدة انتقائية عالية الفعالية للـ (PPARα). بالإضافة إلى ذلك،

تكون المركبات أيضا عبارة عن مواد مساعدة (PPARγ). ويشمل مصطلح مواد مساعدة (agonists) حسبما يتم استخدامه هنا مواد مساعدة جزئية.

إنه يجب أن يفهم أيضا أنه يمكن أن توجد مركبات متبلرة معينة من مركبات الاختراع الحالي في صورة ذوابة، كأن تكون على سبيل المثال متميأة (تم تحللها تحللا مائيا) وكذلك أيضا قد توجد في صورة غير ذوابة. كما أنه يجب أن يفهم أن الاختراع الحالي يتضمن أيضا جميع مثل هذه الصور الذوابة منها وغير الذوابة.

كما يقوم الاختراع أيضا بتوفير النماذج التالية:

ملح (R١، S٢) — ٢ - (S٢) — ٣ — (٤ — {٢ — [أمينو] — ٢ — أوكسو إيثوكسي} فينيل) — ٢ — إيثوكسي بروبانويك، الذي يتميز بنموذج حيود أشعة - X للمسحوق المتميز بواسطة قمم ذات قيم - d عند (٢٠,٠)، (١١,٠)، (٦,٥)، (٤,٤١)، (٤,٠٤)، (٣,٩٠) أنجستروم.

ملح (R١، S٢) — ٢ - (S٢) — ٣ — (٤ — {٢ — [أمينو] — ٢ — أوكسو إيثوكسي} فينيل) — ٢ — إيثوكسي بروبانويك، الذي يكون له النموذج (XRPD) بصفة أساسية حسبما تم توضيحه وكشف النقاب عنه في شكل رقم (أ).

ملح L — أرجنينين لحمض (S٢) — ٣ — (٤ — {٢ — [أمينو] — ٢ — أوكسو إيثوكسي} فينيل) — ٢ — إيثوكسي بروبانويك، الذي يكون له النموذج (XRPD) بصفة أساسية كما تم توضيحه وكشف النقاب عنه في شكل رقم (ب).

ملح ثلاثي — بيوتيل أمين لحمض (S٢) — ٢ — إيثوكسي — ٣ — (٤ — {٢ — [هكسيل (٢ — فينيل إيثيل) أمينو] — ٢ — أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك، الذي يتميز بنموذج حيود أشعة - X للمسحوق المتميز بواسطة قمم ذات قيم - d عند (١٨,٧)، (١١,٥)، (٥,٩)، (٥,٥)، (٤,٧١)، (٤,٠٨) أنجستروم.

ملح كولين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، الذي يكون له النموذج (XRPD) بصفة أساسية كما تم توضيحه وكشف النقاب عنه في شكل رقم (جـ).

ملح أدامانتيل أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

ملح N – بترايل –٢ – فينيل إيثانامينيم لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، الذي يكون له النموذج (XRPD) بصفة أساسية كما تم توضيحه وكشف النقاب عنه في شكل رقم (د).

ملح N – بترايل – ٢ – (بترايل أمينو) إيثانامينيم لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، الذي يكون له النموذج (XRPD) بصفة أساسية كما تم توضيحه وكشف النقاب عنه في شكل رقم (هـ).

طريقة التحضير :

يتم تحضير مركب الاختراع بإذابة حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك في مذيب خامل، وفي درجة حرارة تتراوح من (صفر°م) إلى (١٠٠°م)، ثم إضافة الأمين المناسب سواء في صورة نقية أو في صورة محلول في مذيب خامل، ثم فصل الملح الصلب. قد يتم فصل الملح بواسطة تبريد محلول التفاعل واختياريا بواسطة تطعيم المحلول بنويات أو بلورات دقيقة من المنتج المطلوب إنتاجه والحصول عليه و/أو بواسطة إجراء تركيز المحلول. واختياريا، قد يتم فصل المنتج بواسطة إضافة مذيب مضاد إلى محلول المنتج المذاب في مذيب خامل. قد يتم تجميع منتج المادة الصلبة حينئذ بواسطة الطرق المعروفة لدى أولئك المهرة وذوى الخبرة في

مثل هذا الفن، كان يتم ذلك على سبيل المثال بواسطة الترشيح أو المعالجة بالتعرض لقوة طاردة مركزية.

وفي سمة أخرى، يقوم الاختراع الحالي بتوفير مركب يمكن الحصول عليه بواسطة تفاعل حمض (S٢) — ٢ — إيثوكسى — ٣ — (٤ — {٢ — [هكسيل (٢ — فينيل إيثيل) أمينو] — ٢ — أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك مع ثلاثي — بيوتيل أمين في مذيب خامل، وبصفة خاصة أسيتون، ثم يتم فصل المنتج. وبصفة خاصة، يتم استخدام مكافئ من ثلاثي — بيوتيل أمين.

وفي سمة أخرى، يقوم الاختراع الحالي بتوفير مركب يمكن الحصول عليه بواسطة تفاعل حمض (S٢) — ٢ — إيثوكسى — ٣ — (٤ — {٢ — [هكسيل (٢ — فينيل إيثيل) أمينو] — ٢ — أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك مع (R١، S٢) - ٢ — هيدروكسى إندان — ١ — أمين في مذيب خامل، وبصفة خاصة أسيتون، ثم يتم فصل المنتج. وبصفة خاصة، يتم استخدام مكافئ من (R١، S٢) — ٢ — هيدروكسى إندان — ١ — أمين.

وفي سمة أخرى، يقوم الاختراع الحالي بتوفير مركب يمكن الحصول عليه بواسطة تفاعل حمض (S٢) — ٢ — إيثوكسى — ٣ — (٤ — {٢ — [هكسيل (٢ — فينيل إيثيل) أمينو] — ٢ — أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك مع (R١، S٢) - ٢ — هيدروكسى إندان — ١ — أمين في مذيب خامل، وبصفة خاصة أسيتات إيثيل أو أسيتات أيزوبروبيل، ثم يتم فصل المنتج. وبصفة خاصة، يتم استخدام مكافئ من (R١، S٢) — ٢ — هيدروكسى إندان — ١ — أمين.

وفي سمة أخرى، يقوم الاختراع الحالي بتوفير مركب يمكن الحصول عليه بواسطة تفاعل حمض (S٢) — ٢ — إيثوكسى — ٣ — (٤ — {٢ — [هكسيل (٢ — فينيل إيثيل) أمينو] — ٢ — أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك مع L- أرجينين في مذيب خامل، وبصفة خاصة إيثانول أو بروبان — ٢ — أول، ثم يتم فصل المنتج. وبصفة خاصة، يتم استخدام مكافئ من L- أرجينين.

وفي سمة أخرى، يقوم الاختراع الحالي بتوفير مركب يمكن الحصول عليه بواسطة تفاعل حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك مع كولين في مذيب خامل، ثم يتم فصل المنتج. وبصفة خاصة، يتم استخدام مكافئ من كولين.

وفي سمة أخرى، يقوم الاختراع الحالي بتوفير مركب يمكن الحصول عليه بواسطة تفاعل حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك مع تريس (هيدروكسى ميثيل) ميثيل أمين، ثم يتم فصل المنتج. وبصفة خاصة، يتم استخدام مكافئ من تريس (هيدروكسى ميثيل) ميثيل أمين.

يشير التعبير بمصطلح "مذيب خامل" (inert solvent) إلى المذيب الذي لا يتفاعل مع مواد بدء التفاعل، أو الكواشف، أو المركبات الوسيطة (المركبات التي تنتج في مراحل أو خطوات متوسطة أثناء سير العمليات)، أو النواتج النهائية، وذلك بالأسلوب الذي يؤثر بصورة عكسية على حصيلة ناتج المنتج المطلوب إنتاجه والمرغوب في الحصول عليه.

المستحضرات الصيدلانية (الدوائية):

يتم تناول مركبات الاختراع بصورة عادية عن طريق الفم، أو من غير طريق المرئ أو الأمعاء (من غير طريق القناة الهضمية)، أو بالحقن في الوريد، أو بالحقن في العضل، أو بالحقن تحت الجلد،أو بأية طريقة أخرى للحقن، و/أو عن طريق الشدقين، و/أو المستقيم، و/أو المهبل، و/أو الجلد، و/أو عن طريق الأنف، و/أو عن طريق الاستنشاق، وذلك في صورة مستحضرات صيدلانية تكون في صورة جرعة مقبولة صيدلانيا. ووفقا لحالة الاضطراب القائمة والحالة المرضية للمريض المراد علاجه، وطريقة مسار التناول، فقد يتم تناول التركيبات في صورة جرعات متغيرة.

تكون الجرعات اليومية المناسبة من مركبات الاختراع المستخدمة في علاج مداواة الكائنات البشرية في حدود مدى يتراوح من حوالي (٠,٠٠٠١) إلى حوالي (١٠٠) ملليجرام/ كجم

من وزن الجسم، ومن المفضل أن تكون في حدود مدى يتراوح مـــن (٠,٠٠١) إلى (١٠) ملليجرام/كجم من وزن الجسم.

تكون التركيبات التي تؤخذ عن طريق الفم بصورة مفضلة بصفة خاصة عبارة عن أقـراص أو كبسولات والتي قد يتم تركيبها بواسطة الطرق المعروفة لدى أولئك المهرة وذوى الخـبرة في مثل هذا الفن لتوفير جرعات من المركب الفعال تكون في حدود مدى يتراوح مـــن (٠.٥) ملليجرام إلى (٥٠٠) ملليجرام، كأن يكون ذلك على سبيل المثـــال (١) ملليجـــرام، (٣) ملليجرام، (٥) ملليجرام، (١٠) ملليجـــرام، (٢٥) ملليجـــرام، (٥٠) ملليجـــرام، (١٠٠) ملليجرام، (٢٥٠) ملليجرام.

ووفقا لسمة إضافية أخرى للاختراع، فإنه لذلك يتم توفير تركيبة صيدلانية تكون شـــاملة لمركب الاختراع في صورة خليط بمواد إضافة مساعدة، و/أو مواد مخففة، و/أو مواد حاملـة وتكون جميعها مقبولة صيدلانيا.

الخواص الفارماكولوجية (الدوائية):

تكون مركبات الاختراع مفيدة في الوقاية من و/أو في علاج الحالات الإكلينيكية المرتبطـــة بحساسية مخفضة متأصلة أو مستحثة تجاه الـــ "إنسولين" (مقاومـــة للإنســـولين) والمرتبطـــة بالاضطرابات الأيضية (المعروفة أيضا على أنها متلازمة أيضية) ستشـــتمل هـــذه الحـــالات الإكلينيكية على سبيل المثال لا على سبيل الحصر، وذلك على الســـمنة العامـــة، والســـمنة البطنية، وارتفاع ضغط الدم الشرياني، وفرط تكون الإنسولين في الدم، فرط تكون السكر في الدم، داء البول السكري من النوع "٢"، وإختلال نسبة تكون الدهـــون في الـــدم، وهـــى الحالات التي تظهر بصورة متميزة مع مقاومة الإنسولين. ويعرف أيضا اختلال نسبة تكـــون الدهون في الدم هذا على أنه شكل البروتين الدهني المسبب للتعصدية "للتصلب العصيـــدي"، ويتميز بنسبة عالية بصورة معتدلة من أحماض دهنية غير مؤسترة، ونسبة عالية من حبيبـــات غنية بالـــ "تراى جليسيريد" ذات كثافة بروتين دهني منخفضة جدا (VLDL)، ومســـتويات عالية من (ApoB)، ومستويات منخفضة من البروتين الدهني العالي الكثافة (HDL) المصحوبة

بمستويات حبيبات (apo AI) منخفضة ومستويات (ApoB) مرتفعة، وفي وجود حبيبات بروتينات دهنية منخفضة الكثافة (LDL)، نمط ظاهري من النوع (B).

من المتوقع، أن تكون مركبات الاختراع الحالي مفيدة في علاج المرضى الذين يعانون من فرط تكون البروتينات الدهنية في الدم المتحدة أو المخلوطة أو الذين يعانون من حالات مرضية بدرجات عديدة مختلفة من فرط تكون مركبات الـ "تراى جليسيريدات" ومن اختلال نسبة تكون الدهون في الدم بعد الأكل سواء كان ذلك بظهور أو عدم ظهور مظاهر أخرى للمتلازمة الأيضية.

ومن المتوقع، أن يؤدي العلاج الذي يتم إجراؤه بالمركبات الحالية إلى تخفيض الحالات المرضية لحالات أمراض الأوعية القلبية وللحالات التي تؤدي إلى حدوث الوفاة والمرتبطة بالتصلب العصيدي وذلك نظرا لأن هذه المركبات تكون مضادة لحدوث الاختلال في نسبة تكون الدهون في الدم، وكذلك أيضا نظرا لأنها ذات خواص مضادة للالتهابات. وتشتمل الحالات المرضية المتعلقة بأمراض الأوعية القلبية وذلك على الاعتلالات الوعائية الدقيقة لمختلف الأعضاء الداخلية العديدة المسببة لاحتشاء (تنكرز) عضلة القلب، فشل القلب الاحتقاني، الأمراض المخية الوعائية، والقصور الشرياني المحيطي للأطراف البعيدة الأكثر انخفاضا. ونظرا لتأثيره الحساس تجاه الإنسولين، فمن المتوقع أن يقوم المركب أيضا بمنع أو تأخير تطور حالة داء البول السكري النوع "٢" وذلك من المتلازمة الأيضية ودواء البول السكري لحالات الحمل. ومن ثم، فمن المتوقع أن يتم تأخير تطور المضاعفات الطويلة المدى المرتبطة بفرط تكون السكر في الدم في حالات داء البول السكري مثل الاعتلالات الوعائية الدقيقة المسببة للمرض الكلوي، وإتلاف الشبكية والمرض الوعائي المحيطي للأطراف الأكثر انخفاضا. علاوة على ذلك، قد يكون المركب مفيدا في علاج الحالات العديدة خارج جهاز الأوعية القلبية سواء كانت مرتبطة أو غير مرتبطة بمقاومة الإنسولين، مثل المتلازمة المبيضية العديدة الحويصلات، والسمنة، والسرطان، وحالات أمراض الإلتهابات شاملة اضطرابات ضمور الأعصاب مثل الاختلال البسيط في الإدراك والوعي، ومرض الزهايمر، ومرض باركينسون، والشلل المتعدد.

ومن المتوقع، أن تكون مركبات الاختراع الحالي مفيدة في السيطرة على مستويات الجلوكوز في المرضى الذين يعانون من مرض داء البول السكري من النوع "٢".

يوفر الاختراع الحالي طريقة للعلاج أو للوقاية من اختلال نسبة تكون الدهون في الدم، و/أو متلازمة مقاومة الإنسولين، و/أو الاضطرابات الأيضية (حسبما تم تعريف ذلك من قبل) وتكون مشتملة على أن يتم تناول مركب الاختراع الحالي وإعطائه إلى الكائن الثديي (وبصفة خاصة الإنسان) الذي يكون في حاجة إليه.

ويقوم الاختراع الحالي بتوفير طريقة للعلاج أو للوقاية من داء البول السكري من النوع "٢" تكون مشتملة على تنول كمية فعالة من مركب الاختراع الحالي وإعطائه إلى الكائن الثديي (وبصفة خاصة الإنسان) الذي يكون في حاجة إليه.

وفي سمة إضافية أخرى، يقوم الاختراع الحالي بتوفير استخدام لمركب الاختراع الحالي في صورة دواء.

وفي سمة إضافية أخرى، يقوم الاختراع الحالي بتوفير استخدام لمركب الاختراع الحالي في تصنيع دواء لعلاج مقاومة الإنسولين و/أو الاضطرابات الأيضية.

العلاج المشترك:

يمكن أن يتم إجراء إتحاد لمركبات الاختراع مع مادة علاجي آخر يكون مفيدا في علاج الاضطرابات المرتبطة بتطور ونمو وتقدم حالة التصلب العصيدي مثل إرتفاع ضغط الدم، وفرط تكون البروتينات الدهنية في الدم، واختلال نسبة تكون الدهون في الدم، وداء البول السكري، والسمنة. قد يتم عمل إتحاد لمركب الاختراع مع مادة علاجي آخر يقوم بتخفيض نسبة الـ (LDL) إلى الـ (HDL) أو مع مادة يؤدي إلى إجراء تخفيض في مستويات تدوير LDL – الكوليسترول. في المرضى الذين يعانون من داء البول السكري، قد يتم أيضا إجراء اتحاد لمركب الاختراع الحالي مع مواد علاجية تستخدم لعلاج المضاعفات المتعلقة بالاعتلالات الوعائية الدقيقة.

قد يتم استخدام مركب الاختراع جنبا إلى جنب مع إجراءات مداواة أخرى لعلاج المتلازمة الأيضية أو داى البول السكري من النوع "٢" ومضاعفاتها، وهذه تشتمل على عقاقير بـــاى جيوانيد "biguanide"، على سبيل المثال، ميفورمين، فينفورمـــين، بيوفورمـــين، إنســـولين (مماثلات الإنسولين التخليقية، أميلين)، ومضادات فرط تكون السكر في الدم (وهذه تنقســم إلى منظمات الجلوكوز بعد الأكل ومثبطات إنزيم ألفا – جلوكوسيداز). ومن أمثلة مثبطـات إنزيم ألفا – جلوكوسيداز كل من أكاربوس، أو فوجليبوس، أو ميجليتـــول. ومـــن أمثلـــة منظمات الجلوكوز بعد الأكل كل من ريباجلينيد أو ناتجلينيد.

وفي سمة أخرى من سمات الاختراع، قد يتم تناول مركب الاختراع مصحوبا بمواد تعديـــل (PPAR) أخرى. تشتمل مواد تعديل (PPAR) على سبيل المثال لا على سبيل الحصر، وذلك على مادة مساعد ألفا (PPAR) و/أو مادة مساعد جاما (PPAR) و/أو مادة مســـاعد دلتـــا (PPAR)، أو أملاح، أو ذوابات، أو ذوابات لمثل هذه الأملاح أو للعقاقير الأولية لمثل هـــذه المركبات والمقبولة كلها صيدلانيا. لقد عرفت المواد المساعدة المناسبة لكل من ألفـــا (PPAR) و/أو المواد المساعدة جاما (PPAR)، وكذلك أيضا أملاح، وذوابات أو ذوابات مثل هـــذه الأملاح أو العقاقير الأولية لها والمقبولة كلها صيدلانيا وذلك معرفة جيدة في مثل هذا الفـــن. تتضمن هذه المواد المركبات التي تم وصفها في طلبـــات الـــبراءات الدوليـــة أرقـــام (WO 01/12187)، (WO 01/12612)، (WO 99/62870)، (WO 99/62872)، (WO 99/62871)، (WO 98/57941)، (WO 01/40170)، وفي الدوريـــة (J. Med. Chem., 1996, 36, 665)، وبعنوان "Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), (623-634)" (وبصفـــة خاصـــة المركبات التي تم وصفها في طلبات البراءات الموجودة على ص (٦٣٤))، وفي الدوريـــة (J. Med Chem, 2000, 43, 527)، والتي تم دمجها كلها هنا بالإشارة إليها والاستعانة بها. وبصفـــة خاصة، يشير المادة المساعد ألفا PPAR و/أو جاما PPAR إلى (BMS 298585)، كلوفيـــبرات، فينوفيـــبرات، بتزافيـــبرات، جيمفيـــبروزيل، ســـيبروفيبرات، GW9578، بيوجليتـــازون، روســـيجليتازون، ريفوجليتـــازون، بالاجليتـــازون، KRP-297، JTT-501، SB 213068، GW7845، GW0207، L-796449، L-165041، GW 2433. وبصفة خاصة، يشـــير المـــادة المساعد ألفا (PPAR) و/أو جاما (PPAR) إلى حمض (S) – ٢ – إيثوكســـى – ٣ – [٤ –

(٢ – {٤ – ميثان سلفونيلوكسى – فينيل} إيثوكسى) فينيل] بروبانويك وأملاحه المقبولة صيدلانيا.

بالإضافة إلى ذلك، قد يتم استخدام مركب الاختراع بالاقتران مع سلفونيل يوريا، على سبيل المثال جليمبيراید، جليمبينكلاميد (جلايبوراید)، جليكلازايد، جليبيزايد، جليكيودون، كلورو بروباميد، تولبيوتاميد، أسيتوهكساميد، جليكوبيراميد، كاربيوتاميد، جليبونيورايد، جليسروكسبيد، جليبيوزول، جلاى هكساميد، جلاى ميدين، جلاى بينباميد، فينبيوتاميد، تولسيلاميد، تولازاميد. ومن المفضل أن يكون الـ "سلفونيل يوريا" عبارة عن جليمبيراید، أو جليمبينكلاميد (جلايبوراید). وفي المفضل أكثر أن يكون الـ "سلفونيل يوريا" عبارة عن جليبمبيراید. ويشتمل الاختراع الحالي على تناول مركب الاختراع الحالي بالاقتران مع مادة علاجي واحد موجود، أو اثنتين، أو أكثر من المواد العلاجية الموصوفة في هذا القسم العلاجي المشترك. وستكون الجرعات العلاجية الأخرى الموجودة لعلاج داء البول السكري من النوع "٢" والمضاعفات المصاحبة له معروفة لدى المتخصصين في مثل هذا الفن وتم التصديق على استخدامها بواسطة أجسام منظمة على سبيل المثال الـ "FDA" وقد توجد في الـ "Orange Book" الذي تم نشره بمعرفة الـ "FDA". وبطريقة بديلة، قد يتم استخدام جرعات أصغر نتيجة للفوائد التي تشتق من جراء الاتحاد "مع مواد أخرى". كما يشتمل الاختراع الحالي أيضا على مركب الاختراع الحالي في حالة اتحاد مع مادة مخفض للكوليسترول. تشتمل المواد المخفضة للكوليسترول المشار إليها هنا في هذا الطلب على سبيل المثال وليس على سبيل الحصر وذلك على مثبطات الإنزيم المشترك ردكتاز "HMG-CoA" (٣ – هيدروكسى – ٣ – ميثيل جليوتارايل للانزيم المشترك A ردكتاز). وبصورة مناسبة يكون مثبط إنزيم الـ "ردكتاز" (HMG-CoA) المشترك عبارة عن استاتين يتم اختياره من المجموعة المكونة من أتورفاستاتين، بيرفاستانين، سيري فاستاتين، دال فاستاتين، فليوفاستاتين، إيتافاستاتين، لوفاستاتين، ميفاستايتن، نيكوستاتين، نيفاستاتين، برافاستاتين، سيمفاستاتين، أو أملاحها المقبولة صيدلانيا وبصفة خاصة أملاح الصوديوم أو الكالسيوم، أو ذواب من ذواباتها، أو ذواب من ذوابات أملاحها المقبولة صيدلانيا، أو عقار أولي من عقاقيرها الأولية المقبولة صيدلانيا. ويكون الـ "إستاتين" المفضل بصفة خاصة عبارة

عن أتورفاستاتين، أو ملح من أملاحه المقبولة صيدلانيا، أو ذواب من ذواباته، أو ذواب من ذوابات أملاحه المقبولة صيدلانيا، أو عقار أولي من عقاقيره الأولية المقبولة صيدلانيا. وبصفة خاصة أكثر تحديدا، يكون الـ "إستاتين" الأكثر تفضيلا عبارة عن ملح "أتورفاستاتين" كالسيوم أو الملح الكالسيومي للـ "أتورفاستاتين". وعلى أية حال، فإن ملح الـ "إستاتين" المفضل بصفة خاصة يكون عبارة عن مركب بالاسم الكيميائي التالية: حمض (E) – ٧ – [٤ – (٤ – فلورو فينيل) – ٦ – أيزوبروبيل – ٢ – [ميثيل (ميثيل سلفونيل) – أمينو] – بيريميدين – ٥ – يل] (R٣، S٥) – ٣، ٥ – داى هيدروكسى هبت – ٦ – إينويك [كما يعرف أيضا بحمض (E) – ٧ – [٤ – (٤ – فلورو فينيل) – ٦ – أيزوبروبيل – ٢ – [N – ميثيل – N – (ميثيل سلفونيل) – أمينو] بيريميدين – ٥ – يـل] (R٣، S٥) – ٣، ٥ – داى هيدروكسى هبت – ٦ – إينويك] أو ملح من أملاحه المقبولة صيدلانيا، أو ذواب من ذواباته، أو ذواب من ذوابات مثل هذا الملح والمقبولة كلها صيدلانيا. لقد تم كشف النقاب عن مركب حمض (E) – ٧ – [٤ – (٤ – فلورو فينيـل) – ٦ – أيزوبروبيـل – ٢ – [ميثيل (ميثيل سلفونيل) – أمينو] – بيريميدين – ٥ – يـل] (R٣، S٥) – ٣، ٥ – داى هيدروكسى هبت – ٦ – إينويك وعن أملاحه الكالسيومية والصوديومية وذلك في طلب البراءة الأوروبية رقم (EP-A-0521471)، وفي [Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), (437-444)]. وهذا الـ "إستاتين" الأخير معروف الآن جيدا تحت مسمى إسمه العام الشامل روسيوفاستاتين.

في طلب البراءة الحالي، فإن مصطلح "مادة مخفض للـ"كوليسترول" (cholesterol-lowering agent) يشتمل أيضا على المعدلات الكيميائية لمثبطات الإنزيم المشترك (HMG-CoA)، مثل الاسترات، العقاقير الأولية والأيضات "النواتج الأيضية"، سواء كانت فعالة أو غير فعالة.

كما يشتمل الاختراع الحالي أيضا على مركب للاختراع الحالي يكون متحدا مع مادة يقوم بحجز أو فصل حمض المرارة، على سبيل المثال كوليستيبول، أو كوليستيرأمين، أو كوليستاجل.

كما يشتمل الاختراع الحالي أيضا على مركب للاختراع الحالي يكون متحدا مع مثبط لنظام نقل حمض المرارة اللفائفي (مثبط "IBAT").

لقد تم وصف المركبات المناسبة التي تختص بالفعالية التثبيطية للمثبط (IBAT)، أنظر على سبيل المثال، المركبات التي تم وصفها في البراءات الدولية والألمانية والبراءات الأوروبية أرقام

WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/62810, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533, WO 02/32428, WO 02/50051, EP 864 582, EP489423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595 and EP624596

وقد تم دمج محتويات طلبات هذه البراءات هنا بالإشارة إليها والاستعانة بها.

وتكون الفئات الخاصةبمثبطات (IBAT) المناسبة للاستخدام في الاختراع الحالي عبارة عن مركبات الـ "بنزوثيبين" (benzothiepines)، والمركبات التي تم وصفها في عناصر الحماية، وبصفة خاصة في عنصر الحماية رقم (١)، والتي ورد ذكرها في طلبات البراءات الدولية أرقام (WO 00/01687)، (WO 96/08484)، (WO 97/33882)، والتي تم دمجها هنا بالإشارة إليها والاستعانة بها. ومن فئات مثبطات الـ (IBAT) الأخرى المناسبة تكون مركبات كل من ١، ٢ – بنزوثيازبين، ١، ٤ – بنزوثيازبين، ١، ٥ – بنزوثيازبين. وهناك فئة مناسبة إضافية أخرى لمثبطات (IBAT) عبارة عن مركبات ١، ٢، ٥ – بنزوثيادايازبين.

ومن أحد المركبات المناسبة بصفة خاصة التي تختص بالفعالية التثبيطية للمثبط (IBAT) يكون عبارة عن حمض (R٣، R٥) – ٣ – بيوتيل – ٣ – إيثيل – ١، ١ – داى أوكسيدو – ٥ – فينيل – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٤ – بنزوثيازبين – ٨ – يل – β – D – جليكوبيرانوسيديورونيك [البراءة الأوروبية رقم (EP 864582)]. وتشتمل مثبطات الـ (IBAT) المناسبة الأخرى على أحد المركبات التالية:

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N– {(R) – ١َ- فينيل – ١َ- [N َ – (كربوكسى ميثيل) كربامويل] ميثيل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N– {(R) – α – [N َ – (كربوكسى ميثيل) كربامويل] – ٤ – هيدروكسى بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N– {(R) – ١َ- فينيل – ١َ- [N َ – (٢ – سلفو إيثيل) كربامويل] – ٤ – هيدروكسى بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N– {(R) – α – [N َ – (٢ – سلفو إيثيل) كربامويل] – ٤ – هيدروكسى بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – بيوتيل - ٣ – إيثيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – ١َ- فينيل – ١َ- [N َ – (٢ – سلفو إيثيل) كربامويل] ميثيل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N– {(R) – α – [N َ – (٢ – سلفو إيثيل) كربامويل] – ٤ – هيدروكسى بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – بيوتيل - ٣ – إيثيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α – [N َ – (٢ – سلفو إيثيل) كربامويل] – ٤ – هيدروكسى بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – بيوتيل - ٣ – إيثيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α – [N َ – (٢ – كربوكسى إيثيل) كربامويل] بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيـو – ٨ – (N – {(R) – α – [N´ – (٢ – كربوكسى إيثيل) كربامويل] – ٤ – هيدروكسى بـترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣ – بيوتيل – ٣ – إيثيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α – [N´ – (٥ – كربوكسى بنتيل) كربـامويل] بـترايل} كاربـامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيـل ثيـو – ٨ – (N– {(R) – α – [N´ – (٢ – كربوكسى إيثيل) كربـامويل] بـترايل} كاربـامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيـل ثيـو – ٨ – (N– {α – [N´ – (٢ – سلفو إيثيل) كربامويل] – ٢ – فلورو بـترايل} كاربـامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣ – بيوتيل – ٣ – إيثيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α – [N´ – (R) – (٢ – هيدروكسـى – ١ – كربوكسـى إيثيـل) كربامويل] بترايل} كاربـامويل ميثوكسـى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تـتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيـل ثيـو – ٨ – (N– {(R) – α – [N´ – (R) – ٢ – هيدروكسى – ١- كربوكسى إيثيل) كربـلمويل] بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيـل ثيـو – ٨ – {N – [(R) – α – (N´ – {(R) – ١ – [N" – (R) – (٢ – هيدروكسـى – ١ – كربوكسى إيثيل) كربامويل] بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تـتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣ – بيوتيل - ٣ – إيثيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {α - [N´ – (كربوكسى ميثيل) كربامويل] بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣ – بيوتيل - ٣ – إيثيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {α - [N´ – (إيثوكسى) (ميثيل) فوسفورايل ميثيل) كربامويل] بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣ – بيوتيل - ٣ – إيثيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α - (N´ – {٢ – [(هيدروكسى) (ميثيل) فوسفورايل] إيثيل} كربامويل) بترايل] كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N– {(R) – α - [N´ – (٢ – ميثيل ثيو – ١ - كربوكسى إيثيل) كربامويل] بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – {N – [(R) – α - (N´ – {٢ – [(ميثيل) (إيثيل) فوسفورايل] إيثيل} كربامويل] – ٤ – هيدروكسى بترايل] كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – {N – [(R) – α - (N´ – {٢ – [(ميثيل) (هيدروكسى) فوسفورايل] إيثيل} كربامويل) – ٤ – هيدروكسى بترايل] كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٥ – بتروثيازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α - [(R) - (N´ – (٢ – ميثيل سلفينيل – ١ – كربوكسى إيثيل)

كربامويل] بترايل] كاربـــامويل ميثوكســـى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تـــتراهيدرو — ١، ٥ — بتروثيازبين؛

١، ١ — داى أوكسو — ٣، ٣ — داى بيوتيل — ٥ — فينيل — ٧ — ميثيـــل ثيـــو — ٨ — [N — {(R) — α - [N — (٢ — سلفو إيثيل) كربامويل] — ٤ — هيدروكسى بـــترايل} كاربامويل ميثوكسى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تتراهيدرو — ١، ٥ — بتروثيازبين؛

١، ١ — داى أوكسو — ٣، ٣ — داى بيوتيل — ٥ — فينيل — ٧ — ميثيـــل ثيـــو — ٨ — (N — {(R) — α - [N — ((R)) — ١ — كربوكسى — ٢ — ميثيل ثيوإيثيل) كربـلمويل] — ٤ — هيدروكسى بترايل} كاربامويل ميثوكسى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تـــتراهيدرو — ١، ٢، ٥ — بتروثيادايازبين؛

١، ١ — داى أوكسو — ٣، ٣ — داى بيوتيل — ٥ — فينيل — ٧ — ميثيـــل ثيـــو — ٨ — (N — {(R) — α - [N — ((S)) — ١ — كربوكسى — ٢ — (R) — هيدروكسى بروبيل) كربامويل] — ٤ — هيدروكسى بـــترايل} كاربـــامويل ميثوكســـى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تتراهيدرو — ١، ٢، ٥ — بتروثيادايازبين؛

١، ١ — داى أوكسو — ٣، ٣ — داى بيوتيل — ٥ — فينيل — ٧ — ميثيـــل ثيـــو — ٨ — (N — {(R) — α - [N — ((S)) — ١ — كربوكسى — ٢ — ميثيل بروبيل) كربـلمويل] — ٤ — هيدروكسى بترايل} كاربامويل ميثوكسى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تـــتراهيدرو — ١، ٢، ٥ — بتروثيادايازبين؛

١، ١ — داى أوكسو — ٣، ٣ — داى بيوتيل — ٥ — فينيل — ٧ — ميثيـــل ثيـــو — ٨ — (N — {(R) — α - [N — ((S)) — كربوكسى بيوتيل) كربامويل] — ٤ — هيدروكســـى بـــترايل} كاربـــامويل ميثوكســـــى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تـــــتراهيدرو — ١، ٢، ٥ — بتروثيادايازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α – [N – ((S) – ١ – كربوكسى بروبيل)كربامويل] بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٢، ٥ – بتروثيادايازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α – [N – ((S) – ١ – كربوكسى إيثيل) كربامويل] بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٢، ٥ – بتروثيادايازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α – [N – ((S) – ١ – كربوكسى – ٢ – (R) – هيدروكسى بروبيل) كربامويل] بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٢، ٥ – بتروثيادايازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α – [N – (٢ – سلفو إيثيل) كربامويل] – ٤ – هيدروكسى بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٢، ٥ – بتروثيادايازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α – [N – ((S) – ١ – كربوكسى إيثيل) كربامويل] – ٤ – هيدروكسى بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٢، ٥ – بتروثيادايازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α – [N – ((R) – ١ – كربوكسى – ٢ – ميثيل ثيو إيثيل) كربامويل] بترايل} كاربامويل ميثوكسى) – ٢، ٣، ٤، ٥ – تتراهيدرو – ١، ٢، ٥ – بتروثيادايازبين؛

١، ١ – داى أوكسو – ٣، ٣ – داى بيوتيل – ٥ – فينيل – ٧ – ميثيل ثيو – ٨ – (N – {(R) – α – [N – ((S) – ٢ – هيدروكسى – ١ – كربوكسى إيثيل)

كربامويل] بروبيل} كاربامويل] بـــترايل} كربـــامويل ميثوكســـى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تتراهيدرو — ١، ٢، ٥ — بتروثيادايازبين؛

١، ١ — داى أوكسو — ٣، ٣ — داى بيوتيل — ٥ — فينيل — ٧ — ميثيـــل ثيـــو — ٨ — (N — {(R) — α - [N — ((S)) — ١ — كربوكسى - ٢ — ميثيل بروبيل) كربـــامويل] بـــترايل} كاربـــامويل ميثوكســـــى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تـــــتراهيدرو — ١، ٢، ٥ — بتروثيادايازبين؛

١، ١ — داى أوكسو — ٣، ٣ — داى بيوتيل — ٥ — فينيل — ٧ — ميثيـــل ثيـــو — ٨ — (N — {(R) — α - [N — ((S)) — ١ — كربوكســـى بروبيـــل) كربـــــامويل] — ٤ — هيدروكسى بترايل} كاربامويل ميثوكسى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تـــتراهيدرو — ١، ٢، ٥ — بتروثيادايازبين؛

١، ١ — داى أوكسو — ٣، ٣ — داى بيوتيل — ٥ — فينيل — ٧ — ميثيـــل ثيـــو — ٨ — [N — {(R/S) — α - {N — [١ - (R) — ٢ — (S) — ١ — هيدروكســـى — ١ — (٣، ٤ — داى هيدروكسى فينيل) بروب — ٢ — يل] كربامويل} — ٤ — هيدروكسى بترايل) كاربامويل ميثوكسى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تتراهيدرو — ١، ٢، ٥ — بتروثيادايازبين؛

١، ١ — داى أوكسو — ٣، ٣ — داى بيوتيل — ٥ — فينيل — ٧ — ميثيـــل ثيـــو — ٨ — (N — {(R) — α - [N — (٢ - (S) — ٣ — (R) — ٤— (R) — ٥ — (R) —٢، ٣، ٤، ٥، ٦ — بنتاهيدروكسى هكسيل) كربامويل] — ٤ — هيدروكسى بترايل} كاربـــامويل ميثوكسى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تتراهيدرو — ١، ٢، ٥ — بتروثيادايازبين؛

١، ١ — داى أوكسو — ٣، ٣ — داى بيوتيل — ٥ — فينيل — ٧ — ميثيـــل ثيـــو — ٨ — (N — {(R) — α - [N — (٢ - (S) — ٣ — (R) — ٤ — (R) — ٥ — (R) — ٢، ٣، ٤، ٥، ٦ — بنتاهيدروكسى هكسيل) كربامويل] بترايل} كاربامويل ميثوكســـى) — ٢، ٣، ٤، ٥ — تتراهيدرو — ١، ٢، ٥ — بتروثيادايازبين؛

أو تشتمل هذه المثبطات على ملح من أملاح هذه المركبات المقبولة صيدلانياً، أو على ذوابة من ذواباتها، أو ذوابة من ذوابات مثل هذه الأملاح أو عقار أولي من العقاقير الأولية لهذه المركبات والتي تكون جميعها مقبولة صيدلانياً.

ووفقاً لسمة إضافية أخرى من سمات الاختراع، يتم توفير علاج مشترك يشتمل على تناول كمية فعالة من مركب الاختراع واختيارياً مع مادة مخففة مقبولة صيدلانياً أو مادة حاملة مقبولة صيدلانياً، وفي نفس الوقت، أو بصورة متعاقبة أو منفصلة على حدة يتم تناول المواد التالية التي يتم اختيارها من:

مثبط "CETP" (بروتين تحوُّل إستر كوليستيرل)، على سبيل المثال تلك المثبطات التي تمت الإشارة إليها ووصفها في طلب البراءة الدولية رقم (WO 00/38725) صفحة (٧) سطر (٢٢)، صفحة (١٠) سطر (١٧)، والتي تم دمجها هنا بالإشارة إليها والاستعانة بها؛

مادة مضاد لامتصاص الـ "كوليسترول" على سبيل المثال مركبات الـ "أزيتيدينون" مثل (SCH58235) وتلك التي تم وصفها في البراءة الأمريكية رقم (US 5, 767, 115)، والتي تم دمجها هنا بالإشارة إليها والاستعانة بها،

مثبط "MTP" (بروتين التحول الميكروسومي) على سبيل المثال تلك المثبطات التي تم وصفها في الدورية [Science, 282, (751-754), (1998)]، والتي تم دمجها هنا بالإشارة إليها والاستعانة بها؛

مشتق حمض نيكوتيني، شاملاً ذلك إنطلاق المادة الفعالة ببطء مع منتجات اتحاد مشتركة، على سبيل المثال، حمض نيكوتيني (نياسين)، أسيبيموكس، نيكريتول؛

مركب إستيرول الشحوم النباتية مثل مركبات "إستانول"؛

بروبيوكول؛

حمض دهني ٣ – أوميجا، على سبيل المثال الذي يحمل العلامة التجارية Omacor™؛

مركب مضاد للسمنة، على سبيل المثال "أورليستات" (كما ورد في البراءة الأوروبية "EP 129, 748")، "سيبيوترامين" (كما ورد في براءة المملكة المتحدة رقم "GB 2, 184, 122"، والبراءة الأمريكية رقم "US 4, 929, 629")؛

٥ مركب مضاد لإرتفاع ضغط الدم على سبيل المثال مثبط الإنزيم الذي يقوم بتحويل أنجيوتنسين (ACE)، المادة المضاد لمستقبل أنجيوتنسين "II"، مادة ساد أندرينيرجيِّ، ومادة ساد "ألفا أندرينيرجي"، ومادة ساد "بيتا أندرينيرجيِّ"، على سبيل المثال ميتوبرولول، خليط من مادةى السد "ألفا/ بيتا" أندرينيرجيِّ، مادة إستثارة أندرينيرجي، مادة ساد لقناة الكالسيوم، مادة ساد "AT-1"، ومدر للملح في البول، أو مدر للبول، أو موسع للأوعية وممدد لها؛

١٠ مادة مضاد (CB1) أو مادة معاكس، على سبيل المثال، ما تم وصفه في طلب البراءة الدولية رقم (WO 01/70700)، وفي البراءة الأوروبية رقم (EP 65635)؛

أسبيرين؛

مادة مضاد للهرمون الذي يقوم بتركيز الميلانين "الصبغ الأسود" (MCH)؛

مثبط (PDK)؛

١٥ معدلات المستقبلات النووية، على سبيل المثال، LXR، FXR، RXR، ألفا ROR؛

أو ملح من أملاحها المقبولة صيدلانياً، أو ذوابة من ذواباته، أو ذوابة من ذوابات مثل هذه الأملاح، أو عقار من عقاقيره الأولية، والمقبولة جميعها صيدلانياً، واختيارياً يتم اتحادها مع مادة مخففة أو مادة حاملة مقبولة صيدلانياً ليتم إعطائها لكائن من الكائنات ذات الدم الحار، على سبيل المثال، الإنسان الذي يكون في حاجة إلى مثل هذا العلاج.

٢٠ تشتمل مثبطات (ACE) ذات النوعية الخاصة أو أملاحها أو ذواباتها أو ذوابات أملاحها أو عقاقيرها الأولية المقبولة جميعها صيدلانياً وذلك على النواتج الأيضية الفعالة، التي يمكن أن

يتم استخدامها في حالة اتحاد مع مركب من مركبات الاختراع شاملاً ذلك على سبيل المثال لا على سبيل الحصر، المركبات التالية: ألاسيبريل، ألاترايوبريل كالسيوم، كابتوبريل، كابتوبريل — سيستين، كابتوبريل — جليوتاثيون، سيرانابريل، سيرانوبريل، سيرونابريل، سيلازابريل، سيلازابريلات، ديلابريل، ديلابريل — داى أسيد، إينالابريل، إينالابريلات، إينابريل، إيبيكابتوبريل، فوروكسيميثين، فوسفينوبريل، فوسينوبريل، فوسينوبريل صوديوم، فوسينوبريل، فوسينوبريل صوديوم، فسينوبريلات، حمض فسينوبريليك، جليكوبريل، هيمورفين — ٤، إيدرابيل، إيميدابريل، إندولابريل، إندولابريلات، ليبترابريل، ليزينوبريل، لايسيمين A، لايسيمين B، ميكسانبريل، موكيسيبريل، موفلتيبريل، ميوراسين A، ميوراسين B، ميوراسين C، بنتوبريل، بيرنيدوبيريل، بيفالوبريل، بيفوبريل، كوينابريل، كوينابريل هيدروكلوريد، كوينابريلات، راميبريل، راميبريلات، إسبيرابريل، إسبيرابريل هيدروكلوريد، إسبيرابريلات، إسبيروبريل، أسبيروبريل هيدروكلوريد، كيموكابريل، كيموكابريل هيدروكلوريد، تبروتيد، تراندولابريل، تراندولابريلات، يوتيبابريل، زابيسيبريل، زايبسيبريلات، زيفينوبريل، زيفينوبريلات. ومن المثبطات (ACE) المفضلة للاستخدام في الاختراع الحالي مما سبق ذكره كل من راميبريل، راميبريلات، ليزينوبريل، إينالابريل، إينالابريلات. والأكثر تفضيلاً من مثبطات (ACE) السابق ذكرها للاستخدام في الاختراع الحالي تكون راميبريل، راميبرلات.

وتشتمل المواد المضادة المفضلة للـ أنجيوتنسين "II"، أو أملاحها، أو ذواباتها، أو ذوابات أملاحها أو عقاقيرها الأولية والمقبولة جميعها صيدلانياً لأغراض الاستخدام في صورة اتحاد مع مركب من مركبات الاختراع وذلك على سبيل المثال لا على سبيل الحصر على كل من المركبات التالية: كاندسارتان، كاندسارتان سيلكسيتيل، لوسارتان، فالسارتان، إيربسارتان، تاسوسارتان، تلميسارتان، إبروساراتان. وتكون المواد المضادة للـ أنجيوتنسين "II" أو لمشتقاته المقبولة صيدلانياً والأكثر تفضيلاً بصفة خاصة للاستخدام في الاختراع الحالي عبارة عن كاندسارتان، كاندسارتان سيلكسيتيل.

ومن ثمَّ، ففي إحدى السمات الإضافية للاختراع، يتم توفير طريقة لعلاج داء البول السكري من النوع "٢" ومضاعفاته المصاحبة له التي تكون في كائن من كائنات الدم الحار، مثل الإنسان، الذي يكون في حاجة إلى مثل هذا العلاج، الذي يشتمل على إعطاء الكائن المذكور جرعة فعالة من مركب الاختراع الحالي، سواء كان ذلك في آن واحد مع كمية فعالة لأحد المركبات الأخرى السابق وصفها في قسم العلاج المشترك أو أن يتم ذلك بصورة متعاقبة أو بصورة منفصلة، أو أن يكون ذلك مع ملح من أملاحه، أو لذوابة من ذواباته، أو لذوابة لمثل هذا الملح، أو لعقار أوليٍّ من عقاقيره الأولية والمقبولة جميعها صيدلانياً.

ومن ثمَّ، ففي إحدى سمات الاختراع الإضافية، يتم توفير طريقة لعلاج حالات فرط تكوُّن الدهون في الدم التي تكون في كائن من كائنات الدم الحار، كالإنسان، الذي يكوُّن في حاجة إلى مثل هذا العلاج، الذي يشتمل على إعطاء الكائن المذكور جرعة فعالة من مركب الاختراع الحالي، سواء كان ذلك في آن واحد مع كمية فعالة لأحد المركبات الأخرى السابق وصفها في قسم العلاج المشترك أو أن يتم ذلك بصورة متعاقبة أو بصورة منفصلة، أو أن يكون ذلك مع ملح من أملاحه، أو لذوابة من ذواباته، أو لذوابة لمثل هذا الملح، أو لعقار أوليٍّ من عقاقيره الأولية والمقبولة جميعها صيدلانياً.

ووفقاً لسمة إضافية أخرى للاختراع، يتم توفير تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب الاختراع الحالي وأحد المركبات الأخرى التي تم وصفها في قسم العلاج المشترك، أو ملح من أملاحه، أو ذوابة من ذواباته، أو ذوابة لمثل هذا الملح، أو عقار أولي من عقاقيره الأولية وكلها مقبولة صيدلانياً، ويكون مصحوباً بمادة مخففة أو مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

ووفقاً لسمة إضافية أخرى للاختراع الحالي، يتم توفير مجموعة تشتمل على مركب الاختراع الحالي، وأحد المركبات الأخرى التي تم وصفها في قسم العلاج المشترك، أو ملح من أملاحه، أو ذوابة من ذواباته، أو ذوابة لمثل هذا الملح، أو عقار أوليٍّ من عقاقيره الأولية، وكلها مقبولة صيدلانياً.

ووفقاً لسمة إضافية أخرى للاختراع الحالي، يتم توفير مجموعة تكون مشتملة على:

(أ) مركب الاختراع الحالي في صورة جرعة وحدة أولى؛

(ب) أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك الحالي، أو ملح من أملاحه، أو ذوابة من ذواباته، أو ذوابة لمثل هذا الملح، أو عقار أوليٍّ من عقاقيره الأولية، وكلها مقبولة صيدلانياً في صورة جرعة وحدة ثانية؛

(جـ) وعاء حاوي لاحتواء صورتى جرعة الوحدة الأولى وجرعة الوحدة الثانية.

ووفقاً لسمة إضافية أخرى للاختراع، يتم توفير مجموعة تكون مشتملة على:

(أ) مركب الاختراع الحالي ومعه مادة مخففة أو مادة حاملة مقبولة صيدلانياً، في صورة جرعة وحدة أولى؛

(ب) أحد المركبات الأخرى الموصوفة في قسم العلاج المشترك الحالي، أو ملح من أملاحه، أو ذوابة من ذواباته، أو ذوابة لمثل هذا الملح، أو عقار أوليٍّ من عقاقيره الأولية، وكلها مقبولة صيدلانياً، في صورة جرعة وحدة ثانية؛

(جـ) وعاء حاوي لاحتواء صورتي جرعة الوحدة الأولى وجرعة الوحدة الثانية.

ووفقاً لسمة أخرى للاختراع، يتم توفير استخدام لمركب الاختراع الحالي، وأحد المركبات الأخرى التي تم وصفها في قسم العلاج المشترك، أو ملح من أملاحه، أو ذوابة من ذواباته، أو ذوابة لمثل هذا الملح، أو عقار أوليٍّ من عقاقيره الأولية، وكلها مقبولة صيدلانياً، وذلك في تصنيع دواء للاستخدام في علاج متلازمة النواتج الأيضية أو داء البول السكري من النوع "٢" والمضاعفات المصاحبة لهما وذلك في أي كائن من كائنات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقاً لسمة أخرى للاختراع، يتم توفير استخدام لمركب الاختراع الحالي، وأحد المركبات الأخرى التي تم وصفها في قسم العلاج المشترك، أو ملح من أملاحه، أو ذوابة من ذواباته، أو ذوابة لمثل هذا الملح، أو عقار أوليٍّ من عقاقيره الأولية، وكلها مقبولة صيدلانياً، وذلك في تصنيع دواء للاستخدام في علاج حالات فرط تكوُّن البروتينات الدهنية في الدم في كائنات الدم الحار، مثل الإنسان.

ووفقاً لسمة إضافية أخرى للاختراع، يتم توفير علاج مشترك يشتمل على تناول كمية فعالة من مركب الاختراع الحالي واختيارياً مع مادة مخففة مقبولة صيدلانياً أو مادة حاملة مقبولة صيدلانياً، وفي نفس الوقت، أو بصورة متعاقبة أو منفصلة على حدة يتم تناول كمية فعالة من مركب واحد من المركبات التي تم وصفها في قسم العلاج المشترك، أو ملح من أملاحه، أو ذوابة من ذواباته، أو ذوابة لمثل هذا الملح، أو عقار أوليٍّ من عقاقيره الأولية، وكلها مقبولة صيدلانياً، واختيارياً يكون ذلك مع مادة مخففة مقبولة صيدلانياً، أو مادة حاملة مقبولة صيدلانياً، ليتم إعطاؤها لكائن من كائنات الدم الحار، مثل الإنسان، الذي يكون في حاجة إلى مثل هذا العلاج.

تجريبي:

لقد تم تنفيذ قياسات الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (^{1}H) والكربون (^{13}C) ($^{1}HNMR$ & ^{13}C NMR) على وحدات قياس من النوع (Varian Mercury 300) أو من النوع (Varian UNITY) + مطيافات 400، أو 500، أو 600، تعمل ويتم تشغيلها عند ترددات ^{1}H تبلغ (٣٠٠)، (٤٠٠)، (٥٠٠)، (٦٠٠) ميجاهرتز، على الترتيب، وعند ترددات ^{13}C تبلغ (٧٥)، (١٠٠)، (١٢٥)، (١٥٠) ميجاهرتز، على الترتيب. لقد تم إجراء القياسات على المقياس دلتا (δ).

وما لم يذكر خلاف ذلك، فقد تم إعطاء الإزاحات بوحدات "جزء في المليون" (ppm) مع المذيب في صورة معيار داخليٍّ.

كما تم تنفيذ أو إجراء تحليل حيود أشعة - X للمسحوق (XRPD) باستخدام فتحات أو شقوق طولية صغيرة على طول امتداد العينة المحضرة وفقاً للطرق القياسية بدون استخدام معيار داخليٍّ. لقد تم وصف الطرف القياسية أو المعيارية، على سبيل المثال، بمعرفة

Giacovazzo, C. *et al* (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London; or Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York.

كما تم إجراء تحليلات حيود أشعة - X باستخدام إشعاع النحاس - Cu على جهاز قياس الحيود من نوع (Siemens D5000 diffractometer). يكون المحور - X الموجود في الأشكال فيما بعد ممثلاً لمقياس "٢ – ثيتا" (2-theta) والمحور - Y ممثلاً للشدة.

لقد تم إجراء الفحص بمسعر الفحص التفاضليِّ (DSC) باستخدام مسعر من النوع (Mettler DSC 820) أو (Mettler DSC 820E) وذلك وفقاً للطرق القياسية، على سبيل المثال تلك التي تم وصفها في [Höhne, G. W. H; et al. (1996), Differential Scanning Calorinetry, Springer, Berlin].

كما تم إجراء التحليل الوزني – الحراري (TGA) باستخدام (Mettler Toledo TGA 850)، أو (Mettler Toledo TG 851). أو باستخدام جهاز (Perkin Elmer TGA 7).

إنه سيتم بمعرفة المهرة وذوى الخبرة في مثل هذا الفن إدراك أن الصور المتبلرة لمركبات الاختراع قد يتم تحضيرها بواسطة مماثل أو نظير مع العمليات التي تم وصفها هنا و/أو وفقاً للأمثلة التي سيتم طرحها هنا فيما بعد، وقد توضح بصفة أساسية نفس أنماط أو نماذج حيود (XRPD) و/أو (DSC) و/أو المخططات الحرارية (TGA) حسبما تم الكشف والإفصاح عنها هنا. وبواسطة استخدام تعبير "نفس النماذج بصفة أساسية" لكل من نماذج حيود (XRPD) و/أو (DSC) و/أو المخططات الحرارية (TGA)، فإننا نستنتج أن هذه الأمثلة عندما تصبح واضحة من خلال النماذج ذات العلاقة و/أو المخططات الحرارية ذات العلاقة (مع السماح بالتفاوت للخطأ التجريبي)، فإن نفس الصورة البللورية بصفة أساسية يتم تكوينها. وعندما يتم استهلال العمل في إجراء تحليل (DSC) بدرجات حرارة قد تتغير في حدود (± ٥°م) (على سبيل المثال ± ٢°م)، وقيم قد تتغير لمسافة (XRPD) في حدود مدى (± ٢) على المسافة الأخيرة الأكثر بعداً. إنه سيتم بواسطة المهرة وذوى الخبرة في هذا المجال إدراك أن شدات الحيود (XRPD) قد تتغير عندما تقاس لنفس الصورة المتبلرة بصفة أساسية لعدد متنوع من الأسباب، شاملاً ذلك على سبيل المثال، التوجيه المفضل.

اختصارات:

اختصارات الرنين النووي المغناطيسي (NMR):

t : ثلاثة أضعاف

s : مفرد

d : مضاعف

q : أربعة أضعاف

m : متعدد الأضعاف

bs : مفرد متسع (عريض)

اختصارات تحليل حيود أشعة "X للمسحوق" (XRPD):

XRPD : حيود أشعة - X للمسحوق

d-value : الحيز الموجود والفاصل فيما بين مستويات "hkl" المتوازية المتتالية في شبكة بلورة.

الشدة النسبية (%)	التعريف
١٠٠-٢٥	قوية جداً "vs" (very strong)
٢٥-١٠	قوية "s" (strong)
١٠ — ٣	متوسطة "m" (medium)
٣ - ١	ضعيفة "w" (weak)

TGA التحليل الوزني الحراري

DSC التحليل والفحص بمسعر الفحص التفاضليّ

أمثـــلة:

تحضير مادة بدء التفاعل:

طريقة رقم (١):

حمض (S٢) — ٢ — إيثوكسى — ٣ — (٤ — {٢ — [هكسيل (٢ — فينيل إيثيل) أمينو] — ٢ — أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

إلى محلول مكون من [(٢٣,٨) جم، (١٠٠) مللي مول] من مركب إيثيل (S2) – ٣ – (٤ – هيدروكسي فينيل) بروبانيوات (تم تحضيره وفقاً لطلب البراءة الدولية رقم (WO 99/62872) ومذاب في (٢٠٠) مل أسيتونيترايل، تمت إضافة [(٣١,٩) جم، (٢٣١) مللي مول] من كربونات بوتاسيوم لا مائية، ثم أستتبع ذلك بإضافة [(١٧,٤) مل، (١١٠) مللي مول] من برومو أسيتات بترايل، ثم تم تسخين خليط التفاعل إلى درجة حرارة التكثيف تحت مكثف راد طوال الليل. ثم ترك خليط التفاعل ليبرد إلى أن تصل درجة حرارته إلى درجة حرارة الغرفة، ثم تم إجراء ترشيح للأملاح غير القابلة للذوبان، ثم أجرى تركيز المحلول تحت ضغط تفريغي منخفض متناقص. بعدها، تمت إذابة الراسب المتبقيّ في (٣٠٠) مل أسيتات إيثيل، ثم تم غسل الطور العضوي ثلاث مرات بمحلول مائي من بيكربونات الصديوم ($NaHCO_3$) بمقدار (١٠٠) مل في كل مرة (٣ × ١٤٠٠ مل)، ثم بمقدار (١٠٠) مل من محلول ملحي مشبع، ثم أجرى التجفيف فوق كبريتات ماغنيسيوم لا مائية (anh. $MgSO_4$)، ثم تم إجراء التركيز تحت ضغط تفريغي منخفض متناقص. لقد أدى إنتاج التنقية على سليكاجل وباستخدام كلوريد ميثيلين كسائل تصفية تتابعية وتجميع الأجزاء النقية إلى الحصول على ناتج في صورة زيت بلون أصفر، بمقدار (٢٢,٤) جم وبحصيلة ناتج بنسبة (٥٨%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.16 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.93–2.97 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.32–7.39 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.3, 15.2, 38.6, 60.9, 65.6, 66.3, 67.0, 80.4, 114.6, 128.5, 128.6, 128.7, 130.6, 135.3, 156.7, 169.0, 172.6.

(ii) حمض {٤ – [(S2) – ٢، ٣ – داى إيثوكسي – ٣ – أوكسو بروبيل] فينوكسي} أسيتيك.

إلى محلول مكون من [(٢٢,٣٣)جم، (٥٧,٨) مللي مول] من مركب إيثيل (S2) – ٣ – {٤ – [٢ – (بترايلوكسي) – ٢ – أوكسو إيثوكسي] فينيل} – ٢ – إيثوكسي

بروبانيويات ومذاب في (٢٩٠) مل (THF) مقطر تقطيراً حدياً، تمت إضافة (٣,١) جم وبتركيز (١٠%) بلاديوم (Pd)/ كربون (C)، ثم تمت هدرجة خليط التفاعل تحت مساوى للضغط الجوي وفي درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تم ترشيح الخليط من خلال سدادة سيلايت (Celite) ثم تم تركيز الرشيح الناتج تحت ضغط تفريغي منخفض متناقص ليعطي ناتج في صورة زيت بلون أصفر فاتح، بمقدار (١٦,٦) جم، وبحصيلة ناتج بنسبة (٩٧%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.15 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.93–2.98 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 8.48 (bs, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.3, 15.1, 38.5, 61.0, 65.1, 66.4, 80.3, 114.6, 130.7, 130.9, 156.4, 172.7, 173.7

(iii) إيثيل (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانيوات.

إلى محلول مكون من [(٠,١١٠) جم، (٠,٣٧) مللي مول] من حمض {٤ – [(S٢) – ٢، ٣ – داى إيثوكسى – ٣ – أوكسو بروبيل] فينوكسى} إسيتيك ومذاب في (٣,٧) مل كلوريد ميثيلين، تمت إضافة [(٠,٠٨٠) جم، (٠,٣٩) مللي مول] من مركب N – هكسيل – ٢ – فينيل أميثيل أمين، [(٠,٠٤٥) جم، (٠,٣٧) مللي مول] من (DMAP)، ثم أستتبع ذلك بإضافة [(٠,٠٧١) جم، (٠,٣٧) مللي مول] من مركب ١ – إيثيل – ٣ – (٣ – داى ميثيل أمين بروبيل) كربودي إيميد، ثم تم تقليب خليط التفاعل الناتج في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. بعدها، تم تخفيف الخليط بمقدار (٢٥) مل من كلوريد الميثيلين، ثم تم غسل الطور العضوي ثلاث مرات بمحلول (٥%) حمض هيدروكلوريك (5% HCl) بمقدار (٢٥) مل في كل مرة (٣ × ٢٥ مل)، ثم مرة واحدة بمحلول مائي من بيكربونات الصديوم (aq. $NaHCO_3$) بمقدار (٢٥) مل، ومرة واحدة بمقدار (٢٥) مل بمحلول ملحي مشبع، ثم تم إجراء التجفيف فوق كبريتات صوديوم (Na_2SO_4)، ثم التركيز تحت ضغط تفريغي منخفض متناقص. لقد أدى إجراء التنقية على عمود مغلف مسبقاً من السليكاجل

[من نوع "Isolute® SPE, Column, 5q Si/25ml"] مع ميثانول (مكون بترليز صفر% - ١%) مذاب في كلوريد ميثيلين كسائل تصفية تتابعية، وذلك إلى الحصول على الناتج في صورة زيت عديم اللون، بمقدار (٠,١٢٥) جم، وبحصيلة ناتج بنسبة (٧٠%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.82–0.92 (m, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.19–1.33 (m, 9H), 1.45–1.65 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.91–2.98 (m, 2H), 3.12–3.21 and 3.29–3.42 (2m, 3H, rotamers) 3.50–3.65 (m, 3H), 3.95 (m,1H), 4.16 (q, 2H), 4.39 and 4.65 (2s, 2H, rotamers), 6.75 and 6.86 (2d, 2H, rotamers), 7.10–7.34 (m, 7H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.0, 14.1, 14.3, 15.1, 22.6, 26.5, 26.7, 27.4, 29.0, 31.5, 31.6, 33.9, 35.3, 38.5, 45.9, 48.1, 48.3, 48.9, 60.8, 66.2, 67.5, 80.4, 114.5, 126.4, 126.9, 128.5, 128.9, 130.1, 130.2, 130.5, 130.5, 138.3, 139.2, 156.9, 157.0, 167.6, 167.8, 172.5.

(يكون عدد القمم أكبر من عدد ذرات الكربون بسبب وجود الوحدات الدوارة، من "سيز – cis" إلى "ترانس – trans" وبالعكس).

(iv) حمض (S٢) –٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

إلى محلول مكون من [(٠,٠٨١) جم، (٠,١٧) مللي مول] من إيثيل (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانيوات ومذاب في (٨,٦) مل (THF)، تمت إضافة (٤,٣) مل من محلول (٠,١٠) مل من محلول (٠,١٠) مول هيدروكسيد ليثيوم (0.10M LiOH)، ثم تم تقليب خليط التفاعل الناتج في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. بعدها، تم تحميض خليط التفاعل باستخدام (٢) مول حمض هيدروكلوريك (2MHCl)، ثم أستخلص ثلاث مرات باستخدام أسيتات إيثيل بمقدار (٢٥) مل في كل مرة (٣ × ٢٥ مل). ثم تم غسل الطور العضوي المتحد بمحلول ملحي مشبع بمقدار (٢٥) مل، ثم تم إجراء التجفيف فوق كبريتات صوديوم (Na_2SO_4)، ثم أجرى التركيز تحت ضغط تفريغي منخفض متناقص ليتم الحصول على الناتج في صورة زيت عديم اللون، بمقدار (٠,٠٧٣) جم، وبحصيلة ناتج بنسبة (٩٦%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.82–0.93 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.20–1.35 (m, 6H), 1.47–1.62 (m, 2H), 2.80–2.99 (m, 3H), 3.00–3.09 (m, 1H), 3.11–3.21 and 3.31–3.44 (2m, 3H, rotamers), 3.50–3.67 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.40 and 4.66 (2s, 2H, rotamers), 6.75 and 6.85 (2d, 2H, rotamers), 7.10–7.35 (m, 7H), 8.86 (bs, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.0, 14.1, 15.1, 22.6, 22.6, 26.6, 26.7, 27.3, 28.9, 31.5, 31.6, 33.8, 35.2, 38.1, 46.1, 48.3, 48.4, 49.0, 66.7, 67.4, 79.9, 114.6, 126.4, 127.0, 128.6, 128.9, 130.0, 130.1, 130.6, 130.7, 138.2, 139.1, 156.9, 157.0, 168.1, 168.2, 175.6.

(يكون عدد القمم أكبر من عدد ذرات الكربون بسبب وجود الوحدات الدوارة، من "سيز – cis" إلى "ترانس – trans" وبالعكس).

طريقة رقم (٢):

حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

(أ) تمت معالجة (٣٠,٠) جم من فين إيثيل أمين بمحلول مائي (٦) مول من هيدروكسيد الصوديوم (6M aq. NaOH) بمقدار (٦١,٥) مل ومذاب في (١٠٠) مل تولوين. ثم تمت إضافة (٢٨,٠) جم من كلورو أسيتيل كلوريد مذاب في (٥٠) مل تولوين مع السيطرة على درجة الحرارة. وبعد أن استكمال التفاعل، تمت تدفئة التفاعل الملاطي الرقيق القوام إلى أن تم الحصول على محلول متجانس تماماً، ثم تمت إزالة طور الماء. بعدها، تم غسل الطور العضوي بمحلول كلوريد هيدروجين مائي والماء. بعد ذلك، تم تخفيض طور التولوين الناتج بواسطة التبخير، ثم أضيف داى أيزو بروبيل إيثيل إلى محلول التولولين. ثم تم تبريد المحلول، وتجميع (٤٢,٣) جم من مركب ١ – كلورو – N – فين إيثيل أسيتاميد بواسطة الترشيح، ثم تم إجراء الغسيل، ثم التجفيف. بعدها، تم تحليل الناتج الذي تم الحصول عليه بواسطة LC (٩٩,٨% مساحة)، NMR.

^{1}H NMR δ_H(400 MHz, $CDCl_3$): 2.88 (t, 2H), 3.60 (dd, 2H), 4.05 (s, 2H), 6.62 (bs, 1H), 7.19-7.58 (m, 5H).

(ب) تم تقليب خليط مكون من (٣١,٥) جم من كربونات البوتاسيوم (K_2CO_3)، (١٥,٠) جم من ١ – كلورو – N – فين إيثيل أسيتاميد، (١٨,١) جم من إيثيل (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – هيدروكسى فينيل) بروبانيوات (أنظر طلب البراءة الدولية رقم "WO 99/62871"، (١٥٠) مل أسيتونيترايل، ثم تم وضعه ليغلي إلى درجة حرارة التكثيف تحت مكثف راد. وبعد أن تم استكمال التفاعل، تم تبريد خليط التفاعل الناتج، ثم تم ترشيح الأملاح غير العضوية، ثم تم غسلها بالـ "أسيتونيترايل". بعدها، تم تخفيض المحلول المتبقي بواسطة التقطير، ثم أجرى تبلر الناتج من أسيتات إيثيل وهكسانات. بعد ذلك تم بواسطة الترشيح تجميع (٢٤,٥) جم من مركب إيثيل (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – أوكسو – ٢ – [(٢ – فينيل إيثيل) أمينو] إيثوكسى} فينيل) بروبانيوات، ثم تم إجراء الغسيل، ثم التجفيف. لقد تم تحليل الناتج الذي تم الحصول عليه بواسطة LC (٩٨,٦% مساحة)، NMR.

^{1}H NMR δ_H(400 MHz, $CDCl_3$): 1.18 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.37 (dq, 1H), 3.58-3.68 (m, 3H), 4.00 (dd, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.65 (bs, 1H), 6.79 (dm, 2H), 7.14-7.36 (m, 7H).

(جـ) تمت إضافة (٣٦,٠) جم من محلول إيثيل (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – أوكسو – ٢ – [(٢ – (فينيل إيثيل) أمينو] إيثوكسى} فينيل) بروبانيوات ومذاب في (٢٧٠) مل تولوين إلى محلول مكون من (٦,٥١) جم هيدروكسيد ليثيوم ومذاب في (٣٦٠) مل ماء. ثم تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة. وبعد أن تم إستكمال التفاعل تماماً، تم تبخير الخليط تحت ضغط مخفض لإزالة المذيب تتراهيدروفيوران (THF). وبعد أن تم التبخير، تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، ثم تم إجراء التحميض باستخدام حمض هيدروكلوريك. ثم أستخلص الناتج الذي تم تحميضه باستخدام أسيتات إيثيل. بعدها، تم غسل محلول أسيتات الإيثيل بالماء ثم تم التبخير إلى حجم مخفض. بعد ذلك، تم إجراء تبلر للناتج من أسيتات إيثيل، داى أيزوبرابيل إيثير. بعدها، تم ترشيح (٢٨,٠) جم من حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – [٢ – أوكسو – ٢ – [(٢ – فينيل إيثيل) أمينو]

إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، ثم غسل بـــ "داى أيزوبروبيل إيثيل"، ثم تم إجراء التجفيـــف تحت ضغط تفريغي منخفض متناقص.

^{1}H NMR δ_H(400 MHz, $CDCl_3$): 1.20 (t, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.00 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.46 (dq, 1H), 3.56-3.71 (m, 3H), 4.07 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.68 (bs, 1H), 6.78 (dm, 2H), 7.10-7.38 (m, 7H).

(د) تم تقليب خليط مكون من (٢٧٥٠) مل مـــن داى ميثيـــل سلفوأكســـيد (DMSO)، (٢٤٤) جم من مسحوق هيدروكسيد بوتاسيوم (KOH)، (٢٥٠) جم من حمـــض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – [٦ – أوكسو – ٢ – [(٢ – فينيل إيثيل) أمينو] إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، وذلك عند درجة حرارة حوالي (١٨°م) لمدة ما يقرب (٢٠) دقيقـــة. ثم تمت إلى الخليط الناتج إضافة [(٣٤٤) جم، (٢٩٢) مللي مول] من ١ – بروموهكسان على مدى (٢٥) ساعة. بعدها، تم تقليب خليط التفاعل لمدة حوالي (١٠) دقـــائق. ثم أضيـــف (١٠٠٠) مل داى أيزوبروبيل إيثير، ثم أستتبع ذلك بإجراء الترشـــيح، ثم الاســـتخلاص، ثم فصل الخليط. ثم تم إجراء المزيد من الاستخلاص الإضافيّ لطبقة الـــ (DMSO) باســـتخدام داى أيزوبروبيل إيثير مرتين بمقدار (١٠٠٠) مل في كل مرة (١٠٠٠ مل × ٢). بعدهـــا، تم تحميض طبقة الـــ (DMSO) باستخدام (٩٥٠) مل من محلول مائي (٤) مول مـــن حمـــض الهيدروكلوريك (4 M HCl). ثم تمت إضافة (٣٠٠٠) مل داى أيزوبروبيل إيثـــير، (٢٥٠٠) مل ماء، أستتبعت بواسطة إجراء الاستخلاص. بعد ذلك، تم فصـــل الطبقـــات (عنـــد أس هيدروجيني (pH ~ ٢) للطبقة المائية)، ثم تم غسل طبقة الـــ داى أيزوبروبيل إيثير بمقـــدار (٢٥٠٠) مل ماء. بعدها، تم إجراء تركيز طبقة الـــ "داى أيزوبروبيل إيثير" تحـــت ضغـــط تفريغي منخفض متناقص للحصول على زيت نقي عالي اللزوجة جداً. حصيلة الناتج (٣١٧) جم، تحليل نتائج الاختبار (٨٨,١%)، الناتج المصحح (٩١,١%)، درجـــة نقـــاء – LC (٩٧,٢%)، e.c. (٩٧,٨ %)، درجة نقاء – LC، LC كيرالي وفقـــاً لعينـــة مســـتوى الشاهد.

^{1}H NMR δ_H(400 MHz, $CDCl_3$): 0.75–0.85 (m, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.14–1.29 (m, 6H), 1.40–1.55 (m, 2H), 2.76–2.93 (m, 3H), 2.97–3.06 (m, 1H), 3.06–3.14 and

3.28–3.43 (2m, 3H, rotamers), 3.45–3.58 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.32 and 4.59 (2s, 2H, rotamers), 6.68 and 6.80 (2dm, 2H, rotamers), 7.02–7.31 (m, 8H).

مثال رقم (١):

ملح (R١، S٢) – ٢ – هيدروكسى إندان – ١ – أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

تمت إذابة (١,٥١) جم من حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك وذلك في (١٥ مل/ جم) أسيتات إيثيل في درجة حرارة الغرفة. ثم أضيف حينئذ إلى المحلول (١ مول مكافئ) من (R١، S٢) - (+) – سيز – أمينو - ٢ – إندانول، ثم أستتبع ذلك إجراء تطعيم للمحلول. ثم تم تقليب المحلول الملاطيِّ الرقيق القوام في درجة حرارة الغرفة، ثم تم ترشيح ما مقداره (١,٨٩) جم من الناتج ليعطي المركب الذي يحمل العنوان السابق الذي تم التأكد منه بإجراء التحليلين (XRPD)، (NMR).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

7.5 (1H, d), 7.4-7.1 (10H, m), 6.8 (1H, d), 6.6 (1H, d), 6.4 (4H, br s), 4.6 (2H, m), 4.4 (2H, m), 3.9 (1H, m), 3.5 (3H, m), 3.4–3.2 (2H, m), 3.2-3.0 (3H, m), 2.9 (4H, m), 1.5 (2H, br m),1.3 (6H, br s), 1.1 (3H, m), 0.9 (3H, m).

مثال رقم (٢):

ملح (R١، S٢) – ٢ – هيدروكسى إندان – ١ – أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

تمت إذابة (١٠٩) ملليجرام من حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، (٣٦) ملليجرام

من (R١، S٢) - (+) – سيز – أمينو - ٢ – إندانول وذلك في (١,٤) مل أسيتات إيثيل، ثم تم إجراء التقليب المحلول الملاطي الرقيق القوام الناتج في درجة حرارة الغرفة، ثم تم الترشيح، ثم تم غسل المواد الصلبة بمقدار (١) مل أسيتات إيثيل، ثم تم إجراء التجفيف بواسطة الشفط. لقد تم التأكد من أن الناتج عبارة عن مركب (R١، S٢) – ٢ – هيدروكسي إندان – ١ – أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانيوات وذلك بواسطة إجراء التحليلين LC، XRPD.

مثال رقم (٣):

ملح (R١، S٢) – ٢ – هيدروكسي إندان – ١ – أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك.

تمت إذابة (١) جم من حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك، (٠,٢٧) جم من (R١، S٢) - (+) – سيز – أمينو - ٢ – إندانول وذلك في (٤٠) مل أيزوبروبيل أسيتات، ثم تم إجراء التقليب في درجة حرارة الغرفة، وعند ما تم ترسيب الملح، أجرى ترشيح المحلول الملاطيِّ الرقيق القوام الناتج، ثم تم ترشيح المواد الصلبة، ثم أجرى الغسيل بمقدار (٢٠) مل أسيتات إيثيل، ثم تم إجراء التجفيف بواسطة الشفط ليعطي (٠,٩٧) جم من المركب الذي يحمل العنوان السابق.

مثال رقم (٤):

ملح L – أرجينين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسي – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك.

تمت إذابة (١١,٣٢) جم من L- أرجينين في (٢٥) مل من الماء المقطر في درجة حرارة (٦٠°م). لقد تمت إضافة المحلول النقيِّ الدافئ من L- أرجينين المذاب في الماء مع التقليب

وذلك إلى (٣٣) جم من حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، مذاب في (١٥٠) من ٢- بروبانول. ثم تم تبخير المحلول الناتج إلى أن تم الحصول على زيت ترسب بواسطة إضافة (١٥٠) مل أيزوبروبيل أسيتات مع التقليب المستمر. بعدها، تم ترشيح الملح المتبلر، ثم تم إجراء التجفيف تحت ضغط تفريغي منخفض متناقص في درجة حرارة (٤٠°م). لقد كانت حصيلة الناتج (٣٦)جم. ثم تمت إذابة كمية صغيرة من المادة في أسيتات بيوتيل دافئة، ثم أعيد الترسيب بواسطة إضافة سيكلو هكسان (هكسان حلقي). بعد ذلك، تم تجفيف هذه المادة تحت ضغط تفريغي منخفض متناقص في درجة حرارة (٤٠°م) ثم أستخدم لإجراء التحليل الطيفي للرنين النووي المغناطيسي (NMR).

^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD):

7.2 (7H, m), 6.9 (1H,d), 6.7 (1H, d), 4.7 (1H, s), 4.4 (1Hs), 3.8 (1H, m), 3.6 (4H, m), 3.4 (1H, t), 3.2 (4H, m), 2.9 (4H, m), 1.9 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (2H, br m), 1.3 (6H, br s), 1.1 (3H, t),

0.9 (3H, t)

مثال رقم (٥):

ملح أرجينين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

تمت إذابة (٠,١٩٧) جم من حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، في (٩٥%) إيثانول، ثم أضيف (١ مول مكافئ) من L – أرجنين إلى المحلول. بعدها، تم تقليب المحلول في درجة حرارة الغرفة (درجة حرارة الوسط المحيط)، ثم أستتبع ذلك بإجراء التبخير إلى حيث بلوغ درجة الجفاف، ثم تمت إضافة (١٠ مل/ جم) من أيزوأوكتان. بعد ذلك، ثم تقليب المحلول الملاطيِّ الرقيق القوام في درجة حرارة الغرفة، ثم تم ترشيح الناتج، وأجرى تحليله بعد ذلك بواسطة XRPD.

مثال رقم (٦):

ملح ثلاثي – بيوتيل أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

تم خلط (٠,٤٩) جم من حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، (٠,٠٧٧) جم من ثلاثي – بيوتيل أمين وذلك في (٨ مل/ جم) من الاسيتون، ثم أستتبع ذلك بواسطة إضافة (٨ مل/ جم) من أيزوأوكتان مع إستمرار التقليب في درجة حرارة الغرفة. بعدها، تم ترشيح (٠,٣٦) جم من الناتج الذي تم الحصول عليه، ثم غسل بمقدار (٤ مل/ جم) من أيزوأوكستان، ثم أجرى التجفيف في درجة حرارة الغرفة. لقد تم التأكد من الناتج الذي تم الحصول عليه بواسطة إرجاء التحليليين NMR، XRPD.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

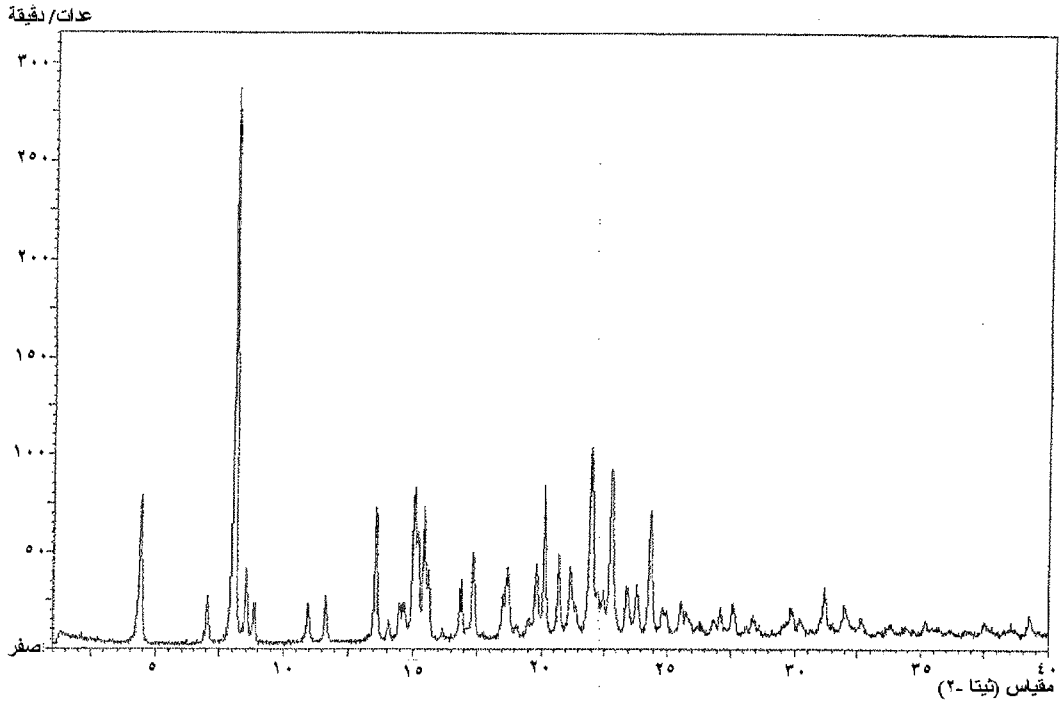
7.3-7.0 (7H, m), 6.7 (1H, d), 6.6 (1H, d), 4.6 (1H, s), 4.3 (1H, s), 3.7 (1H, m), 3.6 (1H, m), 3.5 (2H, m), 3.3 (1H, t), 3.1 (2H, m), 2.9 (1H, m), 2.7 (3H, m), 1.5 (2H, br m), 1.3 (9H, br s), 1.2 (6H, br s), 1.0 (3H, t), 0.8 (3H, m)

الخواص

أمثلة خواص الملح (R١، S٢) – ٢ – هيدروكسى إندان - أمين للحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

لقد أظهر التحليل (DSC) تفاعلاً ماصاً للحرارة بدرجة حرارة إستهلالية تم تقديرها استقرائياً بـ (١٠٤°م). لقد أظهر التحليل (TGA) نقداً في الوزن بنسبة (صفر%) وزن/وزن في درجة حرارة تتراوح من (٢٤°م) إلى (٧٥°م). قد يؤدي تكرار إجراء التحليل (DSC) على عينة أكثر نقاءاً إلى الحصول على نقطة إنصهار أعلى. لقد تم تحليل بلورات من ملح (R١، S٢) – ٢ – هيدروكسى إندان – أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢

– [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، (الذي تم الحصول عليه بواسطة الطريقة التي تم وصفها من المثال السابق و/أو بأية طريقة أخـــرى) وذلك بواسطة استخدام تحليل (XRPD)، وقد تم تسجيل النتائج التي تم الحصول عليـــها في الجدول التالي وكما هو موضح في شكل رقم (أ).

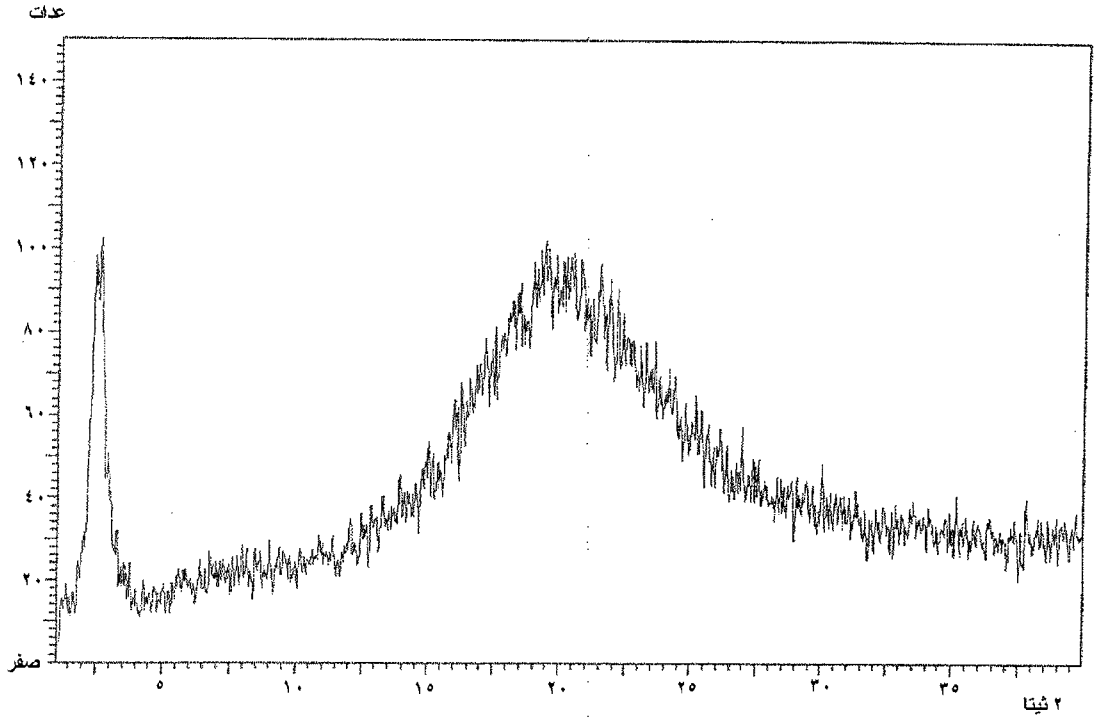


[شكل رقم (أ)]: نموذج تحليل (XRPD) لملح (R١، S٢) – ٢ – هيدروكسى إندان – أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينـــو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

قيمة – d (بالأنجستروم)	الشدة (النسبية)
٢٠,٠	قوية
١٢,٦	متوسطة
١١,٠	قوية جداً
١٠,٤	متوسطة
١٠,٠	متوسطة
٨,١	متوسطة
٧,٦	متوسطة
٦,٥	قوية
٦,٣	
٦,١	متوسطة
٦,٠	متوسطة
٥,٩	قوية
٥,٨	قوية
٥,٧	قوية
٥,٧	متوسطة
٥,٢	متوسطة
٥,١	قوية
٤,٧٩	متوسطة
٤,٧٤	متوسطة
٤,٤٩	متوسطة
٤,٤١	قوية
٤,٢٩	متوسطة
٤,٢٠	متوسطة
٤,١٦	ضعيفة

قيمة - d (بالأنجستروم)	الشدة (النسبية)
٤,٠٤	قوية
٤,٠٠	ضعيفة
٣,٩٦	متوسطة
٣,٩٠	قوية
٣,٧٩	متوسطة
٣,٧٤	متوسطة
٣,٦٦	قوية
٣,٥٩	ضعيفة
٣,٥٦	ضعيفة
٣,٤٩	ضعيفة
٣,٤٦	ضعيفة
٣,٣٢	ضعيفة
٣,٢٩	ضعيفة
٣,٢٣	ضعيفة
٣,١٤	ضعيفة
٢,٩٩	ضعيفة
٢,٩٦	ضعيفة
٢.٨٧	متوسطة
٢,٨٠	ضعيفة
٢,٧٥	ضعيفة
٢,٢٩	ضعيفة

أمثلة ملح L - أرجينين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسى - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

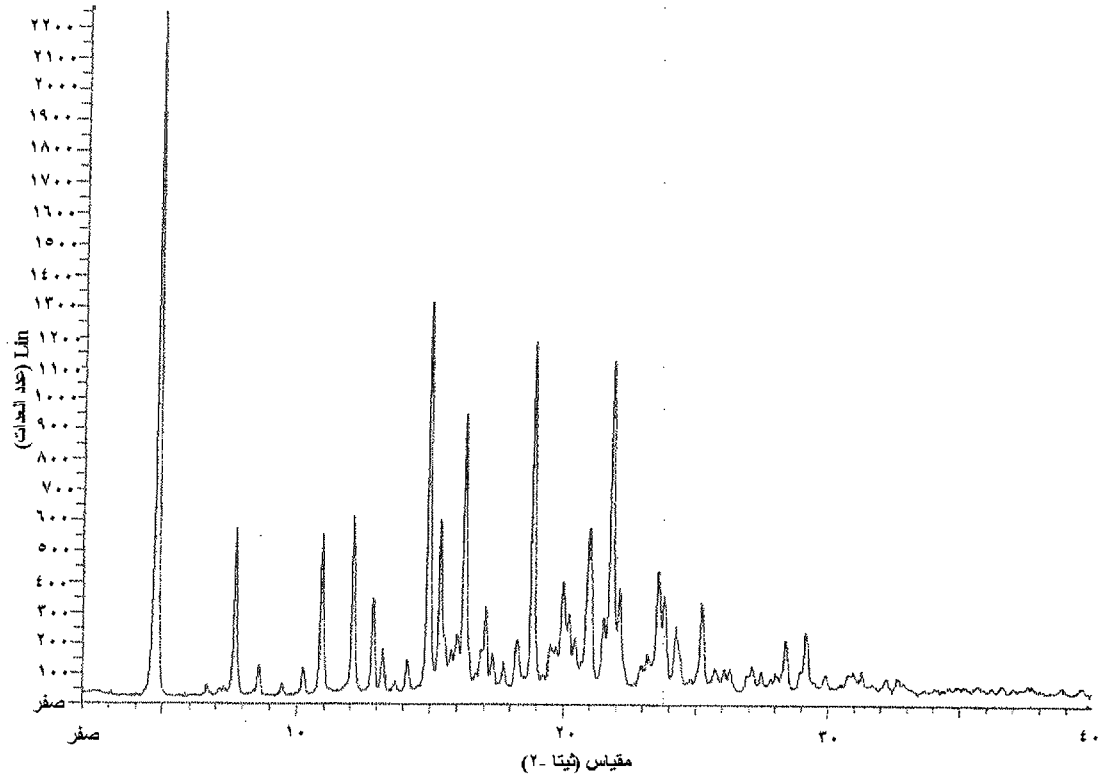


[شكل رقم (ب)]: نموذج تحليل (XRPD) لملـــح L- أرجينـــين لحمـــض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيـــل إيثيـــل) أمينـــو] – ٢ – أوكســـو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

٥ أمثلة خواص ملح ثلاثي – بيوتيل أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكســى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

لقد أظهر التحليل (DSC) تفاعلاً ماصاً للحرارة بدرجة حرارة إستهلالية تم تقديرها إستقرائياً بـــ (١٠٧°م). لقد أظهر التحليل (TGA) نقداً في الوزن بنســـبة (١٢,٧%) وزن/وزن في درجة حرارة تتراوح من (١٠٢°م) إلى (٢٣٦°م). قد يؤدي تكرار إجراء التحليـــل (DSC) ١٠ على عينة أكثر نقاءاً إلى الحصول على نقطة إنصهار أعلى. لقد تم تحليل بلورات مـــن ملـــح ثلاثي – بيوتيل أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك (الذي تم الحصول عليـــه بواسطة الطريقة التي تم وصفها في المثال السابق و/أو بأية طريقة أخرى) وذلـــك بواســـطة

استخدام تحليل (XRPD)، وقد تم تسجيل النتائج التي تم الحصول عليها في الجدول التـــــالي، وكما هو موضح في شكل رقم (جـــ).



[شكل رقم (جـــ)]: نموذج تحليل (XRPD) لملح ثلاثي – بيوتيل أمين لحمض (S٢) – ٢ – ٥ إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيـــــل إيثيـــل) أمينـــو] – ٢ – أوكســـو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

قيمة – d (بالأنجستروم)	الشدة (النسبية)
١٨,٧	قوية جداً
١١,٥	متوسطة
١٠,٤	ضعيفة
٨,٧	ضعيفة
٨,١	متوسطة
٧,٣	متوسطة
٦,٩	متوسطة
٦,٧	يفة
٦,٣	ضعيفة
٥,٩	قوية
٥,٨	متوسطة
٥,٥	قوية
٥,٢	ضعيفة
٥,١	ضعيفة
٥,٠٠	ضعيفة
٤,٨٦	ضعيفة
٤,٧١	قوية
٤,٤٤	ضعيفة
٤,٢٤	متوسطة
٤,٠٨	قوية
٤,٠٢	ضعيفة
٣,٧٧	متوسطة
٣,٧٤	ضعيفة
٣,٦٧	ضعيفة
٣,٥٣	ضعيفة
٣,١٤	ضعيفة
٣,٠٦	ضعيفة

الفعالية والنشاط البيولوجيِّ:

لقد تم اختبار المركب الذي له الصيغة العامة رقم (A) في تجارب اختبار معملية تم وصفها في طلب البراءة الدولية رقم (wo 03/051821).

لمركبات الاختراع الحالي (EC_{50}) أقل من (٠,٥) ميكرومول/ لتر بالنسبة لـــ (PPARα)، والمركبات المفضلة تكون ذات (EC_{50}) أقل من (٠,٠٥) ميكرومول/ لـــتر بالنسبة لـــ (PPARα). تكون مركبات الاختراع الحالي أكثر فعالية بالنسبة لـ (PPARα) عنه بالنسبة لـ (PPARγ). إنه تعتقد أن هذه العلاقة تكون هامة بالنسبة للنشاط والفعالية الصيدلانية (الدوائية) للمركبات ولشكلها العلاجيِّ.

بالإضافة إلى ذلك، تظهر مركبات الاختراع الحالي خواص (DMPK) محسنة (أي خواص أيضية وحركية دوائية للعقار مُحسَّنة)، على سبيل المثال، فإنها تظهر ثباتاً أيضياً محسناً في أنابيب اختبار التجارب المعملية، كما تظهر منحنيات إستجابة للجرعة المفضلة في جسم الكائن الحيِّ. وللمركبات أيضاً شكلاً سمياً واعداً.

أمثلة إضافية لأملاح حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

مثال رقم (٧):

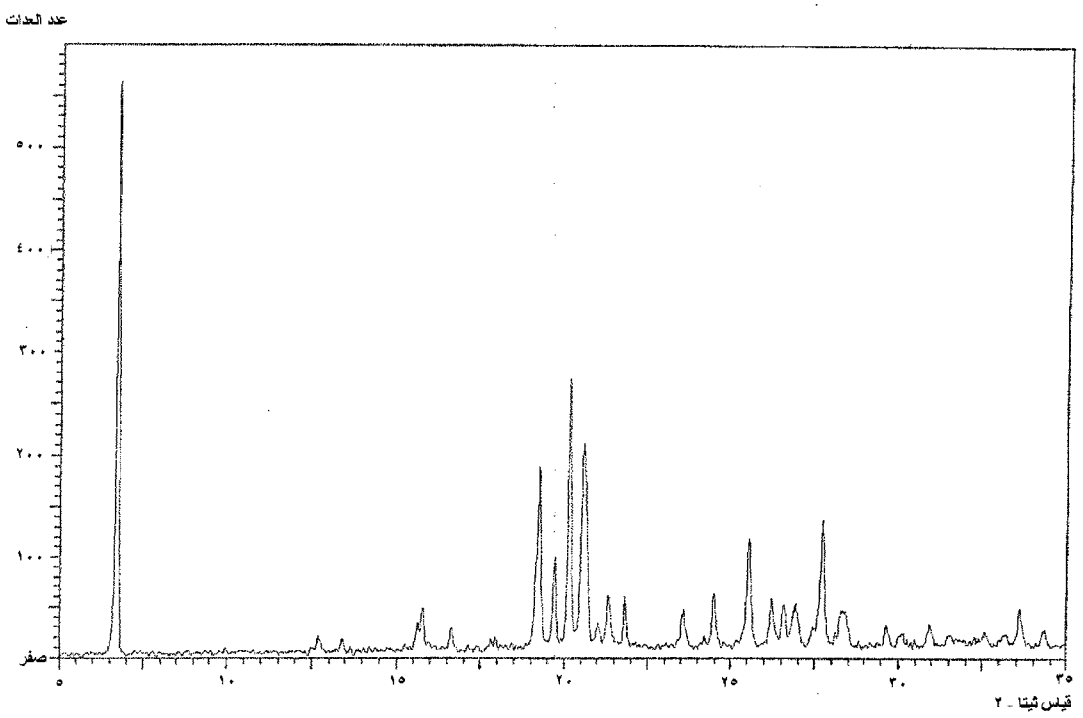
ملح أدامانتيل أمين لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

تمت إذابة [(٠,٣٢) جم، (٠,٧) مللي مول] من حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، وذلك في (١٠) مل أسيتات إيثيل وفي دورق مستدير القاع. ثم تمت إذابة [(٠,١١) جم، (٠,٧) مللي مول] من أدامانتيل أمين في جزء صغير (٢) مل من كلوريد الميثيلين، ثم تمت إضافة المحلول الناتج إلى محتويات الدورق المستدير القاع. ثم ترك المذيب ليتبخر ببطء في درجة حرارة الغرفة إلى أن تبقى ربع حجم المذيب. بعدها، ثم فصل البللورات المتكونة بواسطة الترشيح، ثم أجرى التجفيف تحت ضغط تفريغي منخفض متناقص.

مثال رقم (٨) :

ملح N – بترايل – ٢ – فينيل إيثانامونيم لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

تم خلط (٠,٤٩) جم من حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، (٠,٢٤) مل من N – بترايل – ٢ – فينيل إيثيل أمين وذلك في (٤) مل أسيتون. ثم تمت إضافة (٤) مل أيزوأوكتان، ثم تم تقليب الخليط السائل الملاطيِّ الرقيق القوام في درجة حرارة الغرفة طوال الليل، ثم تم حينئذ إجراء ترشيحه. لقد تم التأكد من تمام حدوث التبلر للمركب الناتج بواسطة التحليل باستخدام (XRPD).



[شكل رقم (د)]: نموذج تحليل ملح N- بترايل – ٢ – فينيل إيثانامونيم لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

قيمة – d (بالأنجستروم)	الشدة (النسبية)
١٣,٣	قوية جداً
٤,٦٢	قوية
٤,٥١	متوسطة
٤,٤٢	قوية
٤,٣٣	قوية
٤,١٨	ضعيفة
٤,٠٨	ضعيفة
٣,٦٤	ضعيفة
٣,٤٩	متوسطة
٣,٤٠	ضعيفة
٣,٢٢	متوسطة

تعريفات مستخدمة:

تعريف * الشدة النسبية (%):

١٠٠ – ٦٠	vs (قوية جداً)
٦٠ – ٣٠	s (قوية)
٣٠ – ١١	m (متوسطة)
١١ – ٥	w (ضعيفة)
< ٥	vw (ضعيفة جداً)

٥ * تشتق الشدات النسبية من الرسومات البيانية وللحيود والمقاسة من خلال فتحات متغيرة.

مثال رقم (٩):

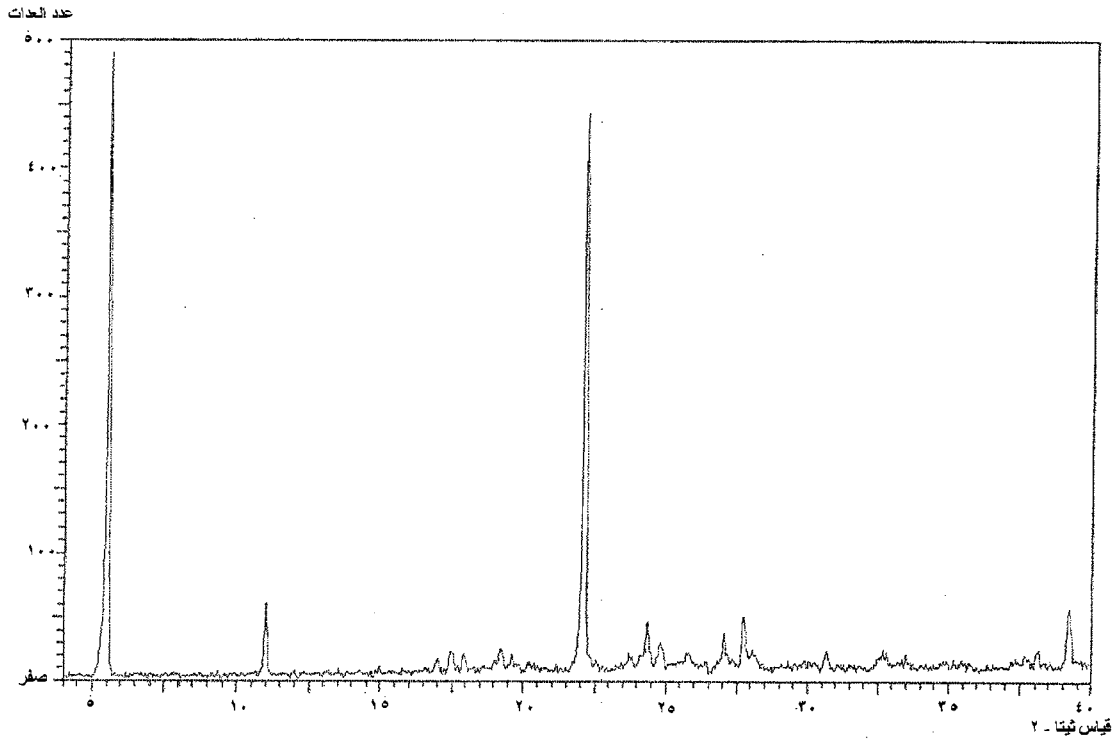
ملح N- بترايل – ٢ – فينيل إيثانامينيم لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

تم خلط (٠,٩٨) جم من حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، (٠,٥٢) مل من N – بترايل – ٢ – فينيل إيثيل أمين وذلك في (١) مل (IPA). ثم أضيف (٤) مل من n – بيوتيل أسيتات، ثم تم تطعيم المحلول الناتج بإضافة بللورات صغيرة من المادة المراد إجراء تبلرها. بعدها، تم تقليب المحلول الملاطي الرقيق القوام في درجة حرارة الغرفة لمدة > (٧٢) ساعة، ثم تم إجراء التبخير إلى حيث بلوغ درجة الجفاف تقريباً، ثم أجرى الترشيح. بعد ذلك، تم تحليل الناتج بواسطة (LC) للتأكد من نتائج الاختبار التي تم التوصل إليها.

مثال رقم (١٠):

ملح N- بترايل – ٢ – (بترايل أمينو) إيثانامينيم لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

تم خلط (٠,٩٨) جم من حمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، (٠,٤٦) مل منN، N – داى بترايل إيثيلين داى أمين وذلك في (١) مل أيزوبروبانول. ثم تمت إضافة (٤) مل من n – بيوتيل أسيتات، ثم تم تقليب المحلول الملاطي الرقيق القوام في درجة حرارة الغرفة لمدة أكثر من (٧٢) ساعة، ثم تم إجراء الترشيح. بعد ذلك، تم تحليل الناتج بواسطة LC للتأكد من نتائج الاختبار التي تم الحصول عليها. ثم تم إجراء تحليل للناتج باستخدام (XRPD).



[شكل رقم (هـــ)]: نموذج تحليل ملح N- بترايل – ٢ – (بترايل أمينو) إيثانامونيم لحمض (S٢) – ٢ – إيثوكسى ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينـــــو] – ٢ – أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

قيمة – d (بالأنجستروم)	الشدة (النسبية)
١٠,٢	قوية جداً
٨,١	متوسطة
٤,٠٣	قوية جداً
٣,٦٦	ضعيفة
٣,٣٠	ضعيفة
٣,٢٢	ضعيفة
٢,٣٠	ضعيفة

تعريفات مستخدمة :

تعريف * الشدة النسبية (%) :

٦٠ — ١٠٠	vs (قوية جداً)
٣٠ - ٦٠	s (قوية)
١١- ٣٠	m (متوسطة)
٥ — ١١	w (ضعيفة)
٥ >	vw (ضعيفة جداً)

* تشتق الشدات النسبية من الرسومات البيانية وللحيود والمقاسة من خلال فتحات متغيرة.

٥ مثال رقم (١١):

ملح N- بترايل — ٢ — (بترايل أمينو) إيثانامينيم لحمض (S٢) — ٢ — إيثوكسى ٣ — (٤ — {٢ — [هكسيل (٢ — فينيل إيثيل) أمينو] — ٢ — أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك.

تم خلط (٠,٩٨) جم من حمض (S٢) — ٢ — إيثوكسى ٣ — (٤ — {٢ — [هكسيل (٢ — فينيل إيثيل) أمينو] — ٢ — أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك، (٠,٥٢) مل من N — بترايل — ٢ — فينيل إيثيل أمين وذلك في (١) مل (IPA). ثم أضيف (٤) مل من n — بيوتيل أسيتات، ثم تم تطعيم المحلول الناتج بإضافة بللورات صغيرة من المادة المراد إجراء تبلرها. بعدها، تم تقليب المحلول الملاطي الرقيق القوام في درجة حرارة الغرفة لمدة > (٧٢) ساعة، ثم تم إجراء التبخير إلى حيث بلوغ درجة الجفاف تقريباً، ثم أجرى الترشيح. بعد ذلك، تم تحليل الناتج بواسطة (LC) للتأكد من نتائج الاختبار التي تم التوصل إليها.

عناصر الحماية

١ ١ - مركب يتم اختياره من مركب واحد أو أكثر من المركبات التالية:

٢ ملح (R١، S٢) - ٢ - هيدروكسى إندان - ١ - أمين لحمض (S٢) - ٢ -

٣ إيثوكسى - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ -

٤ أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك؛ أو

٥ ملح L- أرجينين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسى - ٣ - (٤ -

٦ {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسى} فينيل)

٧ بروبانويك؛ أو

٨ ملح ثلاثي - بيوتيل أمين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسى - ٣ -

٩ (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسى}

١٠ فينيل) بروبانويك ؛ أو

١١ ملح كولين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسى - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ -

١٢ فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك ؛ أو

١٣ ملح أدامانتيل أمين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسى - ٣ - (٤ -

١٤ {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسى} فينيل)

١٥ بروبانويك ؛ أو

١٦ ملح N - بترايل -٢ - فينيل إيثانامينيم لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسى - ٣ -

١٧ (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسى}

١٨ فينيل) بروبانويك؛ أو

١٩ ملح N - بترايل - ٢ - (بترايل أمينو) إيثانامينيم لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسى

٢٠ - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو

٢١ إيثوكسى} فينيل) بروبانويك؛ أو

٢٢ ملح تريس (هيدروكسى ميثيل) ميثيل أمين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسى - ٣

٢٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسى}

٢٤ فينيل) بروبانويك.

٢ - مركب وفقاً لعنصر الحماية رقم (١)، حيث يتم فيه اختيار المركب من مركب واحد أو أكثر من المركبات التالية:

ملح (R١، S٢) - ٢ - هيدروكسي إندان - ١ - أمين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسي - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك؛ أو

ملح L- أرجينين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسي - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك؛ أو

ملح ثلاثي - بيوتيل أمين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسي - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك ؛ أو

ملح كولين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسي - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك ؛ أو

ملح تريس (هيدروكسي ميثيل) ميثيل أمين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسي - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك.

٣ - مركب وفقاً لعنصر الحماية رقم (١)، حيث يتم فيه اختيار المركب من:

ملح أدامانتيل أمين لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسي - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك ؛ أو

ملح N - بترايل -٢ - فينيل إيثانامينيم لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسي - ٣ - (٤ - {٢ - [هكسيل (٢ - فينيل إيثيل) أمينو] - ٢ - أوكسو إيثوكسي} فينيل) بروبانويك؛ أو

ملح N - بترايل - ٢ - (بترايل أمينو) إيثانامينيم لحمض (S٢) - ٢ - إيثوكسي

٩ – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيـــل) أمينـــو] – ٢ – أوكســـو
١٠ إيثوكسى} فينيل) بروبانويك؛ أو

١ ٤ – مركب يتم اختياره من:
٢ ملح (R١، S٢) – ٢ – هيدروكسى إندان – ١ – أمين لحمـــض (S٢) – ٢ –
٣ إيثوكسى – ٣ – (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيـــل إيثيـــل) أمينـــو] – ٢ –
٤ أوكسو إيثوكسى} فينيل) بروبانويك؛ أو
٥ ملـــح L- أرجينـــــين لحمـــــض (S٢) – ٢ – إيثوكســـــى – ٣ – (٤ –
٦ {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكسو إيثوكســـى} فينيـــل)
٧ بروبانويك؛ أو
٨ ملـــح ثلاثـــي – بيوتيـــل أمـــين لحمـــض (S٢) – ٢ – إيثوكســـــى – ٣ –
٩ (٤ – {٢ – [هكسيل (٢ – فينيل إيثيل) أمينو] – ٢ – أوكســـو إيثوكســـى}
١٠ فينيل) بروبانويك ؛ أو

١ ٥ – ملح وفقاً لأي من عنـــاصر الحمايـــة الســـابقة مـــن رقـــم (١) إلى رقـــم
٢ (٤)، حيث يكون عبارة عن ذوابة، أو هيدرات، أو خليط من "ذوابة/ هيـــدرات"،
٣ أو في صورة غير ذوابة، أو في صورة أنهيدرات.

١ ٦ – ملح وفقاً لأي من عنـــاصر الحمايـــة الســـابقة مـــن رقـــم (١) إلى رقـــم
٢ (٥)، يكون في صورة متبلرة تبلراً كاملاً أو متبلراً بصورة جزئية.