



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31902 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/5377; A61P 7/02; A61P 9/00**
- (43) Date de publication : **01.12.2010**
- 
- (21) N° Dépôt : **32895**
- (22) Date de Dépôt : **08.06.2010**
- (30) Données de Priorité : **11.12.2007 US 61/007,406**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/010211 03.12.2008**
- (71) Demandeur(s) :
- **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, MULLERSTRASSE 178 13353 BERLIN (DE)**
  - **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V, Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse (BE)**
- (72) Inventeur(s) :
- KALLABIS, Harald ; THIELEMANN, Wolfgang ; PERZBORN, Elisabeth ; RÖHRIG, Susanne ; KUBITZA, Dagmar ; SPIRO, Theodore ; HASKELL, Lloyd ; MAHAL, Jeet**
- (74) Mandataire : **CABINET GHARS**
- 
- (54) Titre : **OXAZOLIDINONES POUR LE TRAITEMENT ET/OU LA PROPHYLAXIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE L'UTILISATION D'INHIBITEURS SÉLECTIFS DU FACTEUR XA DE COAGULATION, NOTAMMENT DES OXAZOLIDINONES DE FORMULE (I), POUR LE TRAITEMENT ET/OU LA PROPHYLAXIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET/OU DE TROUBLES ASSOCIÉS À L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AINSI QUE LEUR UTILISATION POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS PHARMACEUTIQUES POUR LE TRAITEMENT ET/OU LA PROPHYLAXIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET/OU DE TROUBLES ASSOCIÉS À L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.

## أوكسازليدينونات من أجل علاج و/أو الوقاية من فشل القلب

### الملخص

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مثبطات انتقائية من عامل التجلط Xa (selective inhibitors of coagulation factor Xa), بالتحديد من oxazolidinones من الصيغة (I), من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب (heart failure) و/أو اضطرابات مرتبطة مع فشل القلب بالإضافة إلى استخدامهم في تحضير عقاقير دوائية (pharmaceutical drugs) من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب و/أو اضطرابات مرتبطة مع فشل القلب.

بسم الله الرحمن الرحيم  
 أوكسازليدينونات من أجل علاج و/أو الوقاية من فشل القلب  
الوصف التفصيلي

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مثبطات انتقائية من عامل التجلط Xa (selective inhibitors of coagulation factor Xa) بالتحديد من oxazolidinones من الصيغة (I)، من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب (heart failure) و/أو اضطرابات مرتبطة مع فشل القلب بالإضافة إلى استخدامهم في تحضير عقاقير دوائية (pharmaceutical drugs) من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب و/أو اضطرابات مرتبطة مع فشل القلب. 5

الخلفية التقنية

إن oxazolidinones من الصيغة (I) معروفين من WO-A-01/047919 و يعملون بصورة خاصة كمثبطات انتقائية من عامل التجلط Xa و مثل مضادات تجلط. 10  
 إن oxazolidinones من الصيغة (I) تثبط عامل التجلط Xa انتقائياً. من الممكن توضيح التأثير المضاد للتخثر من مثبطات عامل Xa في نماذج حيوانية متعددة (cf. U. Sinha, P. Ku, J. Malinowski, B. Yan Zhu, R.M. Scarborough, C.K. Marlowe, P.W. Wong, P. Hua Lin, S.J. Hollenbach, Antithrombotic and hemostatic capacity of factor Xa versus thrombin inhibitors in models of venous and arteriovenous thrombosis, *European Journal of Pharmacology* **2000**, 395, 51-59; A. Betz, Recent advances in Factor Xa inhibitors, *Expert Opin. Ther. Patents* **2001**, 11, 1007; K. Tsong Tan, A. Makin, G.Y.H. Lip, Factor X inhibitors, *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2003**, 12, 799; J. Ruef, H.A. Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, 12, 781; M.M. Samama, Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors, *Thrombosis Research* **2002**, 106, V267; M.L. Quan, J.M. Smallheer, The race to an orally active Factor Xa inhibitor, Recent advances, *J. Current Opinion in Drug Discovery & Development* **2004**, 7, 460-469) 15 20

وفي الدراسات الإكلينيكية في براءات الاختراع

(The Ephesus Study, *Blood* **2000**, 96, 490a; The Penthifra Study, *Blood* **2000**, 96, 490a; The Pentamaks Study, *Blood* **2000**, 96, 490a-491a; The Pentathlon Study, *Blood* **2000**, Vol 96, 491a).

لذلك يفضل يمكن استعمال مثبطات عوامل Xa في علاجات من أجل الوقاية و/أو العلاج من اضطرابات تخثرية. 5

توضح مثبطات عامل Xa انتقائية نافذة علاجية واسعة. من الممكن توضيح هذا في نماذج حيوانية متعددة حيث توضح مثبطات عامل Xa انتقائية تأثير مضاد للتخثر بدون تطويل فترة النزيف أو تقليل فترة النزيف جدا

(cf. RJ Leadly, Coagulationfactor Xa inhibition: biological background and rationale, *Curr. Top. Med. Chem.* **2001**, 1, 151-159). 10

لذلك, لا يرغب في إعطاء جرعة مفردة من مضادات التجلط من صنف مثبطات عامل Xa انتقائية.

فشل القلب, المرادف له فشل قلب محتقن (CHF) أو فشل قلبي أو فشل قلب حاد أو مزمن, هو الحالة المرضية الفسيولوجية التي فيها لا يستطيع القلب ضخ دم بمعدل يتناسب مع متطلبات الأنسجة الأيضية أو يستطيع ضخ الدم الكافي فقط من ضغط ملء متزايد 15

(W S Colucci, E.Braunwald. Pathophysiology of Heart Failure page 394-420 in Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, ed. E. Braunwald, WB Saunders Company, 5<sup>TH</sup> edition).

وهو عادة نتيجة عيب في انقباض عضلة قلبية, أي احتشاء عضلة قلبية أو ارتفاع ضغط الدم. في وجود اضطراب في انقباضية العضلة القلبية أو عيب ديناميكي دموي زائد واقع على البطين, أو كلاهما, يعتمد القلب على عدد من آليات تكيف لاستبقاء وظيفته للضخ. إن آلية واحدة مهمة مثل عملية تعديل القلب نتيجة الحدث المرضي, الذي يمكن أن يؤدي إلى تدهور شديد في وظيفة القلب. 20

تتضمن الملامح المرضية الفسيولوجية لفشل القلب حالة تجلط سابق للدم مزمنة مما يعرض إلى انسداد وعاء دموي بجلطة. توضح الدراسات الإكلينيكية احتمالية متزايدة لحدوث انسداد شرياني أو وريدي في مرضى CHF 25

[White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107 (23 suppl 1):14-18].

هناك دليل جيد يربط دلالات متزايدة من فرط قابلية التجلط وحوادث انسداد وعائي مع نتيجة عكسية في المرضى، ومعدلات متزايدة من نسبة انتشار المرض و حالات الوفاة. يبرهن على نشاط التجلط المنشط بواسطة NTF متزايد، معقدات thrombin و مضاد thrombin 5 (TAT), D-dimer, جزء F1 + 2 من prothrombin, fibrinopeptide A, IL-6

(Garg RK et al. Prog Cardiovasc Dis. 1998; 41:225-236. Davis CJ et al. Int J Cardiol 2000; 75:15-21).

إن فرط قابلية تجلط، انسداد وعاء شرياني أو وريدي، متضمنا مثل انسداد وعاء دموي رئوي (PE)، احتشاء عضلة قلبية، سكتة، يمكن أن يزيدوا من سوء حالة وظيفة القلب، يمكن أن يحثوا على فقدان التوازن الوظيفي ويمكن أن يضرروا أعضاء وأنسجة أخرى في أفراد مع CHF، لذلك تزداد معدلات الإصابة بالمرض والوفاة بالإضافة، إلى ذلك فإن CHF يمكن أن يؤثر على النتيجة الإكلينيكية لمرضى مع انسداد وعاء دموي و PE، وكلا الحالتان تزيدان من سوء النتيجة. 10

بالإضافة إلى دورهم المهم في تنشيط نظام التجلط مما يؤدي إلى فرط قابلية التجلط والانسداد الوعائي الدموي، من المعروف عن عامل Xa و thrombin أن لهما تأثيرات متعددة النمط الظاهري مختلفة. لذلك، فهما مسببان قويان للانقسام الفتيلي في الخلية الذي يحث تكاثر الخلية، ويحثان و/أو يزيدان الانقباض الوعائي. إن إرسال إشارة بواسطة thrombin يؤدي إلى إفراز cytokine يسبق الالتهاب. إن معالجة مع مثبطات FXa، بجانب تثبيطهم لتجلط الدم، يمكن أن يخمدوا التأثير المحث المسبب للانقسام الفتيلي في الخلية، التآثر القابض للأوعية والالتهابي من FXa و thrombin، يخمد تأثير الأخير بتنشيط توليد thrombin. 15

إن علاج مضاد للتخثر مع أي من aspirin أو warfarin يؤدي إلى انخفاض في معدلات الحالات الإكلينيكية بالمقارنة مع أفراد لم يتعاطوا عقاقير مضادة للتخثر. إن تضاد التجلط بواسطة علاج warfarin يقلل أيضا معدلات إدخال المستشفى بسبب CHF، لكن بالمقابل ترتفع معدلات نزيف كبير. إن استخدام aspirin يمكن أن يزيد المخاطرة بإدخال المستشفى بسبب CHF. 20

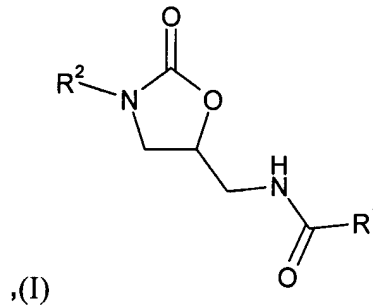
[1] Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HEFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87 (6 Suppl): V194-V1101. 2) Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and risk of stroke after myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336; 251-257. 3) The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987, 316:1429-1435. 4) Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1074-1080].

تم حاليا اكتشاف, بصورة مدهشة, أن مثبطات انتقائية من عامل التجلط Xa, بالخصوص oxazolidinones من الصيغة (I), يناسبون أيضا الوقاية من و/أو العلاج من فشل القلب و/أو اضطرابات ترتبط بفشل القلب.

### الكشف عن الاختراع 15

لذلك يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مثبطات عامل Xa انتقائية من أجل تحضير علاجات أو تركيبات دوائية من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب و/أو اضطرابات ترتبط بفشل القلب.

لذلك يتعلق الاختراع الحالي بالخصوص باستخدام مركبات من الصيغة (I)



20

الذي فيه

R<sup>1</sup> هو 2-thiophene الذي يستبدل في موقع 5 بشق من مجموعة chlorine, methyl, bromine أو trifluoromethyl,

R<sup>2</sup> هو -D-A:

حيث:

الشق "A" هو phenylene؛

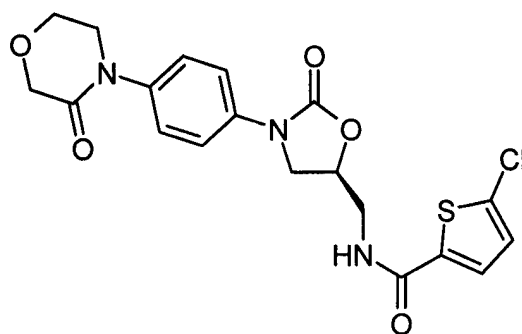
حيث:

5 يمكن اختياريا استبدال المجموعة "A" الموضحة أعلاه مرة أو مرتين في الموقع meta بالنسبة للارتباط إلى oxazolidinone بواسطة شق من مجموعة nitro, chlorine, fluorine, cyano, methyl, trifluoromethyl, amino أو

10 إن الشق "D" هو heterocycle مشبع من 5 أو 6 أعضاء المتصل بواسطة ذرة nitrogen إلى "A"، الذي له مجموعة carbonyl تجاور مباشرة ذرة nitrogen المتصلة، والذي فيه يمكن استبدال عضو carbon لحلقة بواسطة ذرة مغايرة من التسلسل N, S, O؛ وأملاحهم، موادهم المنحلة المقبولين دوائيا ومواد منحلة من الأملاح لتحضير علاجات أو تركيبات دوائية من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل قلب و/أو اضطرابات مرتبطة مع فشل القلب.

تعطى أيضا أفضلية خاصة جدا في هذه العلاقة إلى استخدام المركب 5-chloro-N-

15 (({5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide (مثال 1) الذي له الصيغة التالية



20 وأملاحه، موادهم المنحلة المقبولين دوائيا ومواد منحلة من الأملاح لتحضير علاجات أو تركيبات دوائية من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل قلب و/أو اضطرابات مرتبطة مع فشل القلب.

حتى الآن، توصف أساسيا oxazolidinones فقط مثل مضادات حيوية، وفي حالات قليلة مثل مثبطات MAO ومضادات توليد fibrin

(Review: B. Riedl, R. Endermann, *Exp. Opin. Ther. Patents* 1999, 9, 625),

ومجموعة [acylaminomethyl]-5 صغيرة (يفضل [acetylaminomethyl]-5) يتضح أهميته الأساسية من أجل تأثير مضاد للبكتريا.

5 توضيح -aryl و heteroarylphenyloxazolidinones مستبدلين الذين فيهم شق phenyl مستبدل أحاديا أو مستبدل بصورة متعددة يمكن أن يرتبط إلى ذرة N من حلقة oxazolidinone والذي يمكن أن يكون له عند الموقع 5 من حلقة oxazolidinone مختلف 5 N-methyl-2-thiophenecarboxamide غير مستبدل، واستخدامهم كمواد مع تأثير مضاد للبكتريا في براءات الاختراع الأمريكية US-A-5 801 246, US-A-5 929 248, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 و US-A-5 565 571.

10 إضافيا، تعرف oxazolidinones تشمل benzamidines مثل مواد وسطية مخلقة في تخليق مثبطات عامل Xa أو مضادات توليد fibrin (WO-A99/31092, EP-A-623615).

15 إن مركبات طبقا إلى الاختراع هي مركبات من الصيغة (I) وأملاح، مواد منحلة ومواد منحلة من أملاحها، المركبات من الصيغ المذكورة أدناه التي تغطيها الصيغة (I) وأملاح، مواد منحلة ومواد منحلة من أملاحها ومركبات مذكورين أدناه مثل أمثلة عملية تغطيهم الصيغة (I) وأملاح، مواد منحلة ومواد منحلة من أملاحهم، حتى الآن مثل المركبات من الصيغ المذكورين أدناه التي تغطيها الصيغة (I) لم تكن بالفعل أملاح، مواد منحلة ومواد منحلة من الأملاح.

20 اعتمادا على بنائهم، يمكن أن تتواجد المركبات طبقا إلى الاختراع في أشكال (isomeric) فراغية (diastereomers, enantiomers). لذلك يتضمن الاختراع الحالي enantiomers أو diastereomers وخطات مقابلة منهم. من هذه الخلطات من enantiomers و/أو diastereomers يمكن عزل المكونات المتجانسة كيميائيا فراغيا في أسلوب معروف.

حتى الآن يمكن أن توجد المركبات طبقا للاختراع في أشكال tautomeric، يتضح الاختراع الحالي كل الأشكال tautomeric.

25 مثل أملاح في السياق من الاختراع الحالي، تفضل أملاح غير مضره فسيولوجيا من المركبات طبقا إلى الاختراع. يتضمن أيضا أملاح لا تناسب بحد ذاتها التطبيقات الدوائية، لكن على سبيل المثال أن تستخدم من أجل عزل أو تنقية المركبات طبقا إلى الاختراع.

إن أملاح غير مضره فسيولوجيا من المركبات طبقا إلى الاختراع تتضمن أملاح إضافة حمض من أحماض معدنية، carboxylic acids و sulphonic acids، مثل أملاح من



,phosphoric acid ,sulphuric acid ,hydrobromic acid ,hydrochloric acid  
 ,toluene-sulphonic acid ,ethane-sulphonic acid ,methanesulphonic acid  
 trifluoroacetic ,acetic acid ,naphthalene-edisulphonic acid ,benzenesulphonic acid  
 ,fumaric acid ,citric acid ,malic acid ,tartaric acid ,lactic acid ,propionic acid ,acid  
 .benzoic acid و maleic acid 5

إن أملاح غير مضره فسيولوجيا من المركبات طبقا إلى الاختراع تتضمن أيضا أملاح  
 من قواعد تقليدية, على سبيل المثال ويفضل أملاح فلز alkali (مثل أملاح sodium  
 و potassium), أملاح أرضية قلوية (مثل أملاح calcium و magnesium) وأملاح  
 ammonium, مشتقة من ammonia أو amines عضوية مع 1 إلى 16 ذرة C, على سبيل  
 المثال ويفضل ethylamine ,diethylamine ,triethylamine ,ethyl-diiso-propyl-amine ,  
 monoethanolamine ,diethanolamine ,triethanolamine ,dicyclohexylamine ,  
 arginine ,N-methyl-morpholine ,dibenzylamine ,procaine ,dimethylaminoethanol  
 ,lysine و ethylenediamine و N-methylpiperidine.

في السياق من الاختراع فإن تلك الأشكال من المركبات طبقا إلى الاختراع التي في  
 الحالة الصلبة أو السائلة تكون معقد بالتنسيق مع جزيئات مذيب مثل مواد منحلّة. إن  
 hydrates هي شكل محدد من المواد المنحلّة، حيث يحدث التناقص مع الماء. إن hydrates  
 هي المفضلة كمواد منحلّة في محتوى الاختراع الحالي.

بالإضافة لذلك، فإن الاختراع الحالي يتضمن عقاقير أولية من المركبات طبقا للاختراع.  
 إن المصطلح "عقاقير أولية (prodrugs)" يتضمن المركبات التي يمكن أن تكون نشطة أو  
 غير نشطة حيويًا، لكن لا تتحول إلى المركبات طبقا للاختراع (على سبيل المثال أيضا أو  
 متحللة مائيا) خلال زمن إقامتها في الجسم.

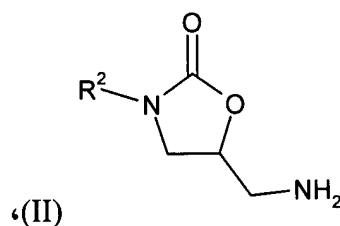
في محتوى الاختراع الحالي، ما لم يحدد بطريقة أخرى، فإن البدائل لها المعاني التالية:  
 heterocycle مشبعة ذات 5 أو 6 أعضاء الذي ترتبط بواسطة ذرة nitrogen مع "A"، الذي  
 يكون له مجموعة carbonyl متجاورة مباشرة لترتبط ذرة nitrogen، وقد يستبدل فيها عضو  
 حلقة carbon بواسطة ذرة مغايرة من السلاسل S، N و O، وقد تذكر على سبيل المثال مثل:

2-oxo- ,2-oxo-piperazine-1-yl ,2-oxo-piperidine-1-yl ,2-oxo-pyrrolidine-1-yl  
 ,morpholine-1-yl ,3-oxo-thiomorpholine-4-yl ,2-oxo-1,3-oxazolidine-1-yl

2-oxo-1,3-oxazinan-1-yl و 2-oxo-imidazolidine-1-yl و 2-oxo-tetrahydropyrimidine-1-yl.

### وسائل تنفيذ الاختراع

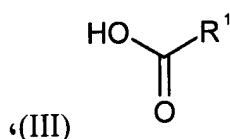
يمكن تحضير مركبات الصيغة (I) سواء، بعملية بديلة،  
5 [أ] تفاعل مركبات من الصيغة العامة (II):



التي فيها:

الشق R<sup>2</sup> له المعنى المشار إليه أعلاه،

مع carboxylic acids من الصيغة العامة (III):



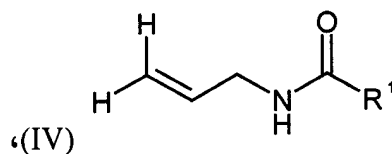
10

التي فيها:

الشق R<sup>2</sup> له المعنى المشار إليه أعلاه،

أو بطريقة أخرى مع carbonyl halides المقابلة، يفضل carbonyl chlorides، أو بطريقة  
أخرى مع carboxylic anhydrides تخليقية أو مخلوطة مقابلة من carboxylic acids من  
الصيغة العامة (III) المحددة أعلاه 15

في مذيبات خاملة، حيث تكون متلائمة مع عامل كاشف نشط أو مقترن و/أو مع قاعدة،  
لإعطاء مركبات الصيغة العامة (I)  
أو بطريقة أخرى بعملية بديلة:  
[ب] تحويل مركبات الصيغة العامة (IV):

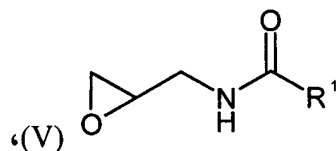


20

التي فيها:

الشق R<sup>2</sup> له المعنى المشار إليه أعلاه،

مع عامل oxidizing منتقى مناسب في مذيب خامل إلى epoxide المقابل من الصيغة العامة (V):



التي فيها:

5 الشق R<sup>1</sup> له المعنى المشار إليه أعلاه،

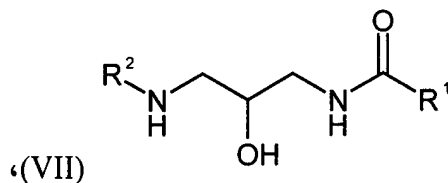
وتتفاعل في مذيب خامل، عندما تكون متلائمة في وجود حفاز، مع amine من الصيغة العامة (VI):



التي فيها:

10 الشق R<sup>2</sup> له المعنى المشار إليه أعلاه،

بتحضير المركبات مبدئيا من الصيغة العامة (VII):



التي فيها:

الشقان R<sup>1</sup> و R<sup>2</sup> لهما المعاني المشار إليها أعلاه،

و 15

بتدوير متعاقب في مذيب خامل في وجود مكافئات phosgene أو phosgene مثل، carbonyldiimidazole (CDI) إلى مركبات من الصيغة العامة (I).

20 إن المذيبات المناسبة للعمليات الموصوفة أعلاه هي في هذه الحالات مذيبات عضوية التي تكون خاملة تحت شروط التفاعل. إن هذه تتضمن halohydrocarbons مثل 1,2-dichloroethane ، trichloromethane ، dichloromethane ، tetrachloromethane ، trichloroethane ، 1,2-dichloroethylene أو trichloroethylene ، diethyl ether ، tetrahydrofuran ، glycol dimethyl ether أو ethers مثل diethylene glycol dimethyl ether ، n-butanol ، isopropanol ، tert-butanol ، hydrocarbons مثل benzene ، xylene ، methanol ، ethanol ، n-propanol ، alcohols مثل

toluene، hexane أو cyclohexane، dimethylformamide، dimethyl sulfoxide، dimethyl  
acetone، pyridine، hexamethyl-phosphoric triamide أو ماء.  
بطريقة مماثلة من الممكن للاستخدام خلطات المذيب المتكونة من المذيبات المذكورة  
سابقاً.

5 إن العوامل الكاشفة النشطة أو المقترنة المناسبة للعمليات الموصوفة أعلاه هي في هذه  
الحالات عوامل كاشفة مستخدمة طبيعياً لهذه الأغراض، على سبيل المثال  $N'$ -(3-dimethyl  
aminopropyl)- $N$ -ethylcarbodiimide · HCl،  $N,N'$ -dicyclohexylcarbodiimide  
1-hydroxy-1H-benzotriazole · H<sub>2</sub>O، إلخ.

10 تكون القواعد المناسبة في الغالب قواعد غير عضوية أو عضوية. يفضل أن تتضمن هذه  
hydroxides فلز قلوي مثل، sodium أو potassium hydroxide أو carbonates فلز قلوي  
مثل sodium أو potassium carbonate أو sodium أو potassium methanolate أو sodium  
أو potassium ethanolate أو potassium tert-butoxide أو amides مثل sodamide،  
lithium bis-(trimethylsilyl)amide أو lithium diisopropylamide أو amines مثل  
triethylamine، diisopropylethylamine، diisopropylamine أو 4- $N,N$ -dimethylamino  
pyridine أو pyridine 15

يمكن استعمال قاعدة في هذه الحالة في كمية من 1 إلى 5 جزيء جرامي، يفضل من 1  
إلى 2 جزيء جرامي، على أساس 1 جزيء جرامي من مركبات الصيغة العامة (I).  
تتم التفاعلات عموماً في درجة حرارة من المدى -78° مئوية إلى درجة حرارة إعادة  
تكثيف البخار، يفضل في المدى من صفر° مئوية إلى درجة حرارة إعادة تكثيف البخار.  
20 يمكن إجراء التفاعلات تحت ضغط جوي، متزايد أو منخفض (أي في المدى من 0,5 إلى  
5 بار)، عموماً تحت ضغط جوي.

تناسب عوامل oxidizing انتقائية كلاً من تحضير epoxides ومن أجل oxidation  
التي تجرى إختيارياً على sulfone، sulfoxide أو N-oxide وعلى سبيل المثال،  
m-chloroperbenzoic acid (MCPBA)، sodium metaperiodate، N-methylmorpholine  
N-oxide (NMO)، monoper-oxyphthalic acid أو osmium tetroxide 25  
إن الشروط المستخدمة لتحضير epoxides هي الشروط التقليدية لتلك التحضيرات.

من أجل شروط تفصيلية لعملية oxidation, التي تنفذ عند الملاءمة, إلى sulfone, N-oxide أو sulfoxide, يمكن الإشارة إلى الأدبيات التالية:

M.R. Barbachyn *et al. J. Med. Chem.* **1996**, 39, 680 and WO-A-97/10223.

5 إن المركبات من الصيغ (II), (III), (IV) و (VI) تعرف بحد ذاتها للعامل الماهر أو يمكن تحضيرهم بأساليب تقليدية. من أجل oxazolidinones, بالتحديد 2-(aminomethyl)-5-

oxooxazolidines المرغوب, انظر WO-A-98/01446؛ WO-A-93/23384؛ WO-A-

J.A. Tucker *et al. J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3727; S.J. Brickner *et al.*؛ 97/03072

. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 673; W.A. Gregory *et al. J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1673

10 توصف العملية لتخليق المركبات من الصيغة العامة (I) بالتفصيل في WO-A-01L047919.

15 من أجل الغرض من الاختراع الحالي يتضمن "فشل القلب" (heart failure), بالتحديد, اضطرابات خطيرة مثل, فشل قلبي, فشل قلب مزمن, فشل قلب محتقن, فشل قلبي محتقن, فشل قلب حاد, فشل قلب وظيفي, فشل انقباض القلب, فشل انبساط القلب, فشل قلب أيمن, فشل قلب أيسر, قصور القلب, قصور قلبي, قصور قلبي مزمن, فقدان توازن وظيفي قلبي, فشل القلب في الإخراج العالي, فشل القلب في الإخراج المنخفض, اعتلال عضلة قلبية, اعتلال عضلة قلبية ممتدة واعتلال عضلة قلبية متضخمة.

20 من أجل الغرض من الاختراع الحالي يتضمن "اضطرابات مرتبطة بفشل القلب", بالتحديد, تدهور مستفحل في وظائف قلبية, فقدان توازن وظيفة القلب وبسبب ذلك تتضرر أعضاء وأنسجة أخرى, فرط قابلية التجلط, حوادث تجلط انسدادى وريدي وشرياني, انسداد وعاء دموي رئوي (PE), احتشاء عضلة قلبية وسكتة.

إضافة لذلك, يتعلق الاختراع الحالي بطريقة من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب و/أو اضطرابات مرتبطة بفشل القلب في جسم آدمي أو حيواني مع استخدام كمية فعالة من مثبط عامل Xa انتقائي, أو علاج, يشمل على الأقل مثبط عامل Xa انتقائي في اتحاد مع مادة واحدة مساعدة أو مسوغة مقبولة دوائيا أو أكثر.

25 إضافة لذلك, يتعلق الاختراع الحالي بطريقة من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب و/أو اضطرابات مرتبطة بفشل القلب في جسم آدمي أو حيواني مع استخدام كمية فعالة من

مركب واحد على الأقل من الصيغة (I)، أو علاج، يشمل مركب واحد على الأقل من الصيغة (I) في اتحاد مع مادة واحدة مساعدة أو مسوغة مقبولة دوائيا أو أكثر.

إضافة لذلك، يتعلق الاختراع الحالي بطريقة من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب و/أو اضطرابات مرتبطة بفشل القلب في جسم آدمي أو حيواني مع استخدام كمية فعالة من على الأقل المركب 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide أو من علاج، يشمل على الأقل المركب 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarbox-amide في اتحاد مع مادة واحدة مساعدة أو مسوغة مقبولة دوائيا أو أكثر.

يوفر إضافيا الاختراع الحالي علاجات وتركيبات دوائية تشمل على الأقل مركب واحد من الصيغة (I) طبقا إلى الاختراع معا مع مادة واحدة مساعدة أو مسوغة مقبولة دوائيا أو أكثر، يمكن استخدام تلك العلاجات والتركيبات الدوائية من أجل الدلالات المرضية المذكورة أعلاه.

في تطبيق واحد، يوفر الاختراع طريقة لمنع تكون جلطة في كل الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة، حيث تشمل الطريقة إعطاء بصفة مستمرة إلى الثديي كمية فعالة علاجيا من مركب واحد على الأقل من الصيغة (I) مثل rivaroxaban.

في تطبيق آخر، تتوفر الطريقة من أجل تحسين البقاء على قيد الحياة في الثدييات، تشمل الطريقة الخطوات لإعطاء طبقا لقواعد مزممة إلى الثديي كمية فعالة علاجيا من مركب واحد على الأقل من الصيغة (I) مثل rivaroxaban، حيث تتخفف معدلات تكرار الحدوث المعينة سالفا بالنسبة إلى معدل التكرار الموضوع من قبل القياسية الملاحظة من الصحة.

في تطبيق آخر، تتناسب المركبات من الصيغة (I) تحسين معدلات الإصابة بالمرض ومعدلات الوفاة لمدى واسع من الأفراد بسبب فشل القلب، الذي يعني أيضا مرضى مع فشل القلب مع أو بدون صمامات قلب اصطناعية، مرضى مع رجفان الأذنين، مرض قلب تاجي، مرضى في مستشفى نتيجة مرضهم (مرضى في المستشفى).

في تطبيق آخر، rivaroxaban يناسب تحسين معدلات الإصابة بالمرض والوفاة لمدى واسع من الأفراد بسبب فشل القلب، الذي يعني أيضا مرضى مع فشل القلب مع أو بدون

صمامات قلب اصطناعية، مرضى مع رجفان الأذنين، مرض قلب تاجي، مرضى في مستشفى نتيجة مرضهم (مرضى معتلين طبيا).

5 في تطبيق آخر، تتوفر الطريقة لتقليل العدد من الأفراد المحتاجين إلى الرعاية الصحية في المستشفى، تشمل الطريقة الخطوات لإعطاء طبقا لقواعد مزمدة إلى ثديي كمية فعالة علاجيا من مركب واحد على الأقل من الصيغة (I) مثل rivaroxaban. حيث تنخفض معدلات تكرار الحدوث المعينة سالفا بالنسبة إلى معدل التكرار الموضوع من قبل القياسية الملاحظة من الصحة.

10 في تطبيق آخر، تتوفر الطريقة كعلاج بديل في الثدييات من أجل علاجات مضادة للتجلط وعلاجات مضادة للصفائح الدموية التي تمثل الدليل الحالي المعتمد على قياسات الصحة، تشمل الطريقة الخطوات لإعطاء طبقا لقواعد مزمدة إلى ثديي كمية فعالة علاجيا من مركب واحد على الأقل من الصيغة (I) مثل rivaroxaban، تساوي معدلات تكرار الملاحظة في الثدييات أو تقل عن معدل التكرار الموضوع من قبل القياسية الملاحظة من الصحة والتي تم استبدالها.

في تطبيق آخر، يتعلق أيضا الاختراع الحالي بالاتحادات من

15 أ-) مركبات من الصيغة (I) معا مع

ب-) عقاقير دوائية أخرى، خصوصا مع مثبطات تجمع صفائح، مضادات تجلط، مواد تحليل fibrin، مضادات تراكم الدهون في الدم، علاجات تاجية و/أو عوامل باسطة للأوعية الدموية.

20 إن "اتحادات" (Combinations) في السياق من التطبيق الحالي لا تقتصر على الصيغ الدوائية، التي تشمل كل المكونات (المسماة باتحادات جرعة مثبتة)، ومجموعات اتحاد، التي تبقى كل المكونات منفصلة عن بعضها، لكن أيضا مكونات تعطى باستمرار أو بالتعاقب مؤقتا، بشرط أن يستخدموا من أجل الوقاية/العلاج من بعض الأمراض. بالإضافة إلى، إمكانية اتحاد عقارين أو أكثر معا، وهي اتحادات ثنائية أو متعددة، على التوالي.

إن العقاقير المفردة من الاتحادات تعرف من الأدب وهم في المعظم متاحون تجاريا.

25 إن أمثلة على مثبطات تجمع صفائح دموية هي acetylsalicylic acid (مثل Aspirin)،

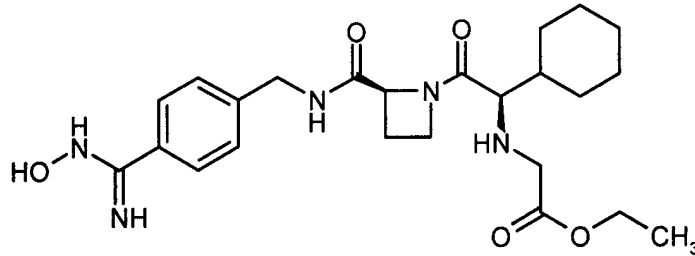
(Plavix) clopidogrel و (Ticlid) ticlopidine

أو مضادات integrin تشبهه على سبيل المثال مضادات glycoproteine IIb/IIIa تشبهه على سبيل المثال lefradafiban ، lamifiban ، tirofibane ، eptifibatide ، abciximab و fradafiban .

5 إن مضادات التخثر هي على سبيل المثال heparine (UFH) ، heparine وزن جزيئي منخفض (LMWH) تشبهه على سبيل المثال tinzaparin ، certoparin ، parnaparin ، nadroparin ، ardeparin ، enoxaparin ، reviparin ، danaparoid ومثبطات thrombin مباشرة (DTI).

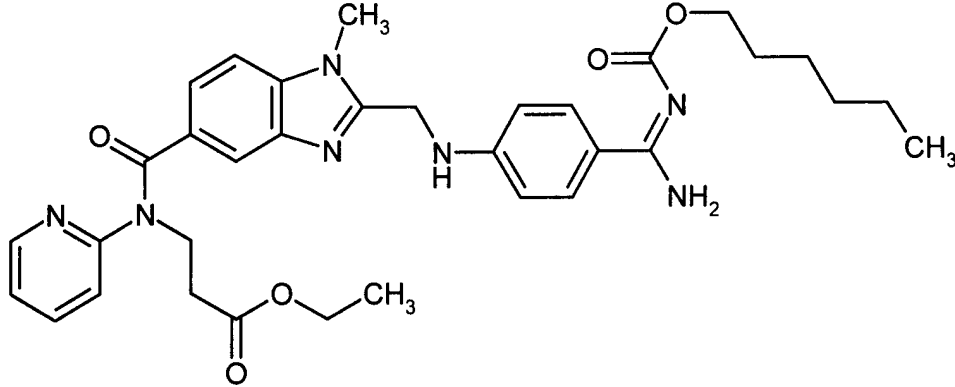
إن مثبطات thrombin المباشرة هي على سبيل المثال:

• Exanta (ximelagatran)

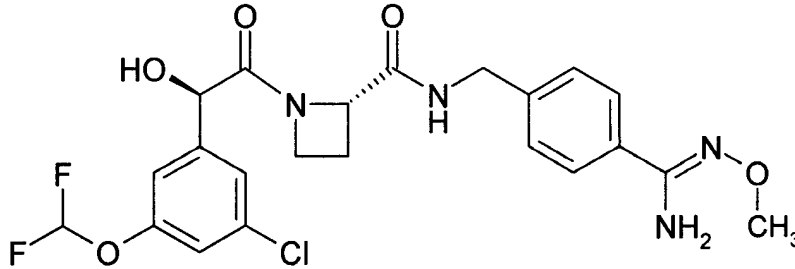


10

• Rendix (dabigatran)

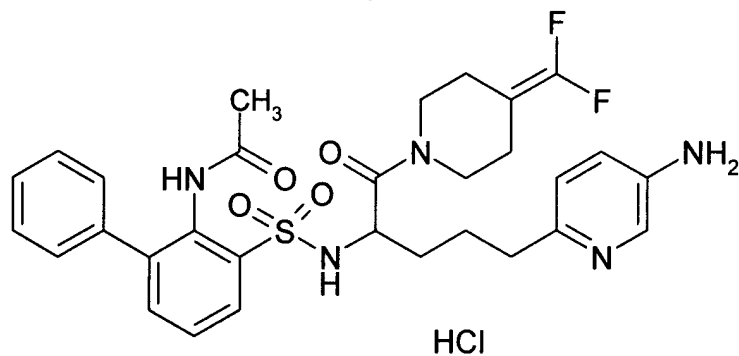


• AZD-0837 [AstraZeneca Annual Report 2006, March 19th, 2007]

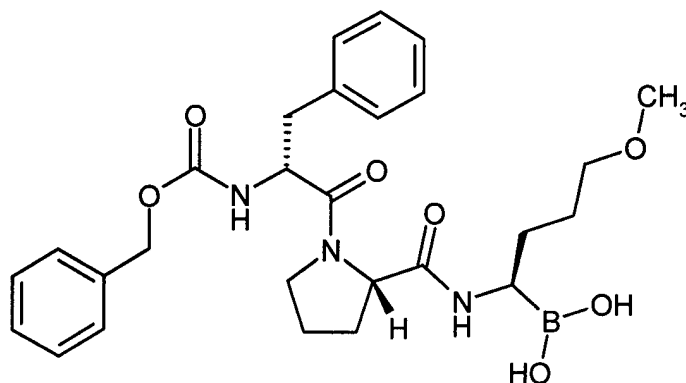




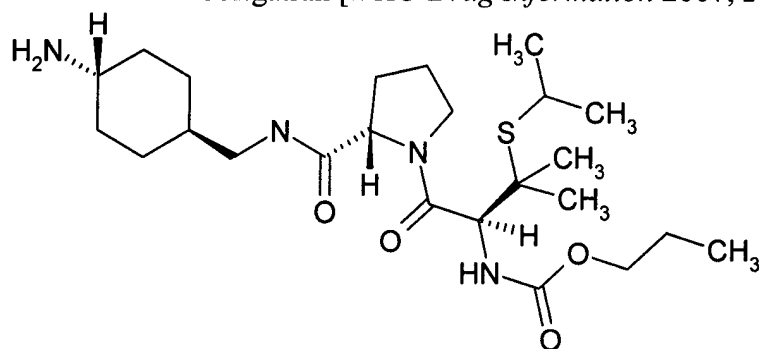
SSR-182289A [J. Lorrain *et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2003**, 304, 567-574; J.-M. Altenburger *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1713-1730]



TGN-167 [S. Combe *et al. Blood* **2005**, 106, abstract 1863 (ASH 2005)] • 5  
 N-[(Benzyloxy)carbonyl]-D-phenylalanyl-N-[(1R)-1-(dihydroxyboranyl)-4-methoxybutyl]-L-prolinamide [WO 2005/084685] •



Sofigatran [WHO Drug Information **2007**, 21, 77] •



MCC-977 [Mitsubishi Pharma website pipeline **2006**, July 25th, 2006] •  
 MPC-0920 [Press Release: „Myriad Genetics Begins Phase 1 Trial of Anti-Thrombin Drug MPC-0920“, Myriad Genetics Inc, May 2nd, 2006]

- إن منشطات plasminogen (thrombolytics/fibrinolytics) هي على سبيل المثال منشط نسيج (t-PA) plasminogen، streptokinase، reteplase و urokinase.
- مضادات تراكم دهون في الدم هم بالخصوص مثبطات HMG-CoA-(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) reductase (Mevacor; lovastatin على سبيل المثال (Pravachol; US pravastatin , (Zocor; US 4,444,784) simvastatin ,US 4,231,938) 5 (Lipitor; US atorvastatin و (Lescol; US 5,354,772) fluvastatin ,4,346,227) .5,273,995)
- إن علاجات تاجية/عوامل باسطة للأوعية الدموية هي بالخصوص مثبطات ACE (enzyme يحول angiotensin) مثل (lisinopril ,enalapril ,ramipril ,captopril ,cilazapril ,benazepril ,fosinopril ,quinapril و perindopril, أو مضادات مستقبل AII (angiotensin II) مثل (US 5,863,930) embusartan ,losartan ,valsartan ,irbesartan ,candesartan ,temisartan و eprosartan ، أو معضدات  $\beta$  adrenoceptor مثل (alprenolol ,carvedilol ,nadolol ,metoprolol ,carteolol ,betaxolol ,atenolol ,acebutolol ,bisoprolol ,propranolol و timolol، أو مضادات  $\alpha$  1 مستقبل أدرينالين مثل (prazosin ,bunazosin ,doxazosin و terazosin، أو مدرات للبول مثل 15 (amiloride ,torasemide ,piretanide ,bumetanide ,furosemide ,hydrochlorothiazide و dihydralazine ، أو مضادات aldosterone مثل spironolactone و eplerenone ، أو مشتقات موجبة مثل digoxin ، أو مواد إعاقاة قناة calcium مثل verapamil و diltiazem ، أو مشتقات dihydropyridine مثل (Adalat) nifedipine و (Nitrendipine) (Bayotensin) ، أو مانحين nitric oxide مثل (isosorbid-dinitrate ,isosorbid-5-mononitrate و glyceroltrinitrate ، أو 20 مركبات، تؤثر على الزيادة في guanosine monophosphate دائري (cGMP)، مثل محتات guanylate cyclase قابل للذوبان ( WO 98/16223 , WO 98/16507 , WO 98/23619 , WO 00/06567 , WO 00/06568 , WO 00/06569 , WO 00/21954 , WO 01/17998 , WO 01/19355 , WO 01/19776 , WO 01/19780 , WO 00/66582 , WO 01/19778 , WO 07/045366 , WO 07/045367 , WO 07/045369 , WO 07/045370 , WO 01/19778 25 .(WO 07/045433

إضافة لذلك، يتعلق الاختراع الحالي بعقاقير تشمل على الأقل مركب واحد طبقا إلى الاختراع، معا مع مادة مساعدة خاملة، غير سامة وملائمة دوائيا واحدة أو أكثر، بالإضافة إلى استخداماتهم في الأغراض المذكورة أعلاه.

5 إضافة لذلك، يتعلق الاختراع الحالي بعقاقير تشمل على الأقل مركب واحد طبقا إلى الاختراع، معا مع عقار اتحاد المذكور أعلاه واحد أو أكثر، خصوصا للاستخدام من أجل الوقاية و/أو العلاج من الأمراض المذكورة أعلاه.

10 إن المركبات طبقا إلى الاختراع يمكن أن تعمل في الجسم كله و/أو موضعيا. لهذا السبب يمكن إعطاؤهم في أسلوب مناسب، مثل عن طريق معوي، عن غير الطريق المعوي، رئويا، أنفيا، تحت اللسان، باللسان، فمي، شرجي، جلدي، عبر الجلد، في الملتحمة أو أذني أو مثل منزرع أو دعامة.

من أجل طرق الإعطاء تلك، يمكن إعطاء المركبات طبقا إلى الاختراع في أشكال إعطاء مناسبة.

15 من أجل إعطاء معوي، إن أشكال الإعطاء التي تعمل طبقا للفن، تطلق المركب طبقا إلى الاختراع بطريقة سريعة و/أو معدلة، التي تحتوي على مركبات طبقا للاختراع في أشكال مناسبة متبلورة و/أو غير متبلورة و/أو ذاتية، مثل أقراص (أقراص غير مغلفة أو مغلفة، على سبيل المثال مع مقاومة للعصارة المعوية أو انحلال متأخر أو أغلفة غير قابلة للذوبان، التي تسيطر على إطلاق المركب طبقا إلى الاختراع)، أقراص تتحلل سريعا في التجويف المعوية أو أغشية/رقاقات، أغشية/أشكال مجفدة، كبسولات (على سبيل المثال كبسولات gelatine صلب أو لين)، ملابس، حبيبات، كريات، مساحيق، مستحلبات، معلقات، بخاخات أو محاليل.

20 يتأثر الإعطاء عن غير الطريق المعوي بحذف خطوة الامتصاص (مثل إعطاء في الوريد، في الشريان، في القلب، في النخاع الشوكي أو في الفقرات القطنية) أو يتضمن امتصاص (مثل إعطاء في العضل، تحت الجلد، في الجلد، عن طريق الجلد أو في الغشاء البريتوني). إن أشكال إعطاء تناسب الإعطاء عن غير الطريق المعوي تتضمن مستحضرات للحقن للتشريب في شكل محاليل، معلقات، مستحلبات، مجفدات أو مساحيق معقمة.

25 من أجل طرق الإعطاء المناسبة الأخرى، على سبيل المثال مستحضرات للاستنشاق (تتضمن جهاز استنشاق وجهاز رذاذ لمسحوق)، نقط بالأنف، محاليل أو رشاشات، أقراص

من أجل إعطاء لساني، تحت اللسان، أو وجنيا أقراص، أغشية/ رقائق أو كبسولات، تحاميل، مستحضرات معوية أو عينية، كبسولات مهبلية، معلقات مائية (غسولات، خلطات قابلة للرج)، معلقات محبة للدهن، مراهم، كريمات، أنظمة علاجية عبر الجلد (مثل لزقات)، حليب، لصوق، رغاوي، مساحيق غبارية، ازدراعات، أو دعامات.

5 يفضل إعطاء معوي أو عن غير الطريق المعوي، بالخصوص إعطاء معوي وفي الوريد.

يمكن تحويل المركبات طبقا إلى الاختراع إلى أشكال الإعطاء المذكورة. يمكن أن يتأثر هذا بأسلوب معروف بحد ذاته بالخلط مع مواد إضافة خاملة، غير سامة، مناسبة دوائيا. تتضمن مواد الإضافة (على سبيل المثال cellulose دقيق التبلور، lactose أو mannitol)، مذيبات (مثل polyethylene glycols سائل)، عوامل استحلاب وعوامل تشتيت أو عوامل بلل (على سبيل المثال polyoxysorbitan oleate، sodium dodecylsulphate)، مواد رابطة (على سبيل المثال polyvinylpyrrolidone)، polymers تخليقية وطبيعية (على سبيل المثال albumin)، مثبتات (مثل مواد مضادة الأكسدة على سبيل المثال ascorbic acid)، مواد تلوين (مثل صبغات غير عضوية على سبيل المثال iron oxide) ومصححات نكهة أو رائحة.

15 عموما، لتحقيق نتائج فعالة في إعطاء عن غير الطريق المعوي فإنه من المفيد إعطاء كميات من حوالي 0,001 إلى 30 مجم/كجم، يفضل من 0,01 إلى 1 مجم/كجم من وزن الجسم.

في إعطاء معوي، تكون الجرعة حوالي 0,01 bis 100 مجم/كجم، يفضل حوالي 0,01 إلى 30 مجم/كجم ويفضل خصوصا 1 إلى 30 مجم/كجم من وزن الجسم.

20 رغم ذلك فإنه يجب أحيانا الحيود عن الكميات المذكورة، بالتحديد اعتمادا على وزن الجسم، طريقة الإعطاء، استجابة الفرد إلى المادة الفعالة، طبيعة المستحضر وزمن الإعطاء أو الفواصل الزمنية بين الإعطاءات. لذلك فإنه في بعض الحالات من الكافي استعمال أقل من الكمية الأدنى المذكورة سابقا، بينما في حالات أخرى يجب تعدي الحد الأقصى المذكور. في حالة إعطاء كميات كبيرة، ينصح بتقسيم تلك الكميات إلى كميات مفردة متعددة تعطى على مدار اليوم.

25 طرق تطبيق الاختراع صناعيا

يوضح الاختراع الحالي بالأمثلة أدناه؛ على أية حال، لا تحد هذه الأمثلة من نطاق الاختراع بأي طريقة.

إن النسب المئوية في الاختبارات والأمثلة التالية هي، ما لم يذكر خلاف ذلك، تكون بالوزن؛ تكون الأجزاء بالوزن. نسب المذيب، نسب التخفيف والتركيزات المسجلة من أجل محاليل سائل/ سائل تعتمد كلها على الحجم.

5

### الأمثلة

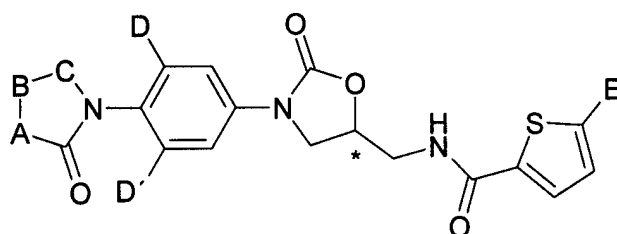
#### A: أمثلة التحضير

#### المواد البادئة

توصف تخليقات المواد البادئة بالتفصيل في WO-A-01/047919.

#### أمثلة التخليق

10



E	D'	D	A-B-C	المثال
Cl	H	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1
Cl	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	3
Br	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	5
Br	H	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	6
Cl	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	7
Br	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	8
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	9
Cl	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	10
Cl	H	F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	11
Cl	H	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	12
Cl	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	13
Cl	H	Cl	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	14
Cl	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	15
Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	16
Cl	H	CN	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	17
Cl	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	18
Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	19
Cl	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	20
Br	H	F	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	21
Br	H	F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	22
Br	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	23
Cl	H	F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	24
Cl	H	F	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	25
Cl	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	26

توصف تخليقات الأمثلة التخليقية بالتفصيل في WO-A-01/047919.

B: تقييم النشاط الفسيولوجي

1. النشاط الفسيولوجي لمركبات من الصيغة (I)

تعمل التحديد المركبات من الصيغة (I) مثل مثبطات انتقائية لعامل التجلط Xa ولا يشبط, أو يشبط أيضا فقط عند تركيزات عالية جدا, serine proteases أخرى مثل plasmin أو trypsin.

يشار إلى مثبطات عامل التجلط Xa مثل "انتقائي (selective)" حيث قيم  $IC_{50}$  لتثبيط عامل Xa هي 100 ضعف, يفضل 500 ضعف, تحديدا 1000 ضعف, أقل من قيم  $IC_{50}$  للتثبيط من serine proteases أخرى, بالتحديد plasmin و trypsin, تتم الإشارة إلى طرق الاختبار من أجل الانتقائية لطرق الاختبار من المثالين (A.a.1) و (A.a.2) الموصوفين أدناه. 10 يمكن التأكد من الخصائص الحيوية المميزة خصوصا من المركبات من الصيغة (I) بالطرق التالية.

(a) وصف الاختبار (في المعمل)

1.a) قياس تثبيط عامل Xa

15 يقاس نشاط enzymatic لعامل Xa آدمي (FXa) بواسطة تحويل مادة خاضعة مولدة للون FXa معينة. في هذه الحالة, يزيل العامل Xa p-nitroaniline من المادة الخاضعة المولدة للون. تنفذ التعيينات في أطباق عيارية دقيقة كالتالي.

تذاب مواد الاختبار في تركيزات متعددة في DMSO وتحضن مع FXa آدمي (0,5 مللي جزئي جرامي/ لتر مذاب في 50 مللي جزئي جرامي/ لتر مثبت أس هيدروجيني tris [C,C,C-tris(hydroxymethyl)-aminomethane], 150 مللي جزئي جرامي/ لتر NaCl, 0,1% BSA (مصل albumin بقري), أس هيدروجيني = 8,3) عند 25° مئوية لمدة 10 دقائق. يعمل DMSO نقي كمثال مقارن. عندئذ تضاف مادة خاضعة مولدة للون (150 ميكرو جزئي جرامي/ لتر Fxa<sup>®</sup> Pefachrome من Pentapharm). بعد تحضين عند 25° مئوية لمدة 20 دقيقة, يتعين الإخماد عند 405 نانومتر. تقارن الإخمادات من خليط الاختبار مع مادة الاختبار مع خلطات المثال مقارن بدون مادة الاختبار, وتحسب منهم قيم  $IC_{50}$ .

(2.a) تعيين الانتقائية

يوضح تثبيط FXa انتقائي باختبار التثبيط بواسطة مواد الاختبار من serine proteases لأدميين آخرين مثل trypsin, plasmin. يتحدد النشاط enzymatic من trypsin (500 مللي وحدة/ مليلتر) و plasmin (3,2 نانو جزيء جرامي/ لتر) بإذابة هذه enzymes في مثبت أس هيدروجيني tris (100 مللي جزيء جرامي/ لتر, 20 مللي جزيء جرامي/ لتر CaCl<sub>2</sub>, أس هيدروجيني = 8) وتحضن مع مذيب أو مادة اختبار لمدة 10 دقائق. يبدأ عندئذ التفاعل enzymatic بإضافة المواد الخاضعة المولدة للون الخاصة الملائمة (Chromozym Trypsin® from Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® from Boehringer Mannheim), و يعين الإخماد عند 405 نانو ميتر بعد 20 دقيقة. تنفذ كل التعيينات عند 37° مئوية. تقارن الإخمادات من خلطات الاختبار مع مادة الاختبار مع العينات المثلالمقارن بدون مادة الاختبار, وتحسب منهم قيم IC<sub>50</sub>.

### (3.a) تعيين التأثير المضاد للتجلط

يتعين التأثير المضاد للتجلط من مواد الاختبار في المعمل في plasma لأدمي. لهذا الغرض, يجمع دم آدمي في 0,11 جزيئي جرامي sodium citrate في نسبة خلط sodium citrate/دم من 9/1. يخلط الدم تماما بعد التجميع ويترد مركزيا عند حوالي 2000 ثقل نوعي لمدة 10 دقائق. تزال المادة الطافية بالماصة. يتعين زمن prothrombin (PT, يدعى: اختبار Quick's) في وجود تركيزات عديدة من مادة الاختبار أو المذيب الملائم باستخدام مجموعة اختبار متاحة تجاريا (Neoplastin® from Boehringer Mannheim). تحضن مركبات الاختبار مع plasma عند 37° مئوية لمدة 10 دقائق. عندئذ يحدث التجلط بإضافة thromboplastin, ويتعين زمن بداية التجلط. يكتشف تركيز مادة الاختبار الذي يتسبب في مضاعفة زمن prothrombin.

### (b) تعيين التأثير المضاد للتخثر (في الجسم الحي)

### (b) نموذج لتحويله جانبية شريانية وريدية (جرذ)

تخدر جرذان ذكور صائمة (سلالة: HSD CPB:WU) يزنون 200-250 جم مع محلول Rompun/Ketavet (12 مجم/ كجم/ 50 مجم/ كجم), يحدث تكوين تخثر في تحويله جانبية شريانية وريدية بطريقة تعتمد على تلك الموصوفة بواسطة Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 لهذا الغرض, يتم كشف الوريد الوداجي الأيسر والشريان التاجي الأيمن. تتكون تحويله جانبية خارج الجسم بين الوعائين الدمويين

باستخدام أنبوب من polyethylene (PE 60) بطول 10 سم. يثبت أنبوب polyethylene في النصف أنبوب polyethylene (PE 160) بطول 3 سم فيها الذي يحتوي على حز من nylon مخشن يشكل عقدة لعمل سطح مواد للتخثر. تستبقى دورة الخارجية لمدة 15 دقيقة. عندئذ تزال التحويلة الجانبية ويوزن على الفور الخيط من nylon مع الجلطة. إن وزن خيط nylon فارغ يحسب قبل بداية التجربة. تعطى مواد الاختبار إما في الوريد خلال وريد الذيل أو معويا بواسطة أنبوب تغذية إلى حيوانات واعية قبل تركيب التحويلة الجانبية.

### C: أمثلة عملية على التركيبات الدوائية

يمكن أن تتحول المركبات طبقا للاختراع إلى مستحضرات دوائية كما يلي:

#### الأقراص:

#### التركيبة:

100 مجم من المركب طبقا للاختراع، 50 مجم من lactose (monohydrate)، 50 مجم من نشا ذرة (طبيعية)، 10 مجم من polyvinylpyrrolidone (PVP 25) (BASF Co., Ludwigshafen, Germany) و 2 مجم من magnesium stearate. وزن القرص 212 مجم، القطر 8 مم، نصف قطر الانحناء 12 مم.

#### الإنتاج:

15 يحبب خليط من المركب طبقا للاختراع، lactose ونشا مع محلول 5% (وزن/وزن) من PVP في ماء. بعد التجفيف، يخلط الخليط المحبب مع magnesium stearate لمدة 5 دقائق. يضغط هذا الخليط بواسطة ضغط قرص عادي (تشكيل القرص: انظر أعلاه). كدليل، تستخدم قوة ضغط 15 كيلونيوتن للتركيبة.

#### معلق جرعة معوية

#### التركيبة:

1000 مجم من المركب طبقا للاختراع، 1000 مجم من ethanol (96%)، 400 مجم من Rhodigel® (صمغ xanthan من FMC Co., Pennsylvania, USA) و 99 جم ماء. 10 مليلتر من معلق معوي مقابل للجرعة فردية من 100 مجم المركب طبقا للاختراع.

#### الإنتاج:

25



يعلق Rhodigel في ethanol، ويضاف المركب طبقاً للاختراع الحالي إلى المعلق. يضاف الماء مع التقليب. يقلب الخليط لمدة حوالي 6 ساعات حتى اكتمال الانتفاخ من Rhodigel.

محلول جرعة معوية:

5 التركيبية:

500 مجم من المركب طبقاً للاختراع، 2.5 جم من polysorbate و 97 جم من polyethylene glycol 400، 20 جم من محلول معوي مقابل للجرعة الفردية من 100 مجم من المركب طبقاً للاختراع الحالي.

الإنتاج:

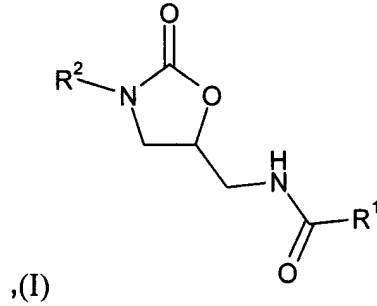
10 يعلق المركب طبقاً للاختراع مع التقليب في خليط من polyethylene glycol و polysorbate. تستمر عملية التقليب حتى اكتمال الإذابة من المركب طبقاً للاختراع.

محلول في الوريد:

15 يذاب المركب طبقاً للاختراع في مذيب فسيولوجي متوافق (مثلاً، محلول sodium chloride متساوي القوة، محلول 5% glucose و/أو محلول 30% PEG 400) عند تركيز أقل من ذوبان التشبع. يرشح المحلول المعقم ويعبأ في حاويات حقن معقمة وخالية من pyrogen.

عناصر الحماية

1- استخدام مركب من الصيغة (I)

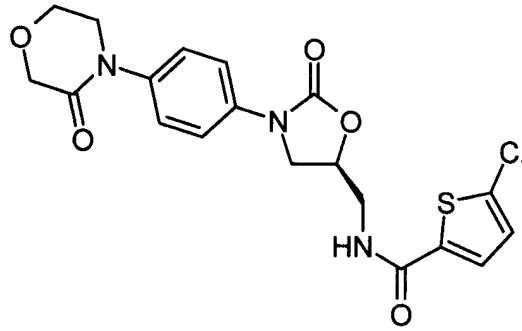


- 2
- 3 الذي فيه
- 4 R<sup>1</sup> هو 2-thiophene الذي يستبدل في موقع 5 بشق من مجموعة chlorine,
- 5 methyl, bromine أو trifluoromethyl,
- 6 R<sup>2</sup> هو D-A-:
- 7 حيث:
- 8 الشق "A" هو phenylene؛
- 9 حيث:
- 10 يمكن اختياريا استبدال المجموعة "A" الموضحة أعلاه مرة أو مرتين في الموقع meta
- 11 بالنسبة للارتباط إلى oxazolidinone بواسطة شق من مجموعة chlorine, fluorine, nitro,
- 12 amino, trifluoromethyl, methyl أو cyano,
- 13 إن الشق "D" هو heterocycle مشبع من 5 أو 6 أعضاء المتصل بواسطة ذرة
- 14 nitrogen إلى "A", الذي له مجموعة carbonyl تجاور مباشرة ذرة nitrogen المتصلة,
- 15 والذي فيه يمكن استبدال عضو carbon لحلقة بواسطة ذرة مغايرة من التسلسل N S, وO؛
- 16 وأملاحهم, موادهم المنحلة المقبولين دوائيا ومواد منحلة من الأملاح لتحضير علاجات أو
- 17 تركيبات دوائية من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل قلب و/أو اضطرابات مرتبطة مع فشل
- 18 القلب.

2- الاستخدام طبقا إلى عنصر الحماية 1, فإن المركب من الصيغة (I) يتميز بأنه

5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-

yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide



- 4  
5 أو أملاحه, مواد المنحلة المقبولين دوائيا والمواد المنحلة من الأملاح.
- 1 3- استخدام مركب من الصيغة (I) طبقا إلى عنصري الحماية 1 أو 2, يتميز أن فشل القلب  
2 هو فشل قلبي, فشل قلب مزمن, فشل قلب محتقن, فشل قلبي محتقن, فشل قلب حاد, فشل  
3 قلب وظيفي, فشل انقباض القلب, فشل انبساط القلب, فشل قلب أيمن, فشل قلب أيسر, قصور  
4 القلب, قصور قلبي, قصور قلبي مزمن, فقدان توازن وظيفي قلبي, فشل القلب في الإخراج  
5 العالي, فشل القلب في الإخراج المنخفض, اعتلال عضلة قلبية, اعتلال عضلة قلبية ممتددة و  
6 اعتلال عضلة قلبية متضخمة.
- 1 4- استخدام مركب من الصيغة (I) طبقا إلى عنصري الحماية 1 أو 2, يتميز أن  
2 الاضطرابات المرتبطة بفشل القلب هي تدهور مستفحل في وظائف قلبية, فقدان توازن  
3 وظيفة القلب وبسبب ذلك تتضرر أعضاء وأنسجة أخرى, فرط قابلية التجلط, حوادث تجلط  
4 انسدادى وريدي وشرياني, انسداد وعاء دموي رئوي (PE), احتشاء عضلة قلبية وسكتة.
- 1 5- استخدام مركب من الصيغة (I) طبقا إلى عنصري الحماية 1 أو 2, يتميز أن  
2 الاضطرابات المرتبطة بفشل القلب هي تدهور مستفحل في وظائف قلبية, فقدان توازن  
3 وظيفة القلب وبسبب ذلك تتضرر أعضاء وأنسجة أخرى و/أو فرط قابلية التجلط.
- 1 6- إن طريقة من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب و/أو اضطرابات مرتبطة بفشل  
2 القلب في جسم آدمي أو حيواني مع استخدام كمية فعالة من مركب واحد على الأقل من  
3 الصيغة (I) طبقا إلى عنصري الحماية 1 أو 2, أو علاج, يشمل مركب واحد على الأقل من  
4 الصيغة (I) طبقا إلى عنصري الحماية 1 أو 2, في اتحاد مع مادة واحدة مساعدة أو مسوغة  
5 مقبولة دوائيا أو أكثر.
- 1 7- إن طريقة من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب و/أو اضطرابات مرتبطة بفشل  
2 القلب طبقا لعنصر الحماية 6, تتميز أن فشل القلب, هو فشل قلبي, فشل قلب مزمن, فشل

- 3 قلب محتقن, فشل قلبي محتقن, فشل قلب حاد, فشل قلب وظيفي, فشل انقباض القلب, فشل
- 4 انبساط القلب, فشل قلب أيمن, فشل قلب أيسر, قصور القلب, قصور قلبي, قصور قلبي
- 5 مزمن, فقدان توازن وظيفي قلبي, فشل القلب في الإخراج العالي, فشل القلب في الإخراج
- 6 المنخفض, اعتلال عضلة قلبية, اعتلال عضلة قلبية متمددة و اعتلال عضلة قلبية متضخمة.
- 1 8- إن طريقة من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب و/أو اضطرابات مرتبطة بفشل
- 2 القلب طبقا لعنصر الحماية 6, تتميز أن اضطرابات مرتبطة بفشل القلب هي تدهور مستفحل
- 3 في وظائف قلبية, فقدان توازن وظيفة القلب وبسبب ذلك تتضرر أعضاء وأنسجة أخرى,
- 4 فرط قابلية التجلط, حوادث تجلط انسدادى وريدي وشرياني, انسداد وعاء دموي رئوي
- 5 (PE), احتشاء عضلة قلبية وسكتة.
- 1 9- إن طريقة من أجل العلاج و/أو الوقاية من فشل القلب و/أو اضطرابات مرتبطة بفشل
- 2 القلب طبقا لعنصر الحماية 6, تتميز أن اضطرابات مرتبطة بفشل القلب هي تدهور مستفحل
- 3 في وظائف قلبية, فقدان توازن وظيفة القلب وبسبب ذلك تتضرر أعضاء وأنسجة أخرى و/
- 4 أو فرط قابلية التجلط.