

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 35850 B1**
(51) Cl. internationale : **A61K 31/497; A61P 13/10;
A61K 31/506; A61K 31/498**
(43) Date de publication : **01.12.2014**

(21) N° Dépôt :
37184

(22) Date de Dépôt :
07.07.2014

(30) Données de Priorité :
20.12.2011 EP 11306709.4

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2012/076494 20.12.2012

(71) Demandeur(s) :
SANOFI, 54 rue La Boétie F-75008 Paris (FR)

(72) Inventeur(s) :
AVALLONE, Roberta ; BARONI, Marco ; CROCI, Tiziano

(74) Mandataire :
QUELLARI, Mylène

(54) Titre : **NOUVELLE UTILISATION THÉRAPEUTIQUE D'ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR P75**

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un antagoniste du récepteur p75 ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament destiné à être utilisé dans le traitement et/ou la prévention de la vessie hyperactive.

-أ-

(إستخدام علاجي جديد لمضادات مستقبل P75)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بإستخدام مضاد مستقبل P75 أو أملاح مقبولة صيدلياً منه لتحضير دواء

5 للإستخدام في علاج و/أو الوقاية من المثانة عالية النشاط.

الأشكال: لا يوجد

10

15

20

(إستخدام علاجي جديد لمضادات مستقبل P75)

01 DEC 2014

(الوصف الكامل)

المجال التقني:

يهدف هذا الإختراع لإستخدام مضادات مستقبل P75 لتحضير أدوية للإستخدام في علاج و/أو الوقاية من المثانة عالية النشاط والإضطرابات البولية الأخرى. 5

إن متلازمة المثانة العالية النشاط (والتي تسمى في بعض الأحيان المثانة "سريعة التهيج" أو "عدم ثبات العضلة الناقصة) هي حالة شائعة تتميز بتكرار وعدم التحكم في إنقباضات المثانة. وتتضمن الأعراض الإلحاحية, التكرار, والسلس الملح. وأسباب تلك المتلازمة ليست مفهومة بالكامل على الرغم من أنها تكون مفهومة جزئياً بسبب سلوك القصور في العضلة الناقصة. وتمرين المثانة هو عادةً العلاج الرئيسي, والأدوية (والتي تتضمن العوامل المضادة للموسكارين) لا تنجح في التخلص من الأعراض. 10

والإضطرابات البولية يمكن أن تتضمن, على سبيل المثال وليس الحصر, سلس البول (عدم القدرة على السيطرة على تدفق البول), الإلتهاب البيني (AC) متلازمة ألم المثانة (BPS), التضخم الحميد للبروستاتا (PBH), سرطانات القناة البولية, ويمكن للبعض أن يعاني من مضاعفات خطيرة ومهددة للصحة. 15

الخلفية التقنية:

وعلى ذلك فإنه يفضل أن يتم إعداد دواء جديد لعلاج و/أو الوقاية من الإضطرابات السابقة.

إن المركبات تبعاً لهذا الإختراع يكون لها إنجذاب تجاه مستقبل نيوتروفين P75.

إن مركبات نيوتروفين تنتمي لعائلة البروتينات التي يكون تأثيرها البيولوجي على وجه الخصوص هو

حيوية, ظهور ووظيفة الخلايا العصبية. 20

إن المستقبل P75, وهو مستقبل كل نيوروتروفينات, هو جليكو بروتين عابر للأغشية ينتمي لعائلة مستقبل عامل تنكزز الورم (TNF), (W.J. Friedman and L.A. Greene, Exp. Cell. Res., (1999), (253, 131-142). والمستقبل P75 يتم التعبير عنه في العديد من أنواع الخلايا, وهناك العديد من الوظائف البيولوجية تغزو للمستقبل المذكور: أولاً, تعديل إنجذاب نيوروتروفينات لإنزيمات تيروزين كيناز المستقبل (trk)؛ ثانياً, في غياب trk, يتم تنشيط إشارة لموت الخلايا بالموت المبرمج. وأيضاً, فإن المركبات الأولية لنيوروتروفين, برونيو روتروفين, يمكن أن ترتبط مع P75 بمستوى إنجذاب مرتفع, وتعتبر منشطات قوية للموت المبرمج المعتمد على P75 في الخلايا العصبية وأنواع معينة من الخلايا.

إن المستقبل P75 هو المكان الرئيسي في عملية حيوية الخلايا/ تكاثرها أو موتها, ليس فقط في الجهاز العصبي المركزي ولكن أيضاً في عدد من الأنسجة الطرفية مثل الأعصاب, الكبد, عضلات المثانة والبروستاتا. ويكون لهذا المستقبل متعدد الأنماط الظاهرية يكون له وظائف متعددة وحتى مقابلة, ويعتمد ذلك على نوع الخلية ونوع النسيج, بالإضافة إلى الحالة الفيزيائية المرضية للكائن. ولقد لوحظ أن الفئران تنتج بالتعبير الجيني عامل نمو أعصاب المثانة والذي يسبب: زيادة في تكون الأعصاب على جدار المثانة, إنخفاض سعة المثانة, وزيادة عدد مرات التبول, وزيادة إنقباضات المثانة بدون حاجة لتفريغها؛ وكلها تتوافق مع طراز مظهري لمثانة عالية النشاط (Girard BM and al

“Neurotrophin/receptor expression in urinary bladder of mice with overexpression of NGF in urothelium” Am J Physiol Renal Physiol. 300: F345–F355, (2011))

ولقد لوحظ أيضاً أن الشخص الذي يعاني من مثانة بها إنسداد أو هؤلاء الذين يعانون من إتهاب المثانة البين فرجي أو ملتزمة ألم المثانة (IC/BPS), ومستويات نسيجية من NGF تكون عالية في مقارنة مع مقارنات صحية; (Steers WD and Tuttle JB, Nat Rev Urol (2006), vol 3(2), 101-110;

Liu HZ et al. (2009), BJUI 104, 1476-1481) 20

يتم الإنتاج بالتعبير الجيني لكل من مستقبلات P75 ومستقبلات Trks خلال المثانة البولية للجرذ وتكون موجودة في الألياف العصبية للعضلة الملساء الناقصة، والصغيرة العصبية تحت الإحليل، والخلايا المتعلقة بالظهارة البولية، وألياف الأعصاب التي ترتبط بالأوعية الدموية للمثانة تحت الإحليل

(Klinger MB and al"p75NTR Expression in Rat Urinary Bladder Sensory Neurons and Spinal Cord with Cyclophosphamide-Induced Cystitis" J. Comp. Neurol. 507: 1379–1392, 5 (2008)).

إن زيادة معدلات التعبير عن مستقبل P75 على خلايا العضلة الملساء الناقصة معاً مع زيادة الإنتاج بالتعبير الجيني لـ NGF يمكن أن يلعب دور هام في وظيفة العضلة الناقصة.

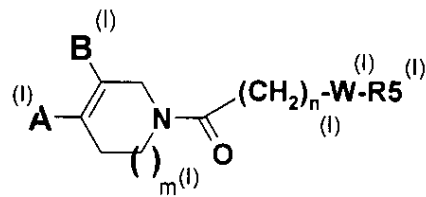
تبعاً لهدف أول، فإن هذا الاختراع يعمل على إعداد طريقة لإستخدام مضاد مستقبل P75 في تحضير أدوية للإستخدام في علاج و/أو الوقاية من المثانة عالية النشاط والإضطرابات الكلوية الأخرى. 10

وفي طلب البراءة الحالي فإن "إستخدام مضاد مستقبل P75 في تحضير أدوية" يجب أن يكون مفهوم أنه يناظر المصطلحات "مضاد مستقبل P75 للإستخدام" أو "مضاد مستقبل P75 للإستخدام كدواء".

الكشف عن الاختراع:

15 وتبعاً لهدف آخر لهذا الاختراع، فإن هذا الاختراع يعمل على إعداد طريقة لإستخدام مضاد مستقبل

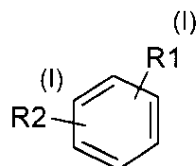
P75 بالصيغة العامة التالية (I):



حيث:

– $m^{(I)}$ تكون صفر أو 1؛

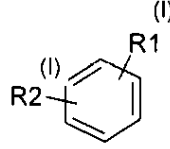
– $A^{(I)}$ تمثل:



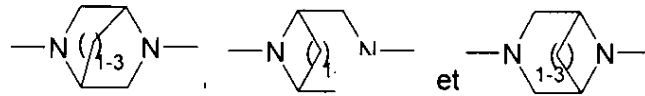
و⁽¹⁾ B تمثل ذرة هيدروجين

أو

A⁽¹⁾ تمثل ذرة هيدروجين و B⁽¹⁾ تمثل:



5 W⁽¹⁾ تكون عبارة عن حلقة مخلطة نيتروجينية يتم إختيارها من:



1-3 تمثل 1, 2 أو 3؛

n⁽¹⁾ تمثل 1 أو 2؛

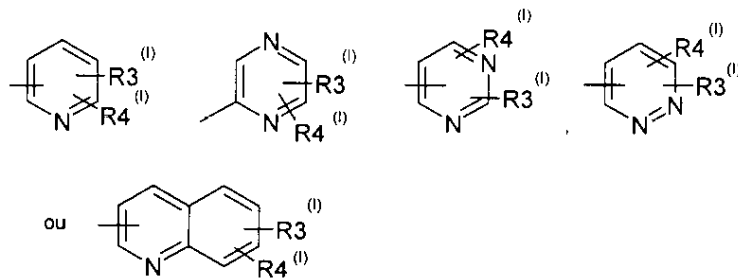
10 - R⁽¹⁾ تمثل ذرة هالوجين, مجموعة ألكيل (C₁-C₄), شق ثالث فلورو مثل, مجموعة ألكوكسي (C₁-

C₄) أو شق ثالث فلورو ميثوكسي,

- R⁽²⁾ تمثل ذرة هيدروجين, ذرة هالوجين, مجموعة ألكيل (C₁-C₄), شق ثالث فلورو مثيل, مجموعة

ألكوكسي (C₁-C₄), شق ثالث فلورو ميثوكسي, مجموعة COOR⁽¹⁾ أو مجموعة CONH₂؛

- R⁽⁵⁾ تمثل مجموعة بالصيغة:



15 حيث أن R⁽³⁾ و R⁽⁴⁾, التي تقع على أي من المواضع المتاحة, حيث كل على حدة تمثل ذرة

هيدروجين, ذرة هيدروجين, مجموعة ألكيل (C₁-C₄) أو مجموعة ألكوكسي (C₁-C₄), شق ثالث فلورو

مثيل أو شق ثالث فلورو ميثوكسي, مجموعة سيانو أو COOH, ألكيل COO(C₁-C₄), CONH₂,

R⁽⁷⁾ CONR⁽⁶⁾ أو NHCOR⁽¹⁾؛

كل من $R^{(I)}$, $R6^{(I)}$ و $R7^{(I)}$ تمثل حيث كل على حدة مجموعة ألكيل (C_1-C_6)؛

في تحضير دواء للإستخدام في علاج و/أو الوقاية من مثانة عالية النشاط.

إن المركبات التي بالصيغة (I) يمكن أن تحتوي على واحدة أو أكثر من ذرات كربون غير متماثلة.

ويمكن على ذلك أن تكون موجودة في صورة إنانثيوميرات أو دياستيريوميرات. وتلك الإنانثيوميرات

والدياستيريوميرات, وأيضاً مخاليط منها, بما يتضمن مخاليط راسيمية, تكون جزء من هذا الإختراع. 5

يمكن أن تكون لمركبات التي بالصيغة (I) موجودة في صورة قواعد أو أملاح إضافة مع أحماض.

وأملاح الإضافة تلك هي جزء من هذا الإختراع.

وتلك الأملاح يمكن أن يتم تحضيرها مع أحماض مقبولة صيدلياً, ولكن أملاح الأحماض الأخرى

التي تفيد, على سبيل المثال لتنقية أو فصل المركبات التي بالصيغة (I) هي أيضاً جزء من هذا

الإختراع. 10

- في سياق المركبات التي بالصيغة العامة (I):

- فإن المصطلح "ذرة هالوجين" يعني: فلور, كلور, بروم أو يود؛

والمصطلح "مجموعة ألكيل" يعني: مجموعة أليفاتية خطية أو متفرعة, مشبعة أليفاتية. وعلى سبيل

المثال, يمكن ذكر مجموعة ألكيل C_1-C_4 والتي يمكن أن تمثل مثل, إثيل, بروبييل, أيزوبروبييل, بيوتيل,

أيزوبيوتيل او بيوتيل ثلاثي؛ 15

والمصطلح "مجموعة فلورو ألكيل" يعني: مجموعة ألكيل والتي فيها تم إستبدال واحدة أو أكثر من

ذرات الهيدروجين بذرة فلور؛

والمصطلح "مجموعة بير فلورو ألكيل" يعني مجموعة ألكيل والتي فيها فإن كل ذرات الهيدروجين قد تم

إستبدالها بذرة فلور, على سبيل المثال: ثالث فلورو ألكيل؛

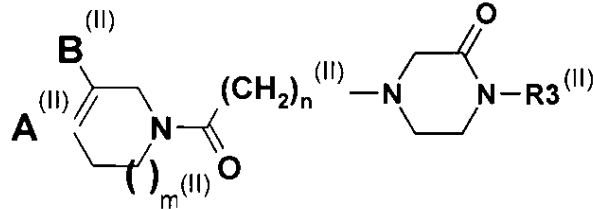
والمصطلح "مجموعة ألكوكسي" يعني: شق -O- ألكيل حيث أن مجموعة ألكيل تكون معرفة كما 20

سبق أن ذكر.

وتلك المركبات وطرق تحضيرها توصف في البراءة الدولية WO2009/150388 (البراءة الأمريكية US2011/144116)، والتي يتم تضمين محتواها هنا على سبيل المرجع.

وتبعاً لهدف آخر لهذا الاختراع، فإن هذا الاختراع يعمل على إعداد طريقة لإستخدام مضاد مستقبل

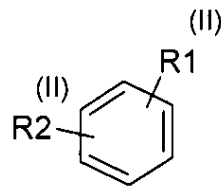
P75 بالصيغة العامة التالية (II):



5 حيث:

- $m^{(II)}$ تساوي صفر أو 1؛

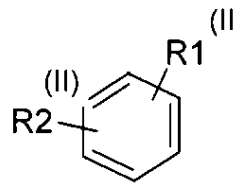
- $A^{(II)}$ عبارة عن:



و $B^{(II)}$ عبارة عن ذرة هيدروجين

أو

10 $A^{(II)}$ عبارة عن ذرة هيدروجين و $B^{(II)}$ عبارة عن:



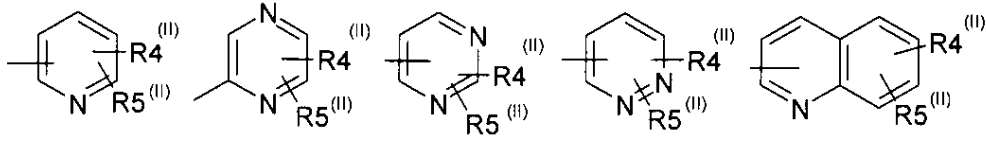
و $R1^{(II)}$ و $R2^{(II)}$ ، والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة تكون حيث كل على حدة هيدروجين أو

هالوجين، ألكيل (C₁-C₄)، فلورو ألكيل (C₁-C₄)، بير فلورو ألكيل (C₁-C₄)، أو ألكوكسي (C₁-C₄) أو

بمجموعة ثالث فلورو ميثوكسي؛

- $n^{(II)}$ تكون 1 أو 2؛

- R3^(III) تكون مجموعة بالصيغة:



حيث أن R4^(II) و R5^(III) , والتي يمكن ان تكون متطابقة أو مختلفة, تقع على أي مواضع متاحة وتكون حيث كل على حدة عبارة عن ذرة هيدروجين أو هالوجين, هيدروكسيل, ألكيل (C₁-C₄), فلورو ألكيل (C₁-C₄), بيرفلورو ألكيل (C₁-C₂), أو ألكوكسي (C₁-C₄), مجموعة ثالث فلورو ميثوكسي, مجموعة سيانو, أو COOH, ألكيل COO(C₁-C₄), CONH₂, R7^(III) R6^(III) CONR6^(III) أو 5
 ؛NHCOR^(III)

- R^(III), R6^(II) و R7^(II) حيث كل على حدة تكون ألكيل (C₁-C₆)؛

- في تحضير أدوية للإستخدام في علاج و/أو الوقاية من المثانة عالية النشاط.

إن المركبات التي بالصيغة (II) يمكن أن تتضمن واحدة أو أكثر من ذرات كربون غير متماثلة. ويمكن على ذلك أن تكون موجودة في صورة إنانتيوميرات أو دياستيريوميرات. وتلك الإنانتيوميرات أو 10
 الدياستيريوميرات وأيضاً مخاليط منها, بما يتضمن مخاليط راسيمية, تكون جزء من هذا الإختراع.
 إن المركبات التي بالصيغة (II) يمكن أن تكون موجودة في صورة قواعد لأملاح إضافة مع أحماض. وأملاح الإضافة تلك تكون جزء من هذا الإختراع.

وتلك الأملاح يمكن أن يتم تحضيرها بواسطة أحماض مقبولة صيدلياً, ولكن أملاح الأحماض الأخرى التي تفيد, على سبيل المثال لتنقية أو فصل المركبات التي بالصيغة (II) تكون أيضاً جزء من 15
 هذا الإختراع.

- في سياق المركبات التي بالصيغة العامة (II):

- فإن المصطلح "ذرة هالوجين" يعني: فلور, كلور, بروم أو يود؛

والمصطلح "مجموعة ألكيل: يعني, مجموعة أليفاتية خطية أو متفرعة أليفاتية. وعلى سبيل المثال فإنه يمكن ذكر مجموعة ألكيل C₁-C₄ والتي يمكن أن تمثل مثيل, إثيل, بروبيل, أيزوبروبيل, بيوتيل, أيزوبيوتيل أو بيوتيل ثلاثي؛

والمصطلح مجموعة فلورو ألكيل يعني: مجموعة ألكيل والتي فيها تم إستبدال واحدة أو أكثر من ذرات الهيدروجين بذرة فلور؛ 5

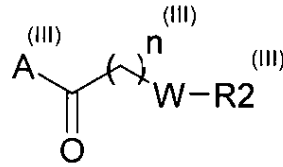
والمصطلح "مجموعة فوق فلورو ألكيل" يعني: مجموعة ألكيل والتي فيها تم إستبدال كل ذرات الهيدروجين بذرة فلور؛

والمصطلح "مجموعة ألكوكسي" يعني: مجموعة -O- ألكيل حيث ان مجموعة ألكيل تكون كما سبق أن ذكر.

10 وتلك المركبات وطرق تحضيرها توصف في البراءة الدولية WO2009/150387 (البراءة الأمريكية 2011/144122) والتي منها يتم ذكر المحتوي على سبيل المرجع.

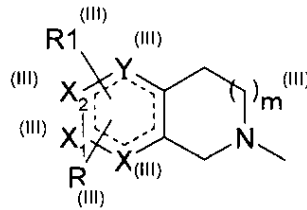
وتبعاً لهدف آخر لهذا الإختراع, فإن هذا الإختراع يعمل على إعداد طريقة لإستخدام مضاد مستقبل

P75 بالصيغة العامة التالية (III):



حيث:

15 - A^(III) تمثل مجموعة:



- $n^{(III)}$ تمثل 1 أو 2؛

- $m^{(III)}$ تمثل صفر أو 1؛

- $Y^{(III)}$ تمثل كربون، نيتروجين، كبريت أو أكسجين أو رابطة فردية أو مزدوجة؛

- $X^{(III)}$ ، $X_1^{(III)}$ و $X_2^{(III)}$ تمثل كربون، نيتروجين، كبريت أو أكسجين، ومن المفهوم أن واحدة على

5 الأقل من $X^{(III)}$ ، $X_1^{(III)}$ و $X_2^{(III)}$ تكون مجموعة أخرى غير ذرة الكربون؛

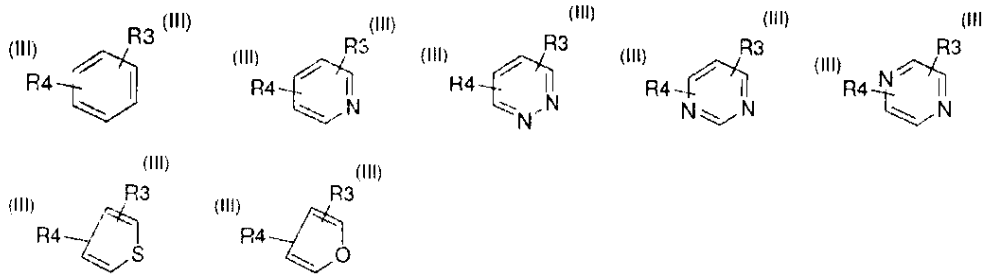
- $R^{(III)}$ و $R_1^{(III)}$ ، التي تقع على أي من المواضع المتاحة، حيث كل على حدة تمثل ذرة هيدروجين،

ذرة هالوجين، مجموعة ألكيل (C_1-C_4)، مجموعة ألكوكسي (C_1-C_4)، شق فوق فلورو ألكيل، شق

ثالث فلورو ميثوكسي، سيانو أو $COOH$ ، ألكيل $COO(C_1-C_4)$ ، $R_6^{(III)}$ ، $CONR_5^{(III)}$ أو

$NHCOR_5^{(III)}$ ؛

10 أو $R_1^{(III)}$ تمثل مجموعة يتم إختيارها من:



- وتعرف $R^{(III)}$ يظل بلا تغيير،

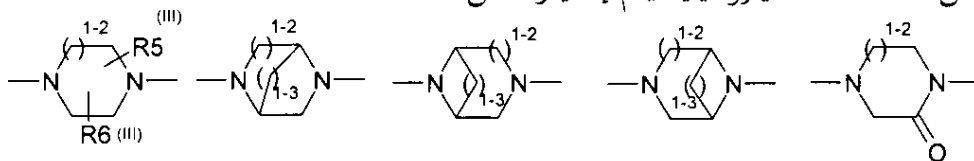
- إن $R_3^{(III)}$ و $R_4^{(III)}$ ، التي تقع على أي من المواضع المتاحة، تمثل حيث كل على حدة ذرة

هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة ألكيل (C_1-C_4)، مجموعة ألكوكسي ($C(C_1-C_4)-C_4$)، شق بيرفلورو

ألكيل، شق ثالث فلورو ميثوكسي، مجموعة سيانو أو $COOH$ ، ألكيل $COO(C_1-C_4)$ ، $CONR_5^{(III)}$

15 أو $R_6^{(III)}$ أو $NHCOR_5^{(III)}$ ،

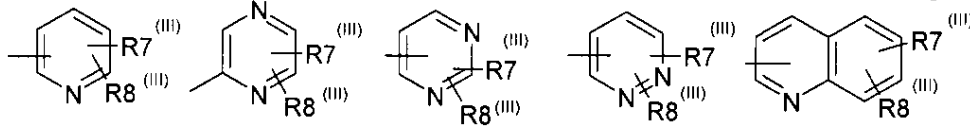
- $W^{(III)}$ عبارة عن حلقة مخلطة نيتروجينية يتم إختيارها من:



1 - 2 تمثل 1 أو 2؛

1 - 3 تمثل 1, 2 أو 3؛

R^(III) 2 تمثل مجموعة بالصيغة :



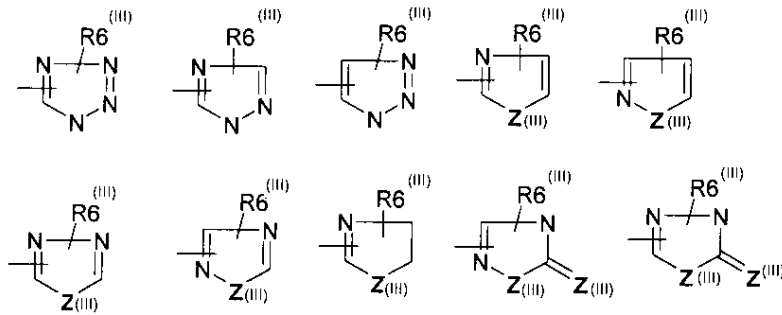
5 - R^(III) 7 و R^(III) 8 , التي تقع على أي من المواضع المتاحة, حيث كل على حدة تمثل ذرة هيدروجين,

ذرة هالوجين, مجموعة ألكيل (C₁-C₄), مجموعة ألكوكسي (C₁-C₄), شق ثالث فلورو مثيل, ثالث

فلورو ميثوكسي, سيانو, أو COOH, ألكيل COO(C₁-C₄), ألكيل حلقي COO(C₁-C₄), ألكيل

SO(C₁-C₄), ألكيل SO₂(C₁-C₄), CONH₂, R^(III) 6 CONR^(III) 5 أو NHCOR^(III) 5؛

- أو واحدة من R^(III) 7 و R^(III) 8 تمثل حلقة مخلطة يتم إختيارها من:



10 - Z^(III) تمثل ذرة أكسجين أو كبريت؛

- R^(III) 5 و R^(III) 6 تمثل هيدروجين أو مجموعة ألكيل C₁-C₆؛

في تحضير دواء للإستخدام في علاج و/أو الوقاية من المثانة عالية النشاط.

يمكن أن تتضمن المركبات التي بالصيغة (III) واحدة أو أكثر من ذرات كربون غير متماثلة. وعلى

ذلك يمكن أن تكون موجودة في صورة إنانثيوميرات أو دياستيريوميرات. وتلك الإنانثيوميرات

والدياستيريوميرات, ومخاليط منها, والتي تتضمن مخاليط راسيمية, تكون جزء من هذا الإختراع. 15

إن المركبات التي بالصيغة (III) يمكن أن تكون موجودة في صورة قواعد أو أملاح إضافة مع أحماض. وأملاح الإضافة تلك تكون جزء من هذا الاختراع.

يمكن تحضير تلك الأملاح بواسطة أحماض مقبولة صيدلياً، ولكن أملاح الأحماض الأخرى، التي تفيد على سبيل المثال لتنقية أو فصل المركبات التي بالصيغة (III) تكون أيضاً جزء من هذا الاختراع.

5 - في سياق المركبات التي بالصيغة العامة (III)،

- المصطلح "ذرة هالوجين" يعني: فلور، كلور، بروم أو يود،

المصطلح "مجموعة ألكيل" يعني: مجموعة أليفاتية خطية، متفرعة أو حلقية مشبعة أليفاتية. وعلى

سبيل المثال، فإنه يمكن ذكر مجموعة ألكيل C_1-C_4 والتي يمكن أن تمثل مثيل، إيثيل، بروبييل،

أيزوبروبييل، بيوتيل، أيزوبيوتيل، بيوتيل ثلاثي، بروبييل حلقي أو بيوتيل حلقي؛

10 والمصطلح "مجموعة فلورو ألكيل" يعني: مجموعة ألكيل والتي فيها يتم إستبدال واحدة أو أكثر من

ذرات الهيدروجين بذرة فلور؛

والمصطلح "مجموعة "بير فلورو ألكيل" تعني: مجموعة ألكيل والتي فيها تم إستبدال كل ذرات

الهيدروجين بذرة فلور، على سبيل المثال مجموعة ثالث فلورو ألكيل مثل ثالث فلورو مثيل؛

والمصطلح "مجموعة ألكوكسي" تعني: شق $-O$ ألكيل حيث يتم تعريف مجموعة ألكيل كما سبق أن

15 ذكر؛

والمصطلح "مجموعة فوق فلورو ألكيل" يعني: مجموعة ألكوكسي والتي فيها تم إستبدال كل ذرات

الهيدروجين بذرة فلور، على سبيل المثال مجموعة ثالث فلورو ألكوكسي مثل ثالث فلورو ميثوكسي؛

والمصطلح "مجموعة ألكيل حلقي" تعني: مجموعة ألكيل حلقي. وعلى سبيل المثال، يمكن ذكر بيوتيل

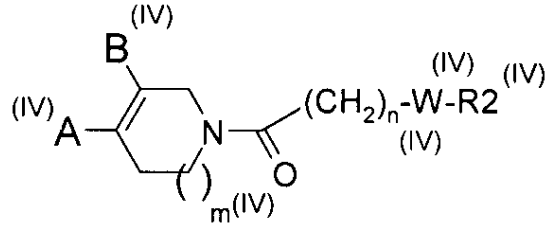
حلقي، مثيل بروبييل حلقي، بيوتيل حلقي، بنتيل حلقي، إلى آخره.

20 - والمصطلح "ذرة هالوجين تعني: فلور، كلور، بروم.

يتم وصف تلك المركبات وطرق تحضيرها في البراءة الدولية WO2011/080444 (البراءة الأمريكية US2012/245149), ومحتويات تلك البراءة المذكورة هنا على سبيل المرجع.

وتبعاً لهدف آخر لهذا الاختراع, يتم إعداد هذا الاختراع لإستخدام مضاد مستقبل P75 بالصيغة

العامة التالية (IV):

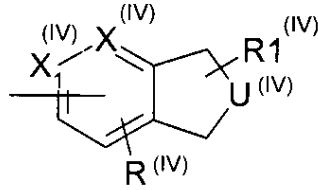


5 حيث:

- $n^{(IV)}$ تمثل 1 أو 2؛

- $m^{(IV)}$ تمثل صفر أو 1؛

- $A^{(IV)}$ تمثل مجموعة حلقية مخلطة مندمجة بالصيغة $(Y^{(IV)})$.



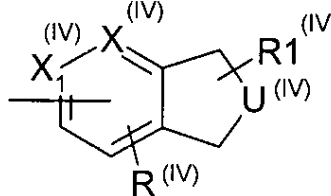
$(Y^{(IV)})$

و $B^{(IV)}$ تمثل ذرة هالوجين؛

أو 10

$A^{(IV)}$ تمثل ذرة هيدروجين؛ و

$B^{(IV)}$ تمثل مجموعة حلقية مخلطة مندمجة بالصيغة $(Y^{(IV)})$.



$(Y^{(IV)})$

إن الحلقة المخلطة المندمجة التي بالصيغة $Y^{(IV)}$ يمكن ان ترتبط مع باقي الجزئ عن طريق أي من ذرات الكربون المتاحة, وحيث أن:

- $U^{(IV)}$ تكمل:

إما نواة ذات 6 ذرات أروماتية أو مشبعة, تحتوي على واحدة أو إثنين من ذرات نيتروجين, حيث 5 أن النواة من المحتمل أن تكون مستبدلة بواحدة أو إثنين من ذرات هالوجين, واحدة أو إثنين من

ألكيل (C1-C4) أو ألكوكسي (C1-C4), أو واحدة أو إثنين من شقات فوق فلورو ألكيل؛

أو نواة أروماتية أو مشبعة ذات 5 ذرات, تحتوي على نيتروجين, أكسجين أو كبريت, حيث أن النواة من المحتمل أن تكون مستبدلة بواحدة أو إثنين من مجموعات ألكيل (C1-C4)؛

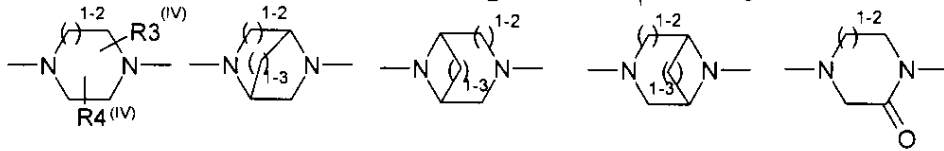
$X^{(IV)}$ و $X1^{(IV)}$ تمثل حيث كل على حدة CH أو N؛

10 $R^{(IV)}$ و $R1^{(IV)}$ تقع على أي من الأماكن المتاحة, والتي تمثل حيث كل على حدة ذرة هيدروجين,

ذرة هالوجين, مجموعة ألكيل (C1-C4), ألكوكسي (C1-C4), بير فلورو ألكيل أو ثالث فلورو

ميثوكسي, سيانو أو COOH, ألكيل $COO(C1-C4)$, $CONR3^{(IV)}R4^{(IV)}$ أو $NHCOR3^{(IV)}$ ؛

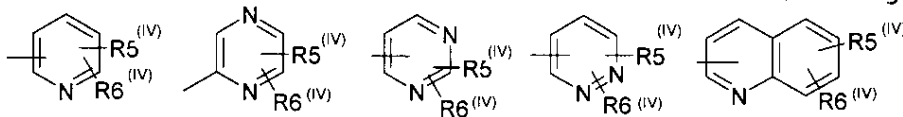
$W^{(IV)}$ عبارة عن حلقة مخلطة نيتروجينية يتم إختيارها من:



- 1 - 2 تمثل 1 أو 2؛

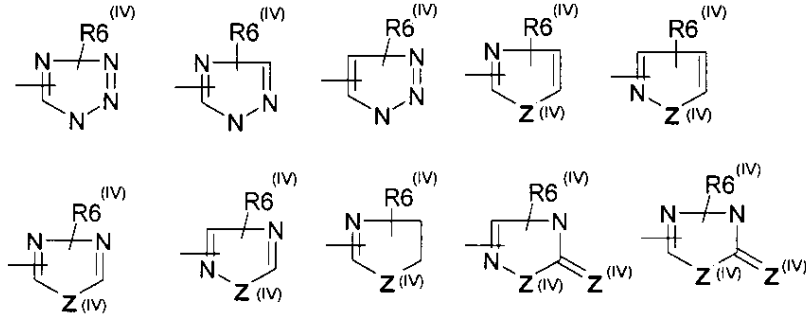
15 - 1 - 3 تمثل 1, 2 أو 3؛

- $R2^{(IV)}$ تمثل مجموعة بالصيغة:



حيث أن $R5^{(IV)}$ و $R6^{(IV)}$, والتي تقع على أي من المواضع المتاحة, حيث كل على حدة تمثل ذرة هيدروجين, ذرة هالوجين, ألكيل (C_1-C_4) أو ألكوكسي (C_1-C_4), شق ثالث فلورو مثيل أو ثالث فلورو ميثوكسي, سيانو أو مجموعة COOH, ألكيل COO(C_1-C_4)alkyl, ألكيل حلقي $COO(C_1-C_4)$; $SO(C_1-C_4)$, ألكيل $SO_2(C_1-C_4)$, $CONR_3^{(IV)}R_4^{(IV)}$, $NR_3^{(IV)}R_4^{(IV)}$ أو $NHCO_3^{(IV)}$ ؛

5 أو واحدة عن المجموعات $R5^{(IV)}$ و $R6^{(IV)}$ يمكن أن تمثل أيضاً حلقة مخلطة يتم إختيارها من:



- $Z^{(IV)}$ تمثل ذرة أكسجين أو كبريت؛

- $R3^{(IV)}$ و $R4^{(IV)}$ تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C_1-C_6 ؛

في تحضير الأدوية للإستخدام في علاج و/أو الوقاية من المثانة عالية النشاط.

إن المركبات التي بالصيغة (IV) يمكن أن تتضمن واحدة أو أكثر من ذرات كربون غير متماثلة. وعلى

10 ذلك يمكن أن تكون موجودة في صورة إنانتيوميرات أو دياستيريوميرات. وتلك الإنانتيوميرات

والدياستيريوميرات, وأيضاً مخاليط منها, والتي تتضمن مخاليط راسيمية, تكون جزء من هذا الإختراع.

إن المركبات التي بالصيغة (IV) يمكن أن تكون موجودة في صورة قواعد أو أملاح إضافة أحماض.

وأملاح الإضافة تلك تكون جزء من هذا الإختراع.

يمكن تحضير تلك الأملاح بواسطة أحماض مقبولة صيدلياً أو لكن أملاح الأحماض الأخرى التي

15 تفيد على سبيل المثال لتنقية أو فصل مركبات الصيغة (IV) تكون أيضاً جزء من هذا الإختراع.

في سياق المركبات التي بالصيغة العامة (IV)، فإنه يتم تطبيق التعريفات التالية:

ذرة هالوجين: فلور، كلور، بروم أو يود؛

مجموعة ألكيل: مجموعة أليفاتية مشبعة، خطية، متفرعة أو حلقة أليفاتية. والأمثلة التي يمكن ان

تذكر تتضمن مجموعة ألكيل (C1-C4) والتي يمكن أن تمثل مثيل، إيثيل، بروبييل، أيزوبروبييل، بيوتيل،

5 أيزوبروبييل، بيوتيل ثلاثي، بروبييل حلقي أو بيوتيل حلقي؛

مجموعة فلورو ألكيل: مجموعة ألكيل والتي فيها تم إستبدال واحدة أو أكثر من ذرات الهيدروجين

بذرة فلور؛

مجموعة فوق فلورو ألكيل: مجموعة ألكيل والتي فيها تم إستبدال كل ذرات الهيدروجين بذرة فلور،

على سبيل المثال ثالث فلورو ألكيل؛

10 مجموعة ألكيل، شق 0- ألكيل حيث أن مجموعة الألكيل تكون كما سبق أن ذكر؛

مجموعة فوق فلورو ألكوكسي: مجموعة ألكوكسي حيث أن كل الذرات الهيدروجين قد تم إستبدالها

بذرة فلورو، على سبيل المثال ثالث فلورو ألكوكسي؛

مجموعة ألكيل حلقي: والأمثلة التي يمكن أن تذكر تتضمن بروبييل حلقي، مثيل بروبييل حلقي، بيوتيل

حلقي، بنتيل حلقي، هكسيل حلقي، إلى آخره.

15 وتلك المركبات وطريقة تحضيرها توصف في البراءة الدولية WO2011/080445 (البراءة الأمريكية

US2012/245150)، ومنها يتم إدخال المحتوي هنا على سبيل المرجع.

وتبعاً لهدف آخر لهذا الإختراع، يعمل هذا الإختراع على إعداد طريقة لإستخدام مضاد مستقبل

P75 يتم إختيارها من:

المركب رقم 1: 1- [4- (4- كلورو -3- ثالث فلورو مثيل - فنيل) -3، 6- ثاني هيدرو -

20 H2 - بيريدين -1- يل] -2- [8- (5- فلورو - بيريميدين -2- يل) -3، 8- دياز- ثنائي

حلقي [3، 2، 1] أوكت -3- يل] - إيثانون؛

المركب رقم: 2: هيدروكلوريد حمض 6- { (R5, S3) - 3, 5- ثاني مثيل -4- [2- أوكسو -
2- (2- فيل -2, 4, 6, 7- رابع هيدرو بيرازولو [4, 3- د] بيريدين -5- يل) إثيل
ببرازين} - هنيكوتينيك؛

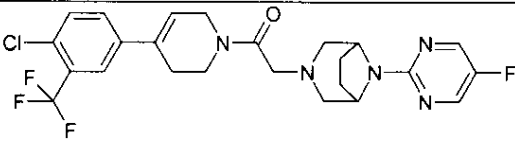
المركب رقم: 3: 6- { (R5, S3) -4- [2- (4- بنزوفوران -7- يل -3, 6- ثاني هيدرو -
5 H2 - بيريدين -1- يل) -2- أوكسو إثيل] -3, 5- ثاني مثيل ببرازين -1- يل} حمض
نيكوتينيك؛

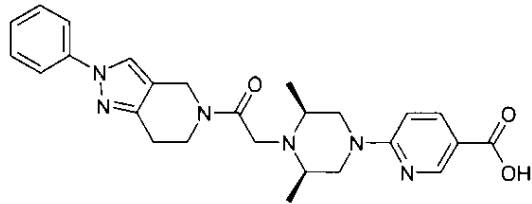
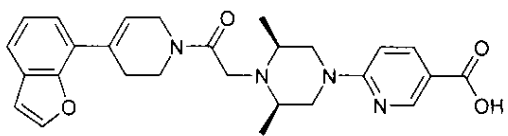
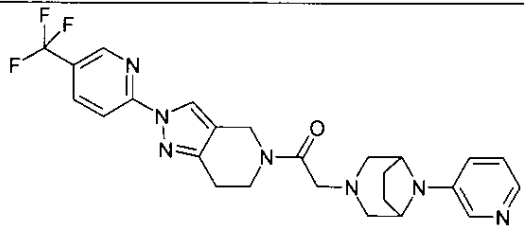
المركب رقم: 4: 1- (2- فيل -2, 4, 6, 7- رابع هيدرو بيرازولو [4, 3- c] بيريدين -5-
يل) -2- (8- بيريدين -3- يل -3, 8- ديازول ثنائي حلقي [3, 2, 1] أوكت -3- يل)
إيثانول؛

10 يمكن أن تكون المركبات السابقة موجودة أيضاً في صورة قاعدة أو ملح إضافة مع حمض؛
في تحضير أدوية للإستخدام في علاج و/أو الوقاية من المثانة عالية النشاط.

إن تلك المركبات ونسق تحضيرها يتم وصفها كمركب رقم: 11 في البراءة الدولية WO2009/150388
للمركب رقم 1, كمركبين رقم 21 و 28 في البراءة الدولية WO2011/080444 (البراءة الأمريكية
(US2012/245149)) بالنسبة للمركبين رقم 2 ورقم 4 ومركب رقم 57 في البراءة الدولية
15 WO2011/080445 (البراءة الأمريكية رقم (US2012/245150) بالنسبة للمركب رقم 3, حيث أن
تلك البراءات تكون مذكورة هنا على سبيل المرجع.

يصف الجدول التالي تركيب تلك المركبات.

المركب رقم	التركيب
1	

	2
	3
	4

يمكن استخدام مضادات مستقبل P75 السابقة الذكر، والأملاح المقبولة صيدلياً منها بجرعات يومية من 0.1 إلى 200 مليجرام لكل كيلوجرام من وزن جسم الحيوان الثديي المراد علاجه، ويفضل بجرعات يومية من 0.5 إلى 100 مليجرام/ كيلوجرام. وبالنسبة للإنسان، فإن الجرعات يمكن أن تختلف على سبيل التفضيل من 0.5 مليجرام إلى 50 مليجرام يومياً، وعلى وجه الخصوص من 1 إلى 5 مليجرام على حسب سن الشخص المراد علاجه، نوع العلاج، وقائي أو علاجي، وخطورة الإضطراب. ومضادات مستقبل P75 المذكورة يتم إعطائها على وجه العموم بوحدة جرعات من 0.5 إلى 50 مليجرام، ويفضل من 1 إلى 30 مليجرام من القاعدة النشطة، بعدد من 1 إلى 5 مرات يومياً، ويفضل أن وحدة الجرعة تتضمن من 1 إلى 30 مليجرام من مضادات مستقبل P75. إن وحدات الجرعات المذكورة يفضل أن تجهز في تركيبات صيدلية والتي فيها يتم خلط القاعدة النشطة مع سواغ صيدلي.

في التركيبات الصيدلية الخاصة بهذا الاختراع، يمكن استخدام الإعطاء عن طريق الفم، تحت اللسان، تحت الجلد، في العضل، في الوريد، موضعياً، عبر الجلد، أو عن طريق المستقيم. إن مضادات مستقبل P75 المذكورة، والأملاح المقبولة صيدلياً منها، يمكن أن يتم إعطائها في صورة وحدة الإعطاء، في خليط مع دعامات صيدلية تقليدية، للحيوان والإنسان لعلاج الإضطرابات

السابقة الذكر. إن وحدة الإعطاء التي تكون ملائمة تتضمن أشكال عن طريق الفم مثل أقراص, كابسولات هلامية, مساحيق, حبيبات ومحاليل عن طريق الفم أو معلقات, أشكال للإعطاء تحت اللسان وفي شدة, تحت الجلد, في العضل أو في الوريد, للإعطاء موضعياً وعن طريق المستقيم.

عندما يتم تحضير تركيب صلب في صورة أقراص, فإن العنصر النشط الرئيسي يخلط مع مادة ناقلة صيدلي مثل جلاتين, نشا, لاكتوز, إستيرات ماغنيسيوم, تلك, صمغ عربي أو ما شابه ذلك. يمكن تغليف الأقراص مع سكرورز أو مواد أخرى ملائمة, أو يمكن أن تعالج بحيث يكون لها نشاط مؤجل وأنها تطلق, بإسلوب مستمر, كمية محددة مسبقاً من عنصر نشط. والسواغات المعتادة تتضمن لاكتوز أول هيدرات, سليولوز دقيق التبلر, بوفيدون, كربوكسي مثيل نشا صوديوم, أستيرات ماغنيسيوم, إثيل سليولوز, هيروميلوز, ماكروجول 400, تيتان ثاني أكسيد.

10 يتم الحصول على مستحضر من كابسولات هلامية يخلط العنصر النشط مع مخفف وصب الخليط الذي يتم الحصول عليه في كابسولات هلامية لينة أو صلبة.

إن مستحضر في صورة شراب أو إكسير يمكن أن يحتوي على العنصر النشط مع مركب تحلية, ويفضل مركب تحلية بدون كالوري, مثل براين وبروبيل براين كمظهر, وأيضاً محسن للطعم ومركب تلوين ملائم.

15 إن المساحيق القابلة للتشتت في الماء يمكن أن تحتوي على العنصر النشط مخلوط مع عوامل تشتيت أو عوامل ترطيب, أو عوامل تعليق, مثل بولي فينيل بيروليدون, وأيضاً مع مركبات تحلية أو محسنات للطعم.

وللإعطاء الموضعي, فإن القاعدة النشطة تخلط إلى سواغ لتحضير كريمات أو مراهم, أو تذاوب في مادة ناقلة للإعطاء في العين, وذلك على سبيل المثال في صورة غسول للعين.

20 وللإعطاء عن طريق المستقيم, يتم إستخدام لبوسات يتم تحضيرها مع مركبات ربط والتي تنصهر في درجة حرارة المستقيم, على سبيل المثال زبدة الكاكاو أو بولي إيثيلين جليكولات.

وللإعطاء عن طريق الحقن، يتم استخدام معلقات مائية، محاليل ملح، أو محاليل معقمة عن طريق الحقن، والتي تحتوي على عوامل تشتيت متناغمة صيدلياً و/أو عوامل بلل، على سبيل المثال بروبيلين جليكول أو بيوتيلين جليكول.

إن العنصر النشط يمكن أن يجهز أيضاً في صورة كابسولات دقيقة، وذلك إختيارياً مع واحد أو أكثر من الدعامات أو الإضافات.

5

وتبعاً لهدف آخر، فإن هذا الإختراع يعمل على إعداد طريقة لعلاج و/أو الوقاية من المثانة العالية النشاط أو الإضطرابات الكلوية الأخرى لمريض حيث تتضمن تلك الطريقة إعطاء المريض الذي بحاجة لهذا العلاج أو الوقاية كمية مؤثرة علاجياً من مضاد مستقبل P75. وفي أحد المظاهر، فإن مضاد مستقبل P75 يتم إختيارها من مركب بالصيغة العامة (I)، مركب بالصيغة العامة (II)، مركب بالصيغة العامة (III) ومركب بالصيغة العامة التالية (IV). وفي مظهر آخر، فإن مضاد مستقبل P75 يتم إختياره من المجموعة التي تتكون من:

10

المركب رقم 1: [4- (4-كلورو -3- ثالث فلورو مثل - فينيل) -3, 6- ثاني هيدرو - H2 - بيريدين -1- يل] -2- [8- (5- فلورو - بيريميدين -2- يل) -3, 8- دياز- ثنائي حلقي [3, 2, 1] أوكت -3- يل] - إيثانون؛

المركب رقم 2: هيدروكلوريد حمض -6- { (R5, S3) -3, 5- ثاني مثل -4- [2- أوكسو - 2- (2- فينيل -2, 4, 6, 7- رابع هيدرو بيرازولو [4, 3- د] بيريدين -5- يل) إثيل] بيرازين} - هنيكوتينيك؛

15

المركب رقم 3: 6- { (R5, S3) -4- [2- (4- بنزوفوران -7- يل -3, 6- ثاني هيدرو - H2 - بيريدين -1- يل) -2- أوكسو إثيل] -3, 5- ثاني مثل بيرازين -1- يل} حمض نيكوتينيك؛

20

المركب رقم: 4: 1- (2- فنيل -2, 4, 6, 7- رابع هيدرو بيرازولو [4, 3- c] بيريدين -5- يل) -2- (8- بيريدين -3- يل -3, 8- ديازول ثنائي حلقي [3, 2, 1] أوكت -3- يل) إيثانون؛

ويمكن أن تكون المركبات السابقة موجودة في صورة قاعدة أو في صورة ملح إضافة مع حمض. 5 كما هو مستخدم هنا, فإن المصطلح "كمية نشطة علاجياً" يعني وصف كمية من مركب, تركيب, دواء أو عنصر نشط مؤثر في إنتاج التأثير العلاجي المرغوب. تعمل الأمثلة التالية على زيادة توضيح هذا الإختراع. الأمثلة:

شرح مختصر للرسومات:-

10 الشكل 1 عبارة عن مخطط المثانة (CMG) من جرد أثناء الطور الخفيف إستجابةً لحقن محلول الملح بصورة مستمرة, في دورة قبول عادية ملئ-تفريغ.

الشكل 2 يوضح تأثير المركبات على فترات تركيز (ICI) في جردان ذكور SHR تتميز بمثانة عالية النشاط (OAB).

الشكل 3 يمثل نشاط إيجابي للمركبات تبعاً لهذا الإختراع على سعة المثانة لجردان SHR.

15 الشكل 4 يوضح نشاط إستجابة للجرعة (3, 10, 30 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم) للمركب 2 على فترات التركيز في جردان ذكور SHR.

الشكل 5 يمثل النشاط المعتمد على الجرعة للمركب رقم 2 على سعة المثانة في جردان ذكور من النوع SHR.

الشكل 6 يوضح تأثير علاج أسبوع واحد بالمركب رقم 2 على فترات تركيز (ICI) في جردان ذكور SHR. 20

يوضح الشكل 7 تأثير علاج إسبوع واحد بالمركب رقم 2 على سعة المثانة في جرذان ذكور من النوع SHR.

وسائل تنفيذ الاختراع:-

الطرق العامة:

5 تحضير الحيوانات:

تم وضع جرذان ذكور بالغة من النوع SHR/N Ico (250 جرام, Charles River Italy) قبل 7 أيام من الجراحة مع حرية الوصول لطعام وماء قياس. ولقد تم استخدام الحيوانات تبعاً لنظام الأخلاقيات الدولي الذي يخص شركة سانوبي والقواعد الدولية التي تحكم التعامل مع وعلاج الحيوانات المعملية, (E.E.E Council Directive 86/609, DJL358, 1 Cec. 12, 1987) في وحدة تفويض كاملة

10 AAALAC.

لقد تم عمل كل الجهود لتقليل الألم, الإجهاد, والقلق للحيوانات.

لقد تم عمل قطع في الخط الأوسط السفلي للبطن تحت تخدير عام باستخدام 2-3% أيزوفلوران باستخدام تقنيات معقمة. ولقد تم الإحتفاظ بدرجات حرارة الجسم عند 37°م باستخدام غطاء تساوي حراري. ولقد تم إدخال أنبوبة بولي إيثيلين إلى قبة المثانة. وتم التأمين في المكان بواسطة فياسة

15 صارة. ولقد تم إغلاق الطرف الأخر في الأنبوبة, ووضعت في نفق تحت الجلد, وأخرجت من الجزء

الخلفي من الرقبة, بحيث لا يمكن أن يصل إليها الحيوان. وفي وقت الجراحة كانت الحيوانات بعمر 16 أسبوع.

عد الخلايا:

بعد إسبوع واحد من الجراحة, فقد تم وضع الحيوانات في محطة معمل عد خلايا للحيوانات الصغيرة

20 (MED Associates, St. Albans, Vermont) لقياسات يوروديناميكية. وقبل بدء التسجيل فقد تم

تفريغ المثانة وتم ربط القسطرة عن طريق أنبوبة T على ناقل للضغط ومضخة حقن دقيق. ولقد تم

وضع محلول ملح مساي الأسموزية (0.9% كلوريد صوديوم في درجة حرارة الغرفة) إلى المثانة بمعدل 1 مل لكل ساعة. ولقد كان هناك ميزان تحليلي أسفل القفص الموجود فيه الحيوان والذي ذو قاع من أسلاك لقياس كمية البول المفرغ أثناء عد الخلايا المستمر. وهناك مقياس للعد واحد يعرف كتسجيل مستمر للضغط بداخل الأكياس, الحجم الذي يتم إعطاؤه والحجم المفرغ أثناء دورة واحدة من الملى- التفيغ. وهناك 4 دورات تبول على الأقل يتم تسجيلها (الفترة القاعدية) بعد فترة تثبيت إبتدائي من 25 إلى 30 دقيقة, بإستخدام برنامج الكمبيوتر (Catamount MED-CMG (Research &Development Company).

وبعد ذلك تم إعطاء مركبات المادة ناقلة عن طريق الفم عند 2 مل/ كيلوجرام. وبسبب النسق الحركي للمركبات, فقد تم تنفيذ تقييم ديناميكي بولي بعد ساعة من العلاج وتم تسجيل 4 دورات تبول. تم تنفيذ التجارب على فترات متماثلة من اليوم لتجنب إحتمال وجود تأثير من التغير في النظام اليومي (Herrera and al "Diurnal variation in Urodynamics of rat." PLoS ONE 5(8) (2010)). وفي نهاية التجارب, فقد تم قتل الحيوانات بجرعة زائدة من بنتوباريتال. تحليل البيانات:

15 يتم تحليل مخطط المثانه بإستخدام برنامج كمبيوتر معين, SOF-552 لتحليل البيانات الخلوية.

لقد تم الوضع في الإعتبار نقاط النهاية التالية (الشكل 1):

1- فترات الإنقباض البيني (ICI) (sec) الوقت بين فترات التبول (فترات التبول).

2- ضغط حد العتبة (مليمتر زئبق) (TP)- ضغط المثانة قبل التبول مباشرة.

3- أقصى ضغط للمثانة (مليمتر زئبق) (Max P): أعلى ضغط للمثانة يرتبط مع التفريغ.

4- أدنى ضغط للمثانة (مليمتر زئبق) (Min P)- أدنى ضغط للمثانة أثناء ملئ المثانة. 20

5- الحجم الذي يتم إعطاؤه (ميكرو لتر) (Inf. Vol) حجم محلول الملح الذي يتم إعطاؤه أثناء دورة التبول.

6- متوسط ضغط المثانة (مليمتر زئبق) (Aver P) متوسط ضغط المثانة أثناء ملئ المثانة.

خصائص الإستبعاد:

5 تم إستبعاد جرذان من الدراسة, قبل أي علاج عند حدوث أي أعراض جانبية والتي تضمنت:

إنخفاض في وزن الجسم بعد الجراحة, معدل كسل أعلى من أو يساوي 20%, ألم, أو إجهاد ليس متوافقاً مع النظام المتفق عليه من شركة سانوفي فيما يخص التحدير أو ظهور دم في البول.

تم إستبعاد الحيوانات ذات نسق تبول غير مثالي من الدراسة.

التعبير عن البيانات والتحليل الإحصائي.

10 لكي يتم تحديد تأثير التغير بين المجموعات أو في داخل المجموعة, فقد تم التعبير عن كل البيانات

كنسبة مئوية من فترة المقارن (100%), كمتوسط \pm الخطأ القياسي أو متوسط (SEM) وتم

التقريب لكل مجموعة من مجموعات العلاج. ولقد تم إستخدام تغير تحليل في إتجاه واحد

(ANOVA), مع إتباع ذلك بإختبار نيومان كيولس أو إختبار دونيت. ولقد تم إعتبار قيمة احتمالية

$p < 0.05$ على أنها ذات أهمية.

15 طرق تطبيق الاختراع صناعياً:-

مثال 1: تأثيرات معالجة حادة بواسطة مضادات P75 على المعاملات البولية الديناميكية في جرذان

SHR التي تتميز بمثانة عالية النشاط تلقائية (OAB).

الأدوية:

المادة ناقلة: 0.5% محلول بولي سوربات 80 (PS80) في مثيل سليولوز بمحلول منظم (0.6% MC).

20 المركب رقم 1 عند 10 مليجرام/ كيلوجرام: معلق (0.5% PS80 + 0.6% MC).

المركب رقم 2: عند 3, 10, 30 مليجرام/ كيلوجرام: معلق (0.5% PS80 مع 0.6% MC).

المركب رقم 3: عند 10 مليجرام/ كيلوجرام: المعلق (0.5% PS80 مع 0.6% MC).

المركب رقم 4: عند 10 مليجرام/ كيلوجرام؛ المعلق (0.5% PS80 مع 0.6% MC).

التصميم التجريبي:

لكي يتم عمل فحص لدور المركبات تبعاً لهذا الإختراع في مسار التبول, يتم إستخدام مجموعات من

5 -4 إلى 12 جرذ:

المجموعة 1: مادة ناقلة عن طريق الفم (po) (العدد = 10).

المجموعة 2: المركب رقم 1 بمقدار 10 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم (العدد = 12).

المجموعة 3: المركب رقم 2 عند 10 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم (العدد = 6).

المجموعة 4: المركب رقم 3 عند 10 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم (العدد = 4).

المجموعة 5: المركب رقم 4 عند 10 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم (العدد = 5). 10

ولكي يتم تنفيذ إستجابة جرعة للمركب رقم 2 (3- 10- 30 مليجرام/ كيلوجرام), يتم إستخدام

4 مجموعات من 6- 9 جرذ:

المجموعة 1: مادة ناقلة عن طريق الفم (العدد = 8).

المجموعة 2: المركب رقم 2 بمقدار 3 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم (العدد = 7).

المجموعة 3: المركب رقم 2 عند 10 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم (العدد = 6). 15

المجموعة 4: المركب رقم 2 عند 30 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم (العدد = 9).

1- النتائج:

لكي يتم تحديد تأثير التغير بين المجموعات وفي داخل المجموعة الموجودة, فقد تم التعبير عن البيانات

كنسبة مئوية لقيم المقارن.

20 1- المركب عند 10 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم قد زاد من ICI (الفترة بين الإنقباض)

وسعة المثانة (الحجم الذي تم إعطاؤه).

- فيما يخص ICI (الشكل 2).

مادة ناقلة $111.7 \pm 10.3\%$, المركب رقم 1 $195.5 \pm 15.4\%$, المركب رقم 2, 10
مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم $199.7 \pm 28.5\%$, المركب رقم 3: 10 مليجرام/ كيلوجرام
عن طريق الفم $167.2 \pm 20.3\%$, المركب رقم 4, 10 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم
5 $186.3 \pm 26.9\%$.

- بالنسبة للحجم الذي تم إعطاؤه (الشكل 3):

أعمال $111.7 \pm 10.3\%$, المركب رقم: 1 $194.9 \pm 15.3\%$, المركب رقم 2, 10
مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم $198.9 \pm 28.3\%$, المركب رقم 3: 10 مليجرام/ كيلوجرام
عن طريق الفم $167.14 \pm 20\%$, المركب رقم 4: 10 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم
10 $186.2 \pm 26.9\%$.

2- إن المركبات عند 10 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم قد زادت من ICI (الفترات بين
الإنقباضات) وسعة المثانة (الحجم الذي تم إعطاؤه اعتماداً على الجرعة).

- فيما يخص ICI الشكل 4.

المادة ناقلة $114.3 \pm 12.01\%$, المركب رقم 2: 3 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم
15 $160.9 \pm 21.8\%$, المركب رقم 2, 10 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم $199.7 \pm$
 28.5% , المركب رقم 2, 30 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم $210.5 \pm 24.7\%$ بالنسبة
لحجم الإعطاء (الشكل 5).

المادة ناقلة $114.3 \pm 12\%$, المركب رقم 2: 3 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم $160.8 \pm$
 21.7% , المركب رقم 2: 10 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم $198.9 \pm 28.3\%$, المركب
رقم 2, 30 مليجرام/ كيلوجرام عن طريق الفم $209.9 \pm 24.5\%$ 20

2- الإستنتاج:

لقد زادت المركبات من قيمة ICI وسعة المثانة في هذا النموذج المرضى الفسيولوجي. لم يكن للمركبات أي تأثير على معاملات ضغط التبول بما يفترض إستجابة معينة. وعلى ذلك فإن تلك المركبات يمكن أن تكون مفيدة لعلاج و/أو الوقاية من المثانة عالية النشاط.

مثال 2: تأثيرات العلاج المزمّن لمدة إسبوع بواسطة مضاد P75 على معايير بولية ديناميكية في جرذان SHR التي تتميز بمثانة عالية النشاط تلقائية (OAB).

الدواء:

المركب رقم 2 عند 10 مليجرام/ كيلوجرام: المعلق (0.5% PS80 زائد 0.6% MC).

لقد تم بدأ العلاج بعد 5 أيام على الأقل من الجراحة، وظل لمدة 7 أيام. ولقد تم تنفيذ إختبار عد الخلايا بعد 24 ساعة من نهاية العلاج الأخير.

التصميم التجريبي:

10 - لقد كان هناك مجموعتين من 24 - 15 جرذ:

- جرذان مقارنة معالجة بمادة ناقلة 7 أيام.

- جرذان معالجة 7 أيام بالمركب رقم 2 عند 10 مليجرام/ كيلوجرام/ 2 مل عن طريق الفم.

لتجنب العديد من المشاكل التي ترتبط بفقد القسطرة بداخل المثانة، فقد تم إستخدام 30% من الحيوانات في تلك التجربة.

1- النتائج:

لكي يتم تحديد التأثير على الحيوية بين المجموعات أو في داخل المجموعات الموجودة؛ فقد تم التعبير عن البيانات كنسبة مئوية لقيم المقارن. فيما يخص ICI (الشكل 6) المادة ناقلة $122.5 \pm$ 10.15%، المركب رقم 2 173.8 ± 21.1 %.

20 بالنسبة للحجم الذي تم إعطاؤه (الشكل 7) مادة ناقلة تبلغ 339.90 ± 28.07 %، المركب رقم 2 173.7 ± 21.1 %.

2- الإستنتاج:

العلاج المزمّن (إسبوع واحد) مع مضاد P75, يؤثر على عملية التبول في جرذان SHR, تتميز بواسطة DO-OAB. ولقد زاد المركب رقم 2 من قيمة ICI وسعة المثانة في النموذج المرضى الفسيولوجي. ولم يكن للمركب تأثير على معاملات ضغط التبول بما يفترض إستجابة معينة. ويمكن على ذلك أن يفيد هذا المركب لعلاج و/أو الوقاية من المثانة عالية النشاط.

5

تركيب صيدلي تبعاً لهذا الإختراع:

كمثال, فإن صورة وحدة الجرعة لمركب هذا الإختراع في صورة قرص يمكن أن يتضمن المكونات

التالية:

مضاد مستقبل P75 5.0 مليجرام

لاكتوز 122.0 مليجرام 10

سليولوز دقيق التبلى 36.0 مليجرام

كربوكسي مثيل نشا صوديوم 7.0 مليجرام

بولي فيدون 9 مليجرام

إستيارات ماغنيسيوم 1.0 مليجرام.

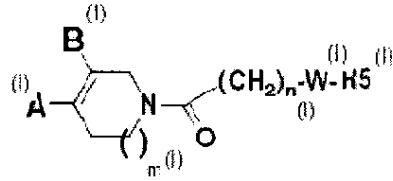
15

20

عناصر الحماية

1 -1 مضاد مستقبل P75 لتحضير دواء للإستخدام في علاج و/أو الوقاية من المثانة عالية النشاط. 1 2

2 -2 مضاد مستقبل P75 تبعاً لعنصر الحماية 1 يتم إختياره من: 1 2
أ) مركب بالصيغة العامة (I): 2

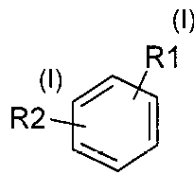


(I) 5

حيث: 6

7 - $m^{(I)}$ تكون صفر أو 1؛ 7

8 - $A^{(I)}$ تمثل: 8



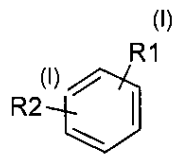
9

10

11 و $B^{(I)}$ تمثل ذرة هيدروجين 11

أو 12

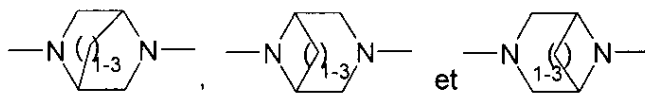
13 $A^{(I)}$ تمثل ذرة هيدروجين و $B^{(I)}$ تمثل: 13



14

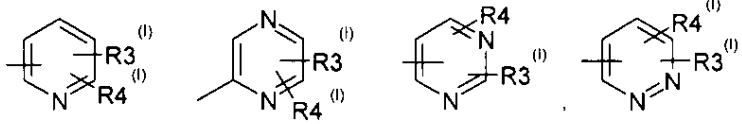
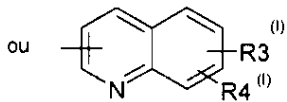
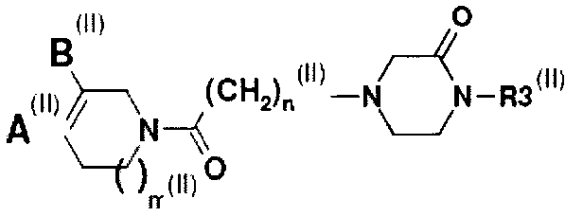
15

16 $W^{(I)}$ تكون عبارة عن حلقة مخلطة نيتروجينية يتم إختيارها من: 16



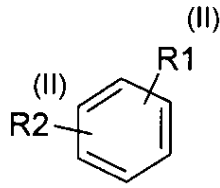
17

18 -1- 3 تمثل 1, 2 أو 3؛ 18

- 19 - $n^{(1)}$ تمثل 1 أو 2؛
- 20 - $R1^{(1)}$ تمثل ذرة هالوجين, مجموعة ألكيل (C_1-C_4), شق ثالث فلورو مثيل, مجموعة
- 21 ألكوكسي (C_1-C_4) أو شق ثالث فلورو ميثوكسي,
- 22 - $R2^{(1)}$ تمثل ذرة هيدروجين, ذرة هالوجين, مجموعة ألكيل (C_1-C_4), شق ثالث فلورو
- 23 مثيل, مجموعة ألكوكسي (C_1-C_4), شق ثالث فلورو ميثوكسي, مجموعة $COOR^{(1)}$ أو
- 24 مجموعة $CONH_2$ ؛
- 25 - $R5^{(1)}$ تمثل مجموعة بالصيغة:
- 26 
- 27
- 28 ou 
- 29 حيث أن $R3^{(1)}$ و $R4^{(1)}$, التي تقع على أي من المواضع المتاحة, حيث كل على حدة
- 30 تمثل ذرة هيدروجين, ذرة هيدروجين, مجموعة ألكيل (C_1-C_4) أو مجموعة ألكوكسي
- 21 (C_1-C_4), شق ثالث فلورو مثيل أو شق ثالث فلورو ميثوكسي, مجموعة سيانو أو
- 32 $COOH$, ألكيل (C_1-C_4), $CONH_2$, $R7^{(1)}$, $CONR6^{(1)}$ أو $NHCO$ ؛
- 33 كل من $R^{(1)}$, $R6^{(1)}$ و $R7^{(1)}$ تمثل حيث كل على حدة مجموعة ألكيل (C_1-C_6)؛
- 34 - في صورة قواعد أو أملاح أو أملاح إضافة مع أحماض؛
- 35 (ب) مركب بالصيغة العامة (II):
- 36 
- 37
- 38 (II)
- 39 حيث:

40 - $m^{(II)}$ تساوي صفر أو 1؛

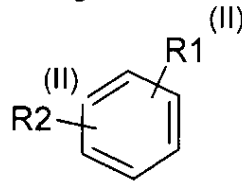
41 - $A^{(II)}$ عبارة عن:



42 - $B^{(II)}$ عبارة عن ذرة هيدروجين

أو

43 - $A^{(II)}$ عبارة عن ذرة هيدروجين و $B^{(II)}$ عبارة عن:



44 - $R1^{(II)}$ و $R2^{(II)}$ ، والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة تكون هيدروجين أو

45 - هالوجين، ألكيل (C₁-C₄)، فلورو ألكيل (C₁-C₄)، بير فلورو ألكيل (C₁-C₄)، أو

46 - ألكوكسي (C₁-C₄) أو مجموعة ثالث فلورو ميثوكسي؛

47 - $n^{(II)}$ تكون 1 أو 2؛

48 - $R3^{(III)}$ تكون مجموعة بالصيغة:



49 - حيث أن $R4^{(III)}$ و $R5^{(III)}$ ، والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة، تقع على أي

50 - مواضع متاحة وتكون حيث كل على حدة عبارة عن ذرة هيدروجين أو هالوجين،

51 - هيدروكسيل، ألكيل (C₁-C₄)، فلورو ألكيل (C₁-C₄)، بيرفلورو ألكيل (C₁-C₂)، أو

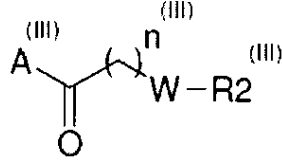
52 - ألكوكسي (C₁-C₄)، مجموعة ثالث فلورو ميثوكسي، مجموعة سيانو، أو COOH، ألكيل

53 - $NHCOR^{(III)}$ أو $CONR6^{(III)}$ $R7^{(III)}$ ، $CONH_2$ ، $COO(C_1-C_4)$ ؛

61 - $R^{(III)}$, $R6^{(III)}$ و $R7^{(III)}$ حيث كل على حدة تكون ألكيل (C_1-C_6)؛

62 - في صورة قواعد أو أملاح إضافة مع أحماض؛

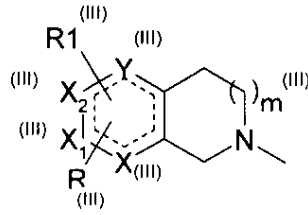
63 (ج) مركب بالصيغة العامة (III)



(III)

66 حيث:

67 - $A^{(III)}$ تمثل مجموعة:



70 - $n^{(III)}$ تمثل 1 أو 2؛

71 - $m^{(III)}$ تمثل صفر أو 1؛

72 - $Y^{(III)}$ تمثل كربون, نيتروجين, كبريت أو أكسجين أو رابطة فردية أو مزدوجة؛

73 - $X^{(III)}$, $X_1^{(III)}$ و $X_2^{(III)}$ تمثل كربون, نيتروجين, كبريت أو أكسجين, ومن المفهوم أن

74 واحدة على الأقل من $X^{(III)}$, $X_1^{(III)}$ و $X_2^{(III)}$ تكون مجموعة أخرى غير ذرة الكربون؛

75 - $R^{(III)}$ و $R1^{(III)}$, التي تقع على أي من المواضع المتاحة, حيث كل على حدة تمثل

76 ذرة هيدروجين, ذرة هالوجين, مجموعة ألكيل (C_1-C_4), مجموعة ألكوكسي (C_1-C_4),

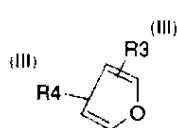
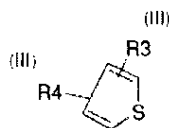
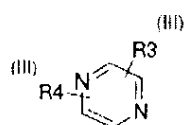
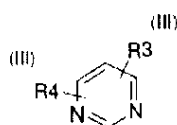
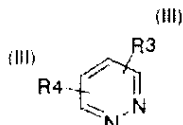
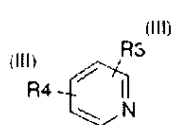
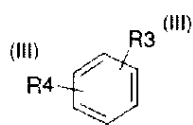
77 شق فوق فلورو ألكيل, شق ثالث فلورو ميثوكسي, سيانو أو $COOH$, ألكيل

78 $CONR5^{(III)}$ أو $NHCOR5^{(III)}$ أو $COO(C_1-C_4)$, $R6^{(III)}$

79 أو $R1^{(III)}$ تمثل مجموعة يتم إختيارها من:

80

81



وتعريف $R^{(III)}$ يظل بلا تغيير،

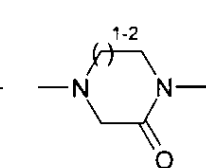
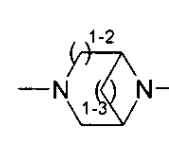
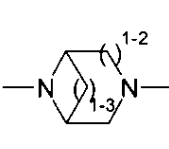
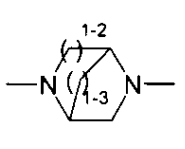
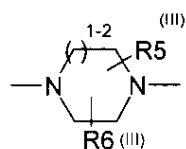
- إن $R3^{(III)}$ و $R4^{(III)}$ ، التي تقع على أي من المواضع المتاحة، تمثل حيث كل على

حده ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة ألكيل (C_1-C_4) ، مجموعة ألكوكسي

$(C(C_1-C_4)-C_4)$ ، شق بيرفلورو ألكيل، شق ثالث فلورو ميثوكسي، مجموعة سيانو أو

$COOH$ ، ألكيل $(C_1-C_4)COO$ ، $R6^{(III)}$ ، $CONR5^{(III)}$ أو $NHCOR5^{(III)}$ ،

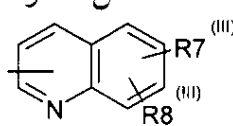
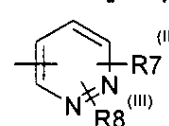
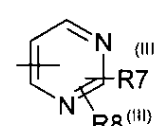
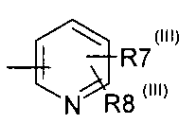
- $W^{(III)}$ عبارة عن حلقة مخلطة نيتروجينية يتم إختيارها من:



- 1 - 2 تمثل 1 أو 2؛

- 1 - 3 تمثل 1، 2 أو 3؛

- $R2^{(III)}$ تمثل مجموعة بالصيغة :



- $R7^{(III)}$ و $R8^{(III)}$ ، التي تقع على أي من المواضع المتاحة، حيث كل على حدة تمثل

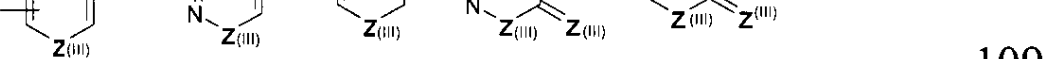
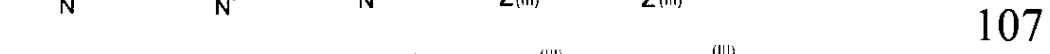
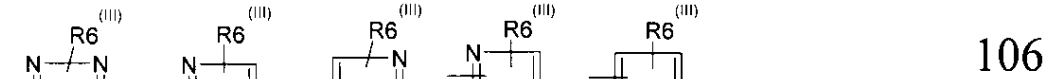
ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة ألكيل (C_1-C_4) ، مجموعة ألكوكسي (C_1-C_4) ،

شق ثالث فلورو ميثيل، ثالث فلورو ميثوكسي، سيانو، أو $COOH$ ، ألكيل $(C_1-C_4)COO$

C_4 ، ألكيل حلقي $(C_1-C_4)COO$ ، ألكيل $(C_1-C_4)SO$ ، ألكيل $(C_1-C_4)SO_2$ ،

$CONH_2$ ، $R6^{(III)}$ ، $CONR5^{(III)}$ أو $NHCOR5^{(III)}$ ؛

105 - أو واحدة من $R7^{(III)}$ و $R8^{(III)}$ تمثل حلقة مخلطة يتم إختيارها من:

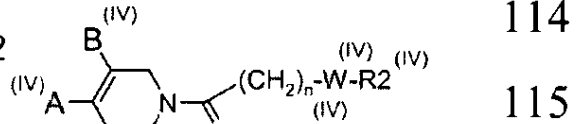


110 - $Z^{(III)}$ تمثل ذرة أكسجين أو كبريت؛

111 - $R5^{(III)}$ و $R6^{(III)}$ تمثل هيدروجين أو مجموعة ألكيل C1-C6؛

112 - في صورة قواعد أو أملاح إضافة مع أحماض.

113 (د) مركب بالصيغة العامة (IV):



116 (IV)

117 حيث:

118 - $n^{(IV)}$ تمثل 1 أو 2؛

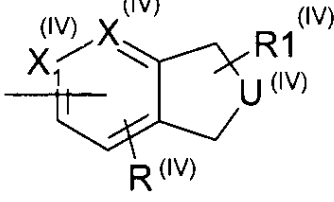
119 - $m^{(IV)}$ تمثل صفر أو 1؛

120 - $A^{(IV)}$ تمثل مجموعة حلقة مخلطة مندمجة بالصيغة $(Y^{(IV)})$.



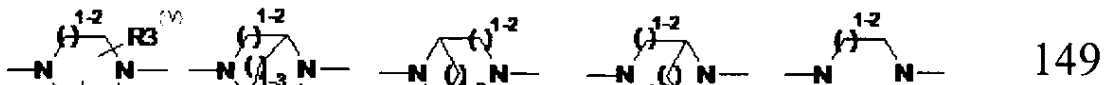
123 $(Y^{(IV)})$

124 و $B^{(IV)}$ تمثل ذرة هالوجين؛

- أو 126
- 127 $A^{(IV)}$ تمثل ذرة هيدروجين؛ و
- 128 $B^{(IV)}$ تمثل مجموعة حلقية مخلطة مندججة بالصيغة $(Y^{(IV)})$.
- 129 
- 130
- 131 $(Y)^{(IV)}$
- 132
- 133 إن الحلقة المخلطة المندججة التي بالصيغة $Y^{(IV)}$ يمكن أن ترتبط مع باقي الجزئ عن
- 134 طريق أي من ذرات الكربون المتاحة، وحيث أن:
- 135 - $U^{(IV)}$ تكمل:
- 136 إما نواة ذات 6 ذرات أروماتية أو مشبعة، تحتوي على واحدة أو اثنين من ذرات
- 137 نيتروجين، حيث أن النواة من المحتمل أن تكون مستبدلة بواحدة أو اثنين من ذرات
- 138 هالوجين، واحدة أو اثنين من ألكيل (C1-C4) أو ألكوكسي (C1-C4)، أو واحدة أو
- 139 اثنين من شقات فوق فلورو ألكيل؛
- 140 أو نواة أروماتية أو مشبعة ذات 5 ذرات، تحتوي على نيتروجين، أكسجين أو كبريت،
- 141 حيث أن النواة من المحتمل أن تكون مستبدلة بواحدة أو اثنين من مجموعات ألكيل
- 142 (C1-C4)؛
- 143 $X^{(IV)}$ و $X1^{(IV)}$ تمثل حيث كل على حدة CH أو N؛
- 144 $R^{(IV)}$ و $R1^{(IV)}$ تقع على أي من الأماكن المتاحة، والتي تمثل حيث كل على حدة ذرة
- 145 هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة ألكيل (C1-C4)، ألكوكسي (C1-C4)، بيرفلورو
- 146 ألكيل أو ثالث فلورو ميثوكسي، سيانو أو COOH، ألكيل (C1-C4) COO،

؛ $\text{NHCOR}^{(IV)}_3$ أو $\text{CONR}^{(IV)}_3\text{R}^{(IV)}_4$ 147

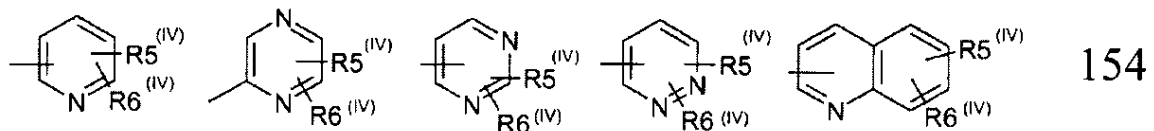
$W^{(IV)}$ عبارة عن حلقة مخلطة نيتروجينية يتم إختيارها من: 148



- 1 - 2 تمثل 1 أو 2؛ 151

- 1 - 3 تمثل 1, 2 أو 3؛ 152

- $R_2^{(IV)}$ تمثل مجموعة بالصيغة: 153



حيث أن $R_5^{(IV)}$ و $R_6^{(IV)}$, والتي تقع على أي من المواضع المتاحة, حيث كل على 155

حدا تمثل ذرة هيدروجين, ذرة هالوجين, ألكيل (C_1-C_4) أو ألكوكسي (C_1-C_4), شق 156

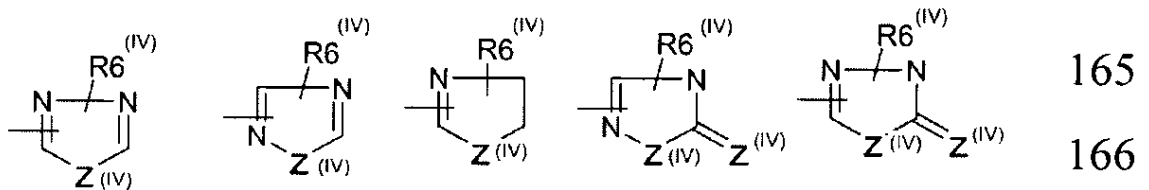
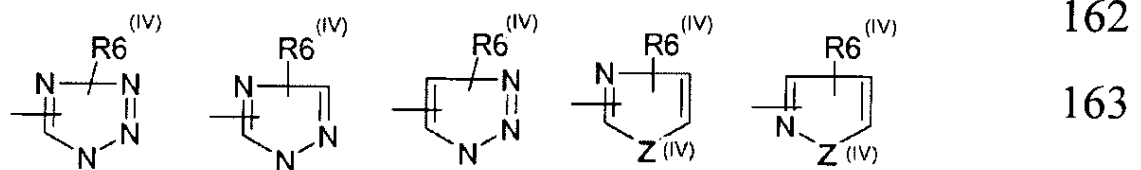
ثالث فلورو مثيل أو ثالث فلورو ميثوكسي, سيانو أو مجموعة COOH , ألكيل 157

$\text{COO}(C_1-C_4)\text{alkyl}$, ألكيل حلقي ($\text{COO}(C_1-C_4)$, ألكيل ($\text{SO}(C_1-C_4)$, ألكيل 158

؛ $\text{NHCOR}^{(IV)}_3$ أو $\text{NR}^{(IV)}_3\text{R}^{(IV)}_4$, $\text{CONR}^{(IV)}_3\text{R}^{(IV)}_4$, $\text{SO}_2(C_1-C_4)$ 159

أو واحدة عن المجموعات $R_5^{(IV)}$ و $R_6^{(IV)}$ يمكن أن تمثل أيضاً حلقة مخلطة يتم 160

إختيارها من: 161



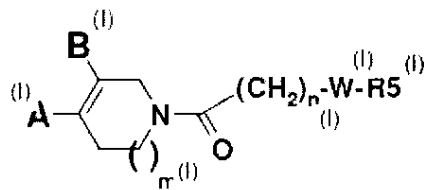
$Z^{(IV)}$ تمثل ذرة أكسجين أو كبريت؛ 164

165

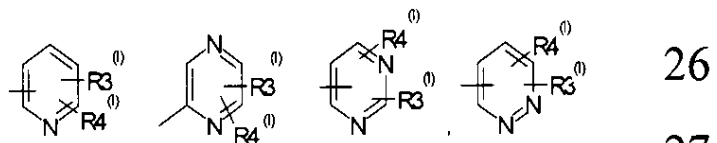
166

167

- 168 - $R3^{(IV)}$ و $R4^{(IV)}$ تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C_1-C_6 ؛
- 169 - في صورة قواعد أو أملاح إضافة مع أحماض.
- 1 3- مضاد مستقبل P75 تبعاً لعنصرى الحماية 1 أو 2 يتم إختياره من:
- 2 المركب رقم 1: [1- (4- كلورو -3- ثالث فلورو مثيل - فنيل) -3, 6- ثاني
- 3 هيدرو -H2- بيريدين -1- يل] -2- [8- (5- فلورو - بيريميدين -2- يل) -
- 4 3, 8- دياز- ثنائي حلقي [1, 2, 3] أوكت -3- يل]- إيثانون؛
- 5 المركب رقم: 2: هيدروكلوريد حمض -6 { (R5, S3) -3, 5- ثاني مثيل -4-
- 6 [2- أوكسو -2- (2- فنيل -2, 4, 6, 7- رابع هيدرو بيرازولو [3, 4- د
- 7 بيريدين -5- يل] إثيل [برازين]- هنيكوتينيك؛
- 8 المركب رقم: 3: 6- { (R5, S3) -4- [2- (4- بنزوفوران -7- يل -3, 6-
- 9 ثاني هيدرو -H2- بيريدين -1- يل) -2- أوكسو إثيل] -3, 5- ثاني مثيل
- 10 برازين -1- يل} حمض نيكوتينيك؛
- 11 المركب رقم: 4: 1- (2- فنيل -2, 4, 6, 7- رابع هيدرو بيرازولو [3, 4- C
- 12 بيريدين -5- يل) -2- (8- بيريدين -3- يل -3, 8- دياز ثنائي حلقي [3,
- 13 [1, 2, 3- أوكت -3- يل] إيثانون.
- 1 4- إستخدام مضاد مستقبل P75 في تحضير أدوية للإستخدام في علاج و/أو الوقاية
- 2 من المثانة عالية النشاط.
- 1 5- الإستخدام تبعاً لعنصر الحماية 4 حيث أن مضاد مستقبل P75 يتم إختياره من:
- 2 أ) مركب بالصيغة العامة (I):
- 3
- 4



- 5 حيث:
- 6 - $m^{(l)}$ تكون صفر أو 1؛
- 7 - $A^{(l)}$ تمثل:
- 8
- 9
- 10 و $B^{(l)}$ تمثل ذرة هيدروجين
- 11 أو
- 12 $A^{(l)}$ تمثل ذرة هيدروجين و $B^{(l)}$ تمثل:
- 13
- 14
- 15 $W^{(l)}$ تكون عبارة عن حلقة مخلطة نيتروجينية يتم إختيارها من:
- 16
- 17 -1- 3 تمثل 1, 2 أو 3؛
- 18 - $n^{(l)}$ تمثل 1 أو 2؛
- 19 - $R1^{(l)}$ تمثل ذرة هالوجين, مجموعة ألكيل (C_1-C_4), شق ثالث فلورو مثل, مجموعة ألكوكسي (C_1-C_4) أو شق ثالث فلورو ميثوكسي,
- 20 - $R2^{(l)}$ تمثل ذرة هيدروجين, ذرة هالوجين, مجموعة ألكيل (C_1-C_4), شق ثالث فلورو مثل, مجموعة ألكوكسي (C_1-C_4), شق ثالث فلورو ميثوكسي, مجموعة $COOR^{(l)}$ أو
- 21 مجموعة $CONH_2$ ؛
- 22 - $R5^{(l)}$ تمثل مجموعة بالصيغة:
- 23
- 24
- 25



26

27



28

29 حيث أن $R3^{(I)}$ و $R4^{(I)}$, التي تقع على أ من المواضع المتاحة, حيث كل على حدة

30 تمثل ذرة هيدروجين, ذرة هيدروجين, مجموعة الكيل (C_1-C_4) أو مجموعة ألكوكسي

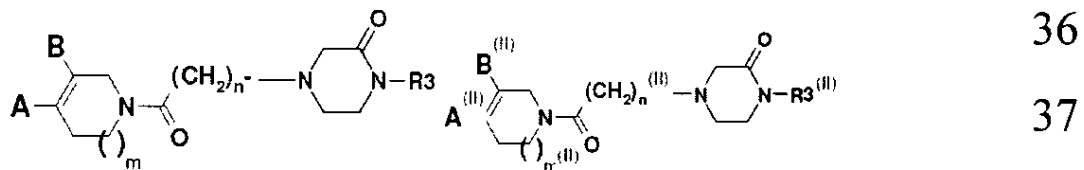
31 (C_1-C_4), شق ثالث فلورو ميثيل أو شق ثالث فلورو ميثوكسي, مجموعة سيانو أو

32 $COOH$, ألكيل ($COO(C_1-C_4)$, $CONH_2$, $CONR6^{(I)}$ $R7^{(I)}$ أو $NHCO^{(I)}$ ؛

33 كل من $R^{(I)}$, $R6^{(I)}$ و $R7^{(I)}$ تمثل حيث كل على حدة مجموعة ألكيل (C_1-C_6)؛

34 - في صورة قواعد أو املاح إضافة مع أحماض.

35 ب) مركب بالصيغة العامة (II).



36

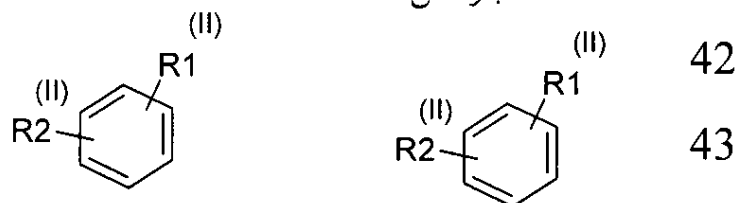
37

38 (II)

39 حيث:

40 - $m^{(II)}$ تساوي صفر أو 1؛

41 - $A^{(II)}$ عبارة عن:



42

43

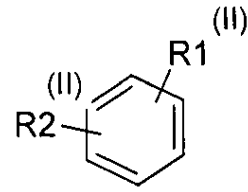
44

45 و $B^{(II)}$ عبارة عن ذرة هيدروجين

أو

46

$A^{(II)}$ عبارة عن ذرة هيدروجين و $B^{(II)}$ عبارة عن:



47

48

و $R1^{(II)}$ و $R2^{(II)}$, والتي يمكن أن تكون متطابقة أو مختلفة تكون حيث كل على حدة

49

هيدروجين أو هالوجين, ألكيل (C_1-C_4) , فلورو ألكيل (C_1-C_4) , بير فلورو ألكيل (C_1-C_4)

50

C_4 , أو ألكوكسي (C_1-C_4) أو مجموعة ثالث فلورو ميثوكسي؛

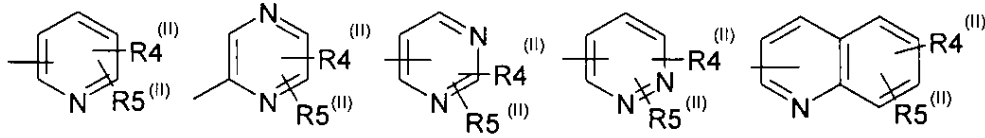
51

- $n^{(II)}$ تكون 1 أو 2؛

52

- $R3^{(II)}$ تكون مجموعة بالصيغة:

53



54

55

حيث أن $R4^{(II)}$ و $R5^{(II)}$, والتي يمكن ان تكون متطابقة أو مختلفة, تقع على أي

56

مواقع متاحة وتكون حيث كل على حدة عبارة عن ذرة هيدروجين أو هالوجين,

57

هيدروكسيل, ألكيل (C_1-C_4) , فلورو ألكيل (C_1-C_4) , بيرفلورو ألكيل (C_1-C_2) , أو

58

ألكوكسي (C_1-C_4) , مجموعة ثالث فلورو ميثوكسي, مجموعة سيانو, أو $COOH$, ألكيل

59

$CONH_2$, $COO(C_1-C_4)$, $R7^{(III)}$ أو $CONR6^{(III)}$ أو $NHCOR^{(III)}$ ؛

60

- $R^{(II)}$, $R6^{(II)}$ و $R7^{(II)}$ حيث كل على حدة تكون ألكيل (C_1-C_6) ؛

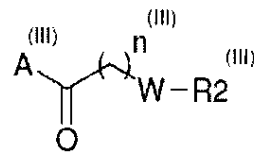
61

- في صورة قواعد أو أملاح إضافة مع أحماض.

62

(ج) مركب بالصيغة العامة (III):

63



64

65

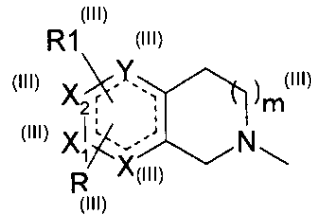
(III)

حيث:

66

- $A^{(III)}$ تمثل مجموعة:

67



68

69

70

- $n^{(III)}$ تمثل 1 أو 2؛

71

- $m^{(III)}$ تمثل صفر أو 1؛

72

- $Y^{(III)}$ تمثل كربون، نيتروجين، كبريت أو أكسجين أو رابطة فردية أو مزدوجة؛

73

- $X^{(III)}$, $X_1^{(III)}$ و $X_2^{(III)}$ تمثل كربون، نيتروجين، كبريت أو أكسجين، ومن المفهوم أن

74

واحدة على الأقل من $X^{(III)}$, $X_1^{(III)}$ و $X_2^{(III)}$ تكون مجموعة أخرى غير ذرة الكربون؛

75

- $R^{(III)}$ و $R_1^{(III)}$, التي تقع على أي من المواضع المتاحة، حيث كل على حدة تمثل

76

ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة ألكيل (C₁-C₄)، مجموعة ألكوكسي (C₁-C₄)،

77

شق فوق فلورو ألكيل، شق ثالث فلورو ميثوكسي، سيانو أو COOH، ألكيل

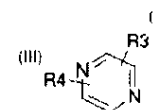
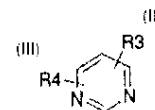
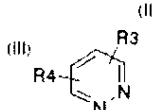
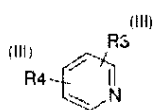
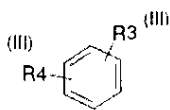
78

، $COO(C_1-C_4)$, $R_6^{(III)}$, $CONR_5^{(III)}$ أو $NHCOR_5^{(III)}$ ؛

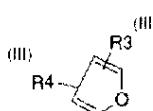
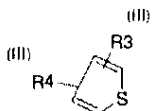
79

أو $R_1^{(III)}$ تمثل مجموعة يتم إختيارها من:

80



81



82

83

- وتعريف $R^{(III)}$ يظل بلا تغيير،

84

- إن $R_3^{(III)}$ و $R_4^{(III)}$, التي تقع على أي من المواضع المتاحة، تمثل كل على

85

حده ذرة هيدروجين، ذرة هالوجين، مجموعة ألكيل (C₁-C₄)، مجموعة ألكوكسي

86

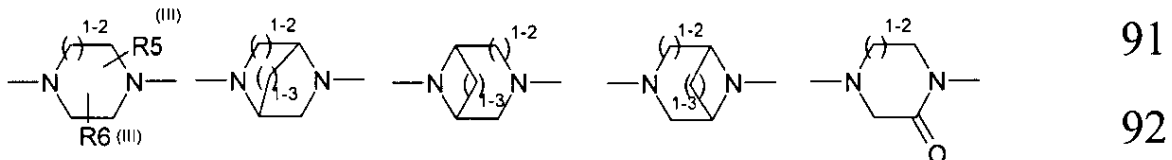
(C(C₁-C₄)-C₄)، شق بيرفلورو ألكيل، شق ثالث فلورو ميثوكسي، مجموعة سيانو أو

89

، $COOH$ ، ألكيل $COO(C_1-C_4)$, $R_6^{(III)}$, $CONR_5^{(III)}$ أو $NHCOR_5^{(III)}$ ،

90

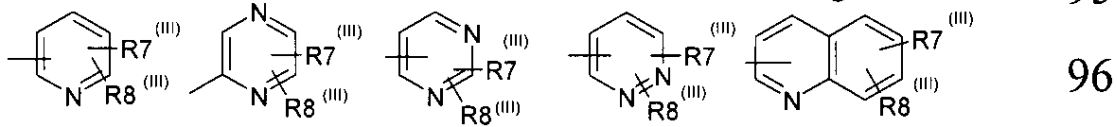
- $W^{(III)}$ عبارة عن حلقة مغلقة نيتروجينية يتم إختيارها من:



91 92
93 - 1 - 2 تمثل 1 أو 2؛

94 - 1 - 3 تمثل 1, 2 أو 3؛

95 - $R2^{(III)}$ تمثل مجموعة بالصيغة :



96 97
98 - $R7^{(III)}$ و $R8^{(III)}$, التي تقع على أي من المواضع المتاحة, حيث كل على حدة تمثل

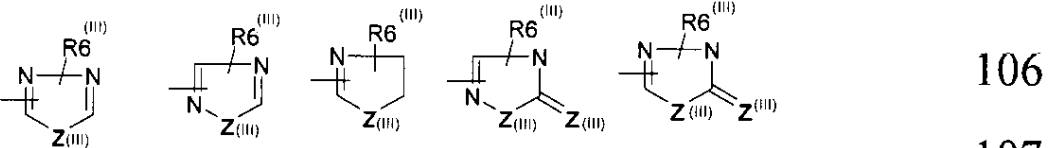
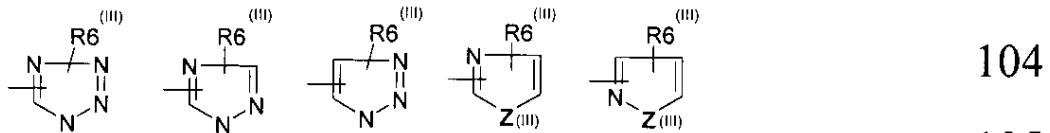
99 ذرة هيدروجين, ذرة هالوجين, مجموعة ألكيل (C_1-C_4), مجموعة ألكوكسي (C_1-C_4),

100 شق ثالث فلورو مثيل, ثالث فلورو ميثوكسي, سيانو, أو $COOH$, ألكيل (C_1-C_4) COO

101 (C_4) ألكيل حلقي ($COO(C_1-C_4)$, ألكيل ($SO(C_1-C_4)$, ألكيل ($SO_2(C_1-C_4)$,

102 $CONH_2$, $R6^{(III)}$ $CONR5^{(III)}$ أو $NHCOR5^{(III)}$ ؛

103 - أو واحدة من $R7^{(III)}$ و $R8^{(III)}$ تمثل حلقة مخلطة يتم إختيارها من:

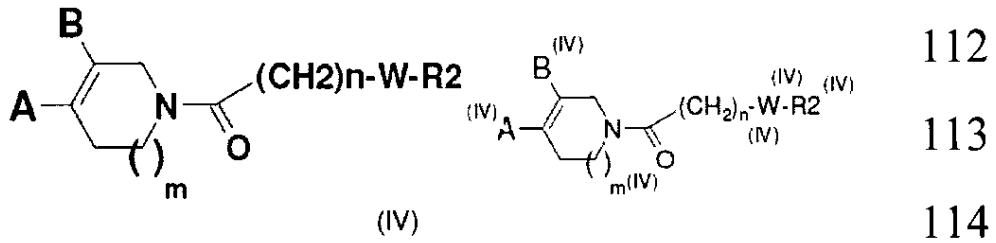


104 105
106 107
108 - $Z^{(III)}$ تمثل ذرة أكسجين أو كبريت؛

109 - $R5^{(III)}$ و $R6^{(III)}$ تمثل هيدروجين أو مجموعة ألكيل C_1-C_6 ؛

110 - في صورة قواعد أو أملاح إضافة مع أحماض.

111 (د) مركب بالصيغة العامة (IV).



حيث:

$n^{(IV)}$ - تمثل 1 أو 2؛

115

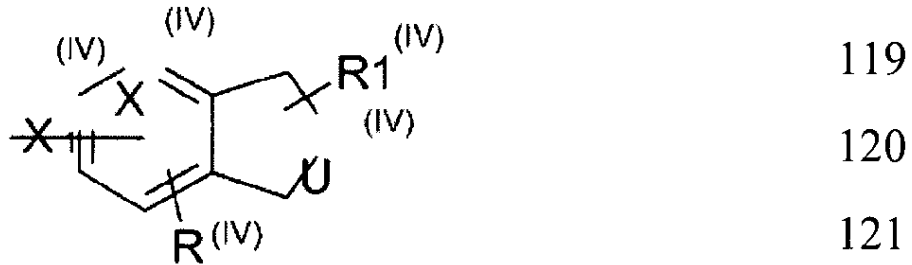
116

$m^{(IV)}$ - تمثل صفر أو 1؛

117

$A^{(IV)}$ - تمثل مجموعة حلقة مخلطة مندمجة بالصيغة $(Y^{(IV)})$.

118



$(Y)^{(IV)}$

122

و $B^{(IV)}$ تمثل ذرة هالوجين؛

123

124

أو

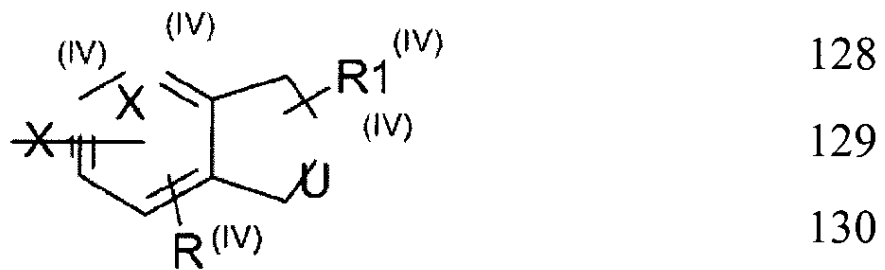
125

$A^{(IV)}$ تمثل ذرة هيدروجين؛ و

126

$B^{(IV)}$ تمثل مجموعة حلقة مخلطة مندمجة بالصيغة $(Y^{(IV)})$.

127



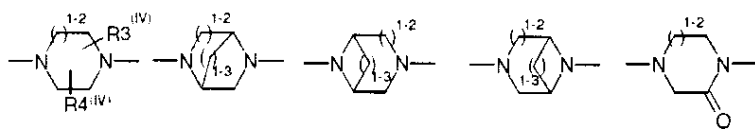
$(Y)^{(IV)}$

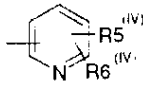
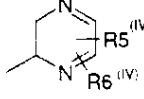
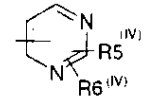
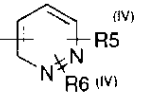
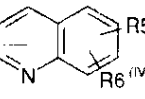
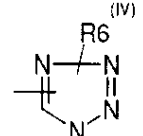
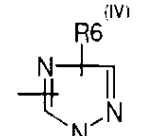
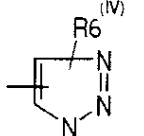
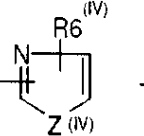
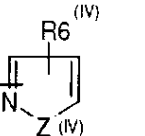
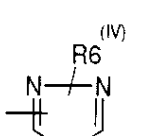
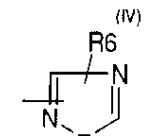
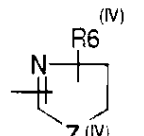
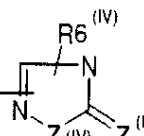
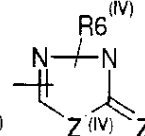
131

إن الحلقة المخلطة المندمجة التي بالصيغة $Y^{(IV)}$ يمكن ان ترتبط مع باقي الجزئ عن طريق

132

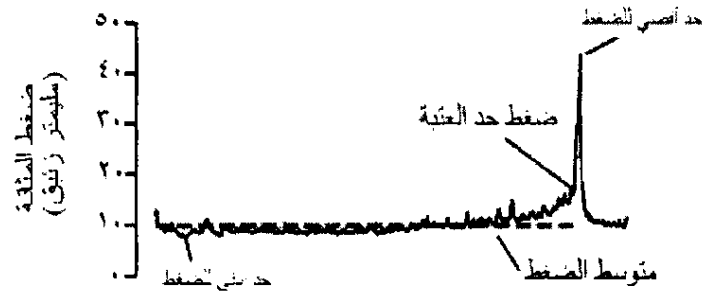
- 133 أي من ذرات الكربون المتاحة, وحيث أن:
- 134 - $U^{(IV)}$ تكمل:
- 135 إما نواة ذات 6 ذرات أروماتية أو مشبعة, تحتوي على واحدة أو إثنين من ذرات
- 136 نيتروجين, حيث أن النواة من المحتمل أن تكون مستبدلة بواحدة أو إثنين من ذرات
- 137 هالوجين, واحدة أو إثنين من ألكيل (C1-C4) أو ألكوكسي (C1-C4), أو واحدة أو
- 138 إثنين من شقات فوق فلورو ألكيل؛
- 139 أو نواة أروماتية أو مشبعة ذات 5 ذرات, تحتوي على نيتروجين, أكسجين أو كبريت,
- 140 حيث أن النواة من المحتمل أن تكون مستبدلة بواحدة أو إثنين من مجموعات ألكيل
- 141 (C1-C4)؛
- 142 $X^{(IV)}$ و $X1^{(IV)}$ تمثل حيث كل على حدة CH أو N؛
- 143 $R^{(IV)}$ و $R1^{(IV)}$ تقع على أي من الأماكن المتاحة, والتي تمثل حيث كل على حدة ذرة
- 144 هيدروجين, ذرة هالوجين, مجموعة ألكيل (C1-C4), ألكوكسي (C1-C4), بير فلورو
- 145 ألكيل أو ثالث فلورو ميثوكسي, سيانو أو COOH, ألكيل COO(C1-C4),
- 146 $CONR3^{(IV)}$ أو $NHCO R3^{(IV)}$ ؛
- 147 $W^{(IV)}$ عبارة عن حلقة مخلطة نيتروجينية يتم إختيارها من:
- 148
- 149
- 150
- 151 - 1 - 2 تمثل 1 أو 2؛
- 152 - 1 - 3 تمثل 1, 2 أو 3؛
- 153 - $R2^{(IV)}$ تمثل مجموعة بالصيغة:



- 154 
- 155 
- 156 
- 157 
- 158 
- 159 حيث أن $R5^{(IV)}$ و $R6^{(IV)}$, والتي تقع على أي من المواضع المتاحة, حيث كل على حدة تمثل ذرة هيدروجين, ذرة هالوجين, ألكيل (C_1-C_4) أو ألكوكسي (C_1-C_4), شق ثالث فلورو مثيل أو ثالث فلورو ميثوكسي, سيانو أو مجموعة COOH, ألكيل $COO(C_1-C_4)alkyl$, ألكيل حلقي ($COO(C_1-C_4)$), ألكيل $SO(C_1-C_4)$, ألكيل $NHCO R3^{(IV)}$ أو $NR3^{(IV)}R4^{(IV)}$, $CONR3^{(IV)}R4^{(IV)}$, $SO2(C_1-C_4)$
- 160 أو واحدة من المجموعات $R5^{(IV)}$ و $R6^{(IV)}$ يمكن أن تمثل أيضاً حلقة مخلطة يتم إختيارها من:
- 161 
- 162 
- 163 
- 164 
- 165 
- 166 
- 167 
- 168 
- 169 
- 170 
- 171 $Z^{(IV)}$ - تمثل ذرة أكسجين أو كبريت؛
- 172 $R4^{(IV)}$ و $R3^{(IV)}$ تمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة ألكيل C_1-C_6 ؛
- 173 - في صورة قواعد أو أملاح إضافة مع أحماض.
- 174 6- الاستخدام تبعاً لعنصر الحماية 4 أو 5, حيث يتم إختيار مضاد مستقبل P75 من:
- 175 المركب رقم 1: 1- [4- (4- كلورو -3- ثالث فلورو مثيل - فليل) -3, 6- ثاني
- 176 هيدرو -H2- بيريدين -1- يل] -2- [8- (5- فلورو - بيريميدين -2- يل) -
- 177 3, 8- ديازا- ثنائي حلقي [1, 2, 3] أوكس -3- يل]- إيثانون؛

- 6 المركب رقم: 2: هيدروكلوريد حمض 6- $\{ (R5, S3) \}$ -3, 5- ثاني مثيل -4-
- 7 [2- أوكسو -2- (2- فنيل -2, 4, 6, 7- رابع هيدرو بيرازولو [4, 3- د]
- 8 بيريدين -5- يل) إيثيل] بيرازين} - هنيكوتينيك؛
- 9 المركب رقم: 3: 6- $\{ (R5, S3) \}$ -4- [2- (4- بنزوفوران -7- يل -3, 6-
- 10 ثاني هيدرو -H2- بيريدين -1- يل) -2- أوكسو إيثيل] -3, 5- ثاني مثيل
- 11 بيرازين -1- يل} حمض نيكوتينيك؛
- 12 المركب رقم: 4: 1- (2- فنيل -2, 4, 6, 7- رابع هيدرو بيرازولو [4, 3- C]
- 13 بيريدين -5- يل) -2- (8- بيريدين -3- يل -3, 8- ديازول ثنائي حلقي [3,
- 14 [1, 2] أوكت -3- يل) إيثانون؛
- 15 في صورة قاعدة أو ملح إضافة مع حمض.

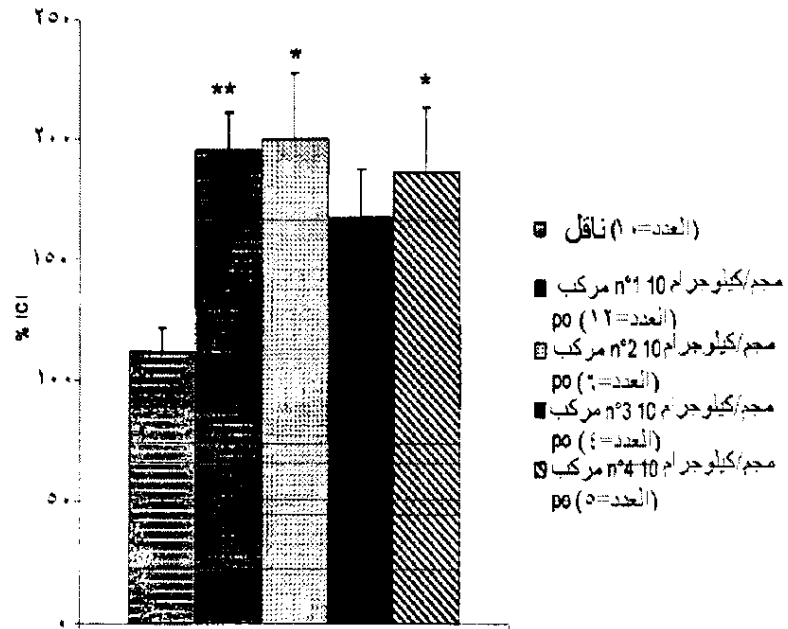
شكل ١



اصل

	اصل			اسم الطالب
				عدد اللوحات
1	رقم اللوحة	7		رقم الطلب/التاريخ/الساعة
				توقيع الوكيل / الطالب

شكل ٢



تحليل في اتجاه واحد ANOVA، إختبار دونيت مع ناقل بقيمة $0.05 < p < 0.01$ ، **

اصل

اسم الطالب

عدد اللوحات

2

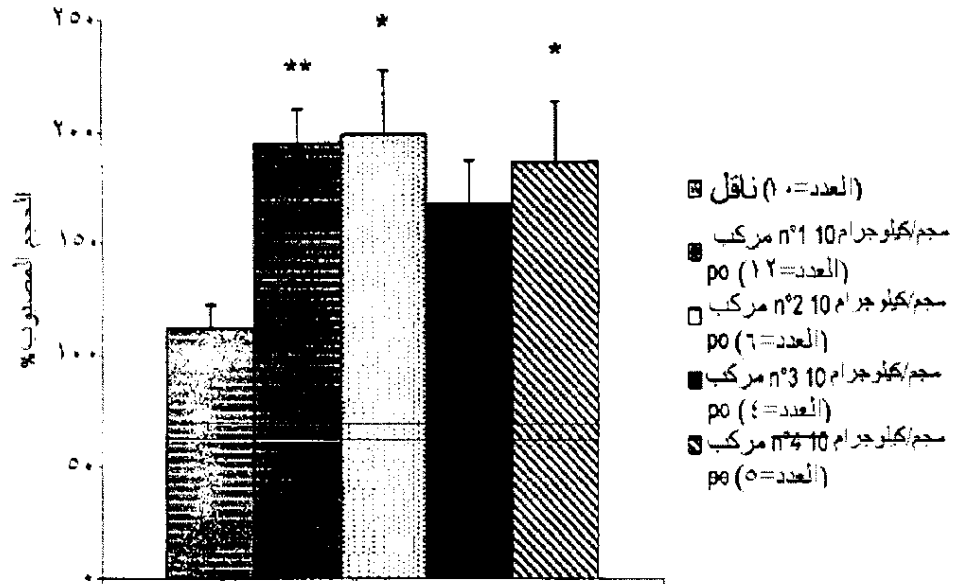
رقم اللوحة

7

رقم الطلب/التاريخ/الساعة

توقيع الوكيل / الطالب

شكل ٣



تحليل في إتجاه واحد ANOVA، إختبار دونيت مع ناقل بقيمة $0.05 < p < 0.01$

اصل

اسم الطالب

عدد اللوحات

3

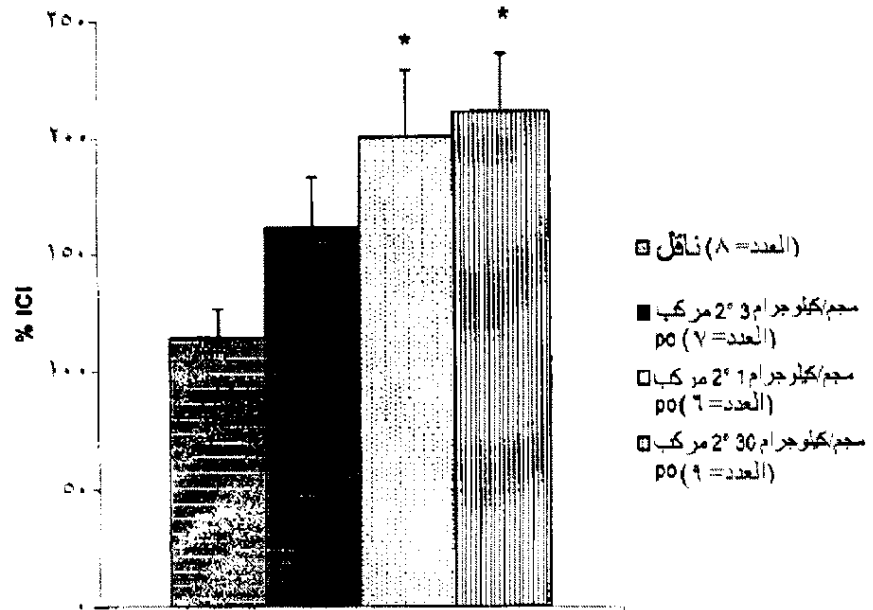
رقم اللوحة

7

رقم الطلب/التاريخ/الساعة

توقيع الوكيل / الطالب

شكل ٤



تحليل في إتجاه واحد ANOVA، إختبار نيومان كيولس مع ناقل بقيمة $P < 0.05$ *

اصل

اسم الطالب

عدد اللوحات

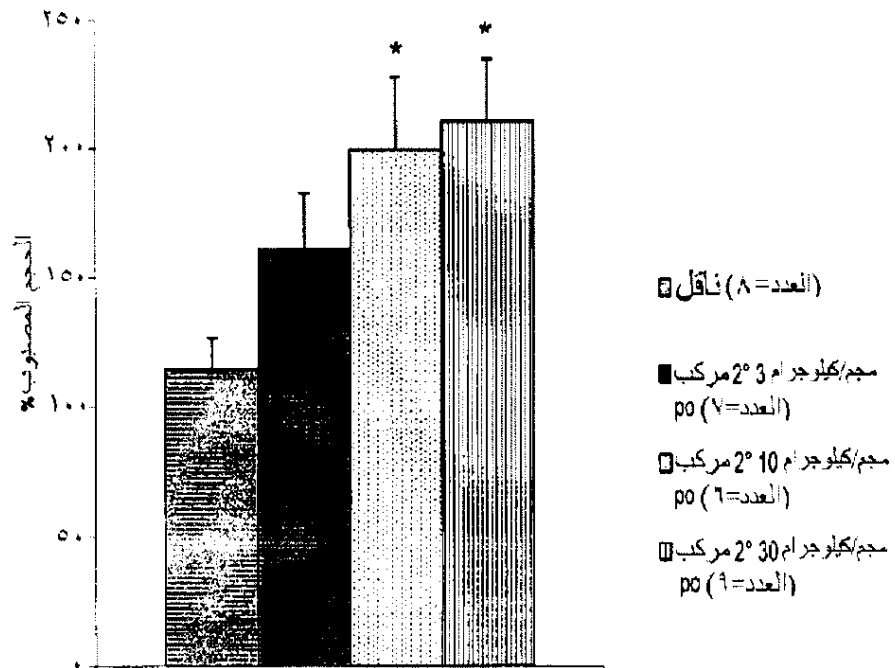
4

رقم اللوحة 7

رقم الطلب/التاريخ/الساعة

توقيع الوكيل / الطالب

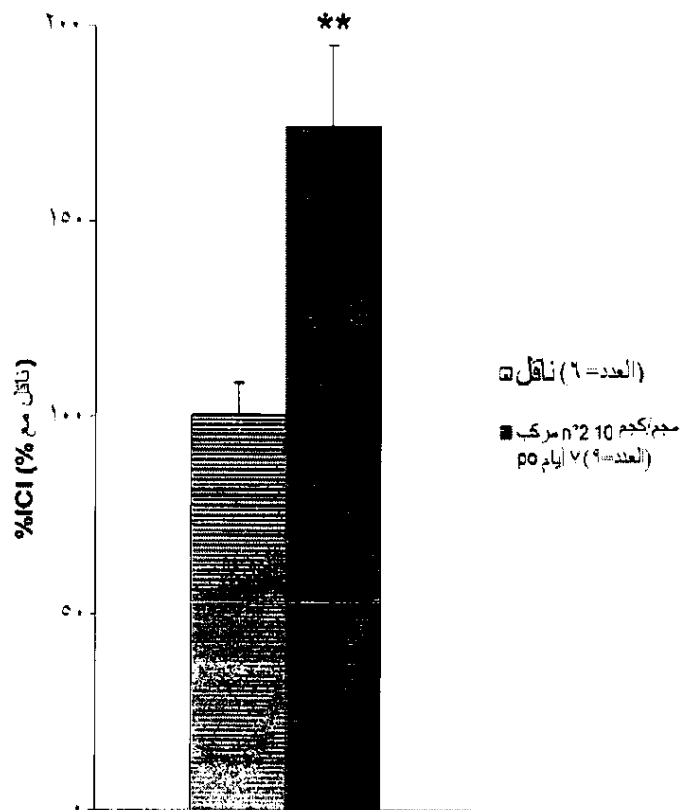
شكل ٥



تحليل في إتجاه واحد ANOVA، إختبار نيومان كيويس مع ناقل بقيمة $P < 0.05$ *

اصل			
			اسم الطالب
			عدد اللوحات
5	رقم اللوحة	7	رقم الطلب/التاريخ/الساعة
			توقيع الوكيل / الطالب

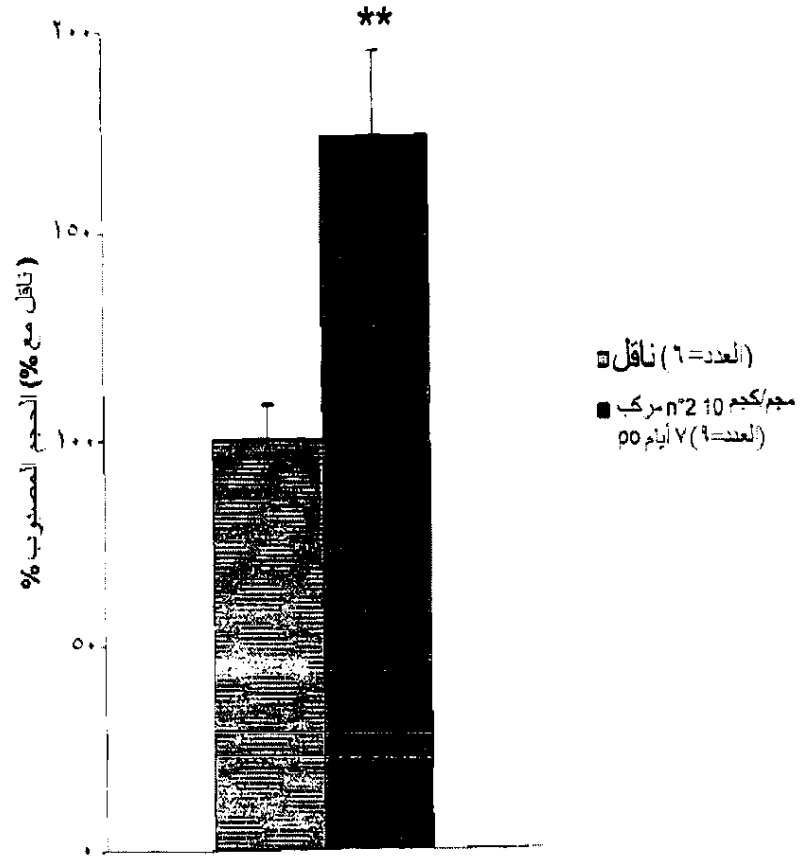
شكل ٦



تحليل في إتجاه واحد ANOVA، إختبار نيومان كيرلس مع ناقل بقيمة، $p < 0,01$ **

اصل		
		اسم الطالب
		عدد اللوحات
6	رقم اللوحة	7
		رقم الطلب/التاريخ/الساعة
		توقيع الوكيل / الطالب

شکل ٧



تحليل في إتجاه واحد ANOVA، اختبار نيومان كيرلس مع ناقل بقيمة $p < 0.01$ **

اصل			
			اسم الطالب
			عدد اللوحات
٧	رقم اللوحة	٧	رقم الطلب/التاريخ/الساعة
			توقيع الوكيل / الطالب