



[11] رقم البراءة: ٤٠٣  
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٦/٠٦/٢٥ هـ  
الموافق: ٢٠٠٥/٠٧/٣١ م

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

## [12] براءة اختراع

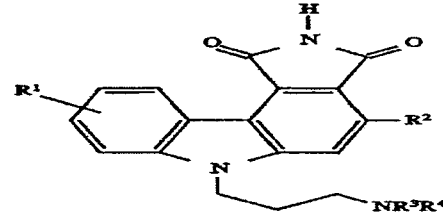
[51] التصنيف الدولي <sup>٧</sup> : Int. Cl. <sup>7</sup> : C07D 487/04	[72] اسم المخترع: شارلز آلن بروكا [73] مالك البراءة: اف. هوفمان-لاروش ايه جي عنوانه: ١٢٤ جرينز اخرستراسي، بازل، سي اتش- ٤٠٠٢، سويسرا [74] الوكيل: ناصر علي كدسه [21] رقم الطلب: ٩٥١٦٠٢٠٣ [22] تاريخ الإيداع: ١٤١٦/٠٤/٠١ هـ الموافق: ١٩٩٥/٠٨/٢٧ م
[56] المراجع: براءة أمريكية ٤٩١٢١٠٧ ١٩٩٠/٠٣/٢٧ م براءة أمريكية ٤٩٩٩٣٦٩ ١٩٩١/٠٣/١٢ م براءة أمريكية ٥٠٥٧٦١٤ ١٩٩١/١٠/١٥ م براءة أمريكية ٥١٦٦٢٠٤ ١٩٩٢/١١/٢٤ م اسم الفاحص: محمد علي المحزري	

[54] اسم الاختراع: مشتقات بيرولوكرbazول كيميائية

علاجية Chemotherapeutic Pyrrolocarbazole  
Derivatives

[57] الملخص: يتعلق الإختراع الحالي بمركبات متمثلة

بالصيغة I:



حيث:

R<sup>1</sup> هو هيدروجين أو الكيل قصير

؛lower alkyl

R<sup>2</sup> هو heteroaryl؛ و

R<sup>3</sup> و R<sup>4</sup> كل منهما على حدة يكون هيدروجين

hydrogen أو lower alkyl؛ وبأملح salts

مقبولة صيدلانياً، مفيدة كعوامل كيميائية علاجية

.chemotherapeutic agents

٥ عناصر حماية

## مشتقات بيرولوكرbazول كيميائية علاجية Chemotherapeutic Pyrrolocarbazole

### Derivatives

#### الوصف الكامل

#### خلفية الاختراع

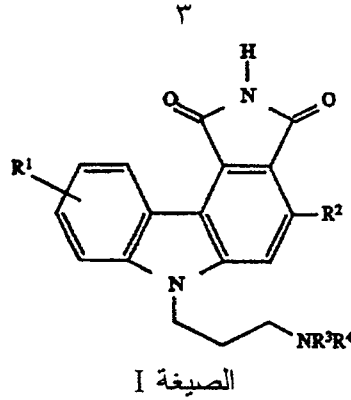
يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات بيرولوكرbazول pyrrolocarbazole derivatives. يتعلق الاختراع أيضا بمستحضرات من ذلك وبطرق لعلاج أمراض خبيثة .treating malignant diseases

هناك تفكير منذ أمد طويل لتوفير عوامل كيميائية علاجية chemotherapeutic agents لعلاج الأمراض الخبيثة malignant diseases المختلفة. إن مشتقات pyrrolocarbazole من الاختراع الحالي هي مثبطات بروتين كيناز C protein kinase C inhibitors مفيدة كعوامل كيميائية علاجية. لقد تم وصف مشتقات pyrrolocarbazole أخرى ومركبات/ protein kinase C inhibitors متعلقة بها في خلفيات الاختراع السابقة بأن لها أنشطة مختلفة، مثل معالجة الإضطرابات الإلتهابية inflammatory، المناعية immunological، الشعبية الرئوية bronchopulmonary، القلبية الوعائية الدموية cardiovascular، الخبيثة malignant، وإضطرابات الحساسية allergic disorders. أنظر، مثلا، براءات الاختراع الأمريكية أرقام ٤٩١٢١٠٧، ٥٠٥٧٦١٤، و٥١٦٦٢٠٤؛ والبراءات الأوروبية أرقام ٠٣٢٨٠٢٦ و٣٨٤٣٤٩ والطلبات الدولية أرقام ٩١/١٣٠٧٠ و٩١/١٣٠٧١. أنظر أيضا، مثلا، المطبوعات التالية من:

Davis, et al.: Febs Letters, Vol. 259, No. 1, 61-63 (1989); Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 16, 2353-2356 (1990); Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 36, 5201-5204 (1990); and J. Med. Chem., Vol. 35, 177-184 (1992); and Bit, et al., J. Med. Chem., Vol. 36, 21-29 (1993).

#### الوصف العام للاختراع

يتعلق جانب من الاختراع الحالي بمشتقات pyrrolocarbazole من الصيغة I: ٢٠



حيث:

R<sup>1</sup> هو هيدروجين أو الكيل قصير lower alkyl؛

R<sup>2</sup> هو أريل مغاير heteroaryl؛ و

R<sup>3</sup> و R<sup>4</sup> كل منهما على حدة يكون هيدروجين أو الكيل قصير lower alkyl؛ و

الأملاح salts المقبولة دوائياً من ذلك.

في جانب مفضل يتعلق الإختراع بمركبات معينة من الصيغة I، بالتحديد المتضمنة المركبات

التي فيها يكون R<sup>1</sup> هو هيدروجين hydrogen و R<sup>2</sup> هو ثيوفينيل thiophenyl.

في جانب آخر، يتعلق الإختراع بتركيبية دوائية pharmaceutical composition تحتوي على

كمية مؤثرة علاجياً therapeutically effective amount من مركب من الصيغة I أو ملح salt

مقبول دوائياً منه مختلط مع واحدة على الأقل من مادة مسوغة excipient مقبولة دوائياً.

في جانب آخر أيضاً، يتعلق الإختراع بطريقة لعلاج اضطرابات خبيثة

سرطان القولون colon carcinoma، وأورام الكلى renal tumors والبروستاتا prostate tumors

في كائن ثديي، بالتحديد في الإنسان، بإعطاء الكائن الثديي المحتاج لتلك المعالجة كمية مؤثرة

علاجياً من مركب من الصيغة I أو ملح salt منه مقبول دوائياً.

### الوصف التفصيلي للإختراع

#### تعريفات ومعايير عامة

إن التعريفات التالية مذكورة لتوضيح وتحديد معاني ونطاق المصطلحات المختلفة المستخدمة

لوصف الإختراع هنا.

إن المصطلح "الكيل قصير lower alkyl" يعني سلسلة هيدروكربون hydrocarbon chain

مشبع أحادي الشق متفرع branched monoradical أو غير متفرع unbranched تحتوي على ١

إلى ٦ ذرات كربون carbon atoms، مثل methyl، ethyl، n-propyl، isopropyl، n-butyl،  
tert-butyl، n-pentyl، n-hexyl.

يشير المصطلح "أريل مغاير heteroaryl" إلى شق كربوني حلقي carbocyclic radical عطري aromatic غير مشبع unsaturated أحادي التكافؤ monovalent به حلقة ring وحيدة من ٥ أو ٦ ذرات، واحدة منها هي ذرة مغايرة hetero atom تنتقى من N، O أو S، على سبيل المثال، thiophenyl، furanyl، pyrrolyl، pyridyl، الذي قد يكون مستبدلاً أحادياً، ثنائياً أو ثلاثياً على حدة مع hydroxy، الكيل قصير lower alkyl، الكوكسي قصير lower alkoxy، chloro، fluoro، trifluoromethyl و/أو cyano.

١٠ إن "إختياري optional" أو "إختيارياً optionally" يعني أن الحدث أو الظرف الموصوف لاحقاً قد يحدث وقد لا يحدث، وأن الوصف يتضمن حالات يحدث فيها الحدث أو الظرف المذكور وحالات لا يحدث فيها.

١٥ قد يكون "الملح المقبول دوائياً pharmaceutically acceptable salt" هو أي ملح مشتق من حمض غير عضوي inorganic أو عضوي organic. يشير المصطلح "أنيون مقبول دوائياً pharmaceutically acceptable anion" إلى أنيون anion لأملاح إضافة الحمض acid addition salts تلك. يتم إختيار الملح و/أو الأنيون anion بحيث لا يكونان غير مقبولين حيوياً أو بطريقة ما.

٢٠ تشق الأنيونات anions من أحماض غير عضوية inorganic acids، مثل hydrochloric acid، hydrobromic acid، sulfuric acid (يعطى أملاح السلفات sulfate، والثنائي سلفات bisulfate)، nitric acid، phosphoric acid وما شابهه، ومن أحماض عضوية organic acids مثل acetic acid، propionic acid، glycolic acid، pyruvic acid، fumaric acid، maleic acid، succinic acid، malonic acid، malic acid، tartaric acid، citric acid، benzoic acid، cinnamic acid، mandelic acid، methanesulfonic acid، ethanesulfonic acid، salicylic acid، p-toluenesulfonic acid وما شابهه.

٢٥ إن المصطلح "معالجة treatment" أو "علاج treating" يعني أي معالجة لمرض في كائن ثديي mammal، متضمنة:

(١) منع المرض preventing the disease، بمعنى، التسبب في عدم حدوث الأعراض الطبية clinical symptoms للمرض؛

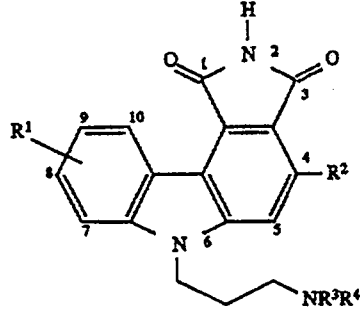
(٢) تثبيط المرض inhibiting the disease، بمعنى، إيقاف تزايد الأعراض الطبية؛ و/أو

(٣) إشفاء المرض relieving disease، بمعنى، التسبب في تراجع regression الأعراض الطبية.

إن المصطلح "كمية مؤثرة effective amount" يعني جرعة كافية لتوفير المعالجة لحالة المرض المراد علاجها. إن هذه الكمية تختلف بالإعتماد على المريض، المرض والمعالجة التي ستتم.

### التسمية Nomenclature

تسمى وترقم مركبات الصيغة I حسب الوصف أدناه:



على سبيل المثال، إن مركب الصيغة I الذي فيه  $R_1$  هو هيدروجين hydrogen،  $R_2$  هو 3-thiophenyl،  $R_3$  هو هيدروجين hydrogen و  $R_4$  هو methyl، وهو مركب مفضل من الإختراع، يسمى:

1,3-dioxo-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-pyrrolo

[3,4-c]carbazole.

هناك أمثلة أخرى مبينة أدناه				رقم
$R^4$	$R^3$	$R^2$	$R^1$	
ethyl	H	3-thiophenyl	H	١
methyl	H	2-thiophenyl	8-methyl	٢
methyl	H	3-furanyl	H	٣
methyl	methyl	3-pyrrolyl	H	٤

هذه المركبات تسمى على الترتيب كما يلي:

1,3-dioxo-6-(3-ethylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-pyrrolo

[3,4-c]carbazole.

1,3-dioxo-8-methyl-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-2-yl)-pyrrolo[3,4-c]carbazole.

1,3-dioxo-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(furan-3-yl)-pyrrolo  
[3,4-c]carbazole.

1,3-dioxo-6-(3-(dimethylamino)propyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(pyrrol-3-yl)-  
pyrrolo[3,4-c]carbazole.

#### معايير التفاعل التخليقي Synthetic Reaction Parameters

٥ إن المصطلحات "مذيب solvent"، "مذيب عضوي خامل inert organic solvent" أو "مذيب خامل inert solvent" تعني مذيب خامل تحت شروط التفاعل الموصوفة في إتحاد in conjunction مع [متضمنا، على سبيل المثال، benzene، toluene، acetonitrile، tetrahydrofuran "THF"، methylene chloride (أو dichloromethane)، dimethylformamide "DMF"، chloroform، diethyl ether، methanol، pyridine وما شابهه]. إذا لم يحدد خلاف ذلك، فإن المذيبات المستخدمة في تفاعلات الإختراع الحالي هي مذيبات عضوية خاملة.

١٠ إن المصطلح "كمية كافية (q.s.)" يعني إضافة كمية كافية لتحقيق وظيفة محددة، مثلا، وصول محلول إلى الحجم المطلوب (أي، ١٠٠%).

١٥ إذا لم يحدد عكس ذلك، فإن التفاعلات الموصوفة هنا تتم عند الضغط الجوي وفي نطاق درجة حرارة من ٥٥ م° إلى ١٠٠ م° (يفضل حتى ١٠ م° إلى ٥٥ م°؛ الأكثر تفضيلا عند درجة حرارة "الغرفة" أو "المحيطة ambient"، مثلا، ٢٠ م°). إضافيا، إذا لم يذكر خلاف ذلك، فإن أزمنة وشروط التفاعل يقصد أن تكون تقريبية، مثلا، تتم عند حوالي الضغط الجوي في نطاق درجة حرارة من حوالي ٥٥ م° إلى حوالي ١٠٠ م° (يفضل من حوالي ١٠ م° إلى حوالي ٥٥ م°؛ الأكثر تفضيلا حوالي ٢٠ م°) خلال مدة من ١ إلى حوالي ١٠ ساعات (يفضل حوالي ٥ ساعات). إن المعايير الموجودة في الأمثلة يقصد أن تكون خاصة وليست تقريبية.

٢٠ إن فصل وتنقية المركبات والمواد الوسيطة intermediates الموصوفة هنا يمكن إجرائها، عند الطلب، بأي إجراء مناسب للفصل أو التنقية مثل، على سبيل المثال، ترشيح filtration، إستخلاص extraction، تبلور crystallization، تحليل كروماتوجرافي عمودي thin-layer chromatography، تحليل كروماتوجرافي رقيق الطبقة column chromatography أو تحليل كروماتوجرافي سميك الطبقة thick-layer chromatography، أو إتحاد من هذه الإجراءات.

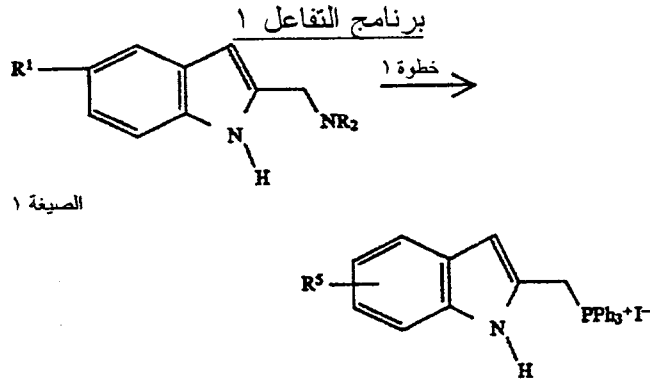
إن التوضيحات الخاصة بإجراءات مناسبة للفصل والعزل يمكن تحديدها بالإشارة إلى الأمثلة هنا أدناه. على أية حال، يمكن أيضاً، بالطبع، استخدام إجراءات أخرى مكافئة للفصل أو العزل .equivalent separation or isolation.

### تخليق المركبات من الصيغة I

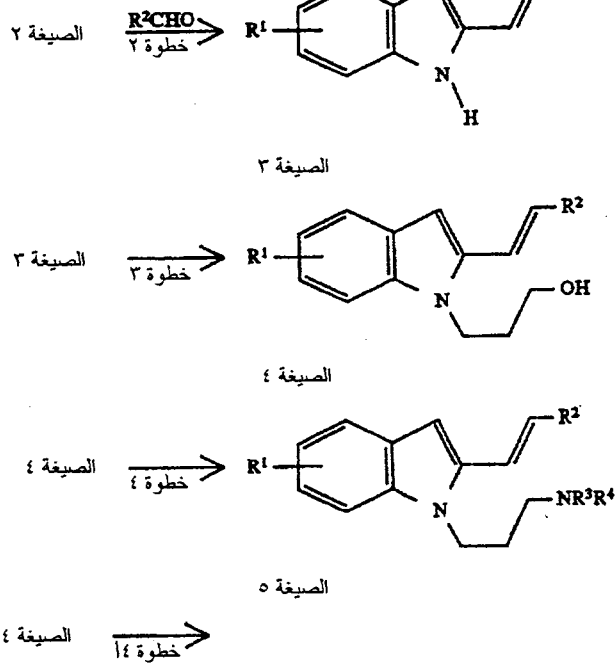
يمكن تحضير مركبات الصيغة I بالإجراءات التالية الموصوفة أدناه بالإشارة إلى برنامج التفاعل ١. حسب الاستخدام في برامج التفاعل، فإن البدائل، مثلاً،  $R^1$ ،  $R^2$ ،  $R^3$ ، و  $R^4$  لها نفس المعاني حسب الوصف في الكشف عن الاختراع، إذا لم يشار بخلاف ذلك.

### المواد البادئة starting materials

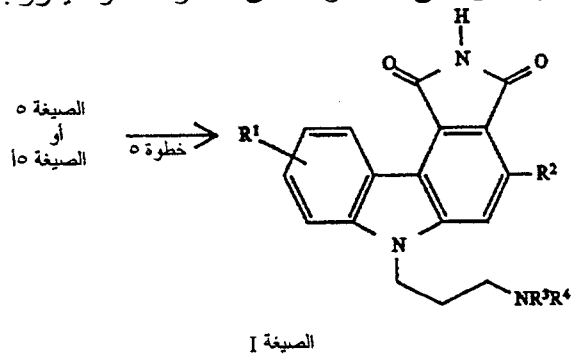
إن N,N-ثنائي (الكيل قصير) أمينو ميثيل إندولات المستبدلة إختيارياً optionally substituted N,N-di(lower alkyl)aminomethylindoles من الصيغة I متوافرة تجارياً، أو قد تحضر بسهولة بواسطة الماهرين في الفن باستخدام طرق تخليق synthetic methodology مستخدمة بصورة شائعة. على سبيل المثال، فإن N,N-dimethylaminomethylindole متوفر من Adrich Chemical Company، Wis، Milwaukee.



حيث يكون R هو الكيل قصير lower alkyl؛



تجرى خطوة ٤؛ فقط إذا كان على الأقل واحد من R<sup>3</sup> و R<sup>4</sup> هو هيدروجين hydrogen؛





تحضير الصيغة ٢

كما هو مبين في برنامج التفاعل ١، خطوة ١، يتحول N,N-di(lower alkyl)aminomethylindole مستبدل إختيارياً من الصيغة ١ إلى ملح فوسفونيوم phosphonium salt مستبدل إختيارياً من الصيغة ٢ بالطريقة الموضحة في:

Canadian J. Chem., Vol. 51, p. 792 (1973).

يذاب مركب الصيغة ١، يفضل N,N-dimethylaminoethylindole، في مذيب بروتوني protic solvent، يفضل methanol، ويتفاعل مع زيادة من methyl iodide بين ١٠م و ٥٠م (يفضل ٢٥م) لمدة من ١ إلى ١٠ ساعات (يفضل ٣ ساعات). يضاف عندئذ حوالي ١ مكافئ جزيئي جرامي من triphenylphosphine في مذيب قطبي polar solvent (يفضل dimethylformamide) إلى المنتج ويستبقى الخليط عند ١٠٠-١٥٠م، يفضل بإعادة تكثيف البخار reflux لمدة ٦ إلى ٢٤ ساعة، يفضل ١٦ ساعة. عندما يكتمل التفاعل بنسبة عالية، يعزل phosphonium salt الصيغة ٢ المستبدل إختيارياً وينقى بوسائل تقليدية، يفضل بالتبلور .crystallization

تحضير الصيغة ٣

كما هو مبين في برنامج التفاعل ١، خطوة ٢، يتفاعل phosphonium salt مستبدل إختيارياً من الصيغة ٢ مع heteroaryl aldehyde من الصيغة R<sup>2</sup>CHO في وجود قاعدة ليعطي vinylindole من الصيغة ٣.

يذاب phosphonium salt المستبدل إختيارياً من الصيغة ٢ في مذيب قطبي غير بروتوني aprotic (يفضل DMSO) ويتفاعل مع aldehyde من الصيغة R<sup>2</sup>CHO في وجود قاعدة محمية hindered (يفضل 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene أو 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene). يجرى التفاعل عند ٢٠-١٠٠م (يفضل ٨٠م) لمدة حوالي ساعتين، وبلي ذلك التقلب عند حوالي ٢٠م لمدة ٦-٤٨ ساعة (يفضل حوالي ١٦ ساعة). عندما يكتمل التفاعل بنسبة عالية، يعزل وينقى vinylindole من الصيغة ٣ بوسائل تقليدية، يفضل بتحليل كروماتوجرافي هلام سليكا silica gel chromatography أو تبلور .crystallization

تحضير الصيغة ٤

كما هو مبين في برنامج التفاعل ١، خطوة ٣، يتفاعل vinylindole من الصيغة ٣ مع 1-iodo-3-(t-butyl)diphenylsilyloxypropane، وتزال الحماية لتعطي N-alkylated vinylindole من الصيغة ٤.

يذاب vinylindole من الصيغة ٣ في مذيب قطبي غير بروتوني aprotic (يفضل DMF أو DMSO) ويعالج مع alkali metal hydride، على سبيل المثال potassium hydride أو sodium hydride (يفضل potassium hydride) عند درجة حرارة صفر-٥٠°م (يفضل ٢٥°م). بعد التفاعل لمدة من ٥ دقائق إلى ٣ ساعات (يفضل ١٥ دقيقة)، يضاف 1-iodo-3-(t-butyl)diphenyl-silyloxypropane، ويحرك التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة حوالي ١-٢٤ ساعة (يفضل حوالي ١٦ ساعة). عند إكمال التفاعل بنسبة عالية، يعزل وينقى المركب المحمي بواسطة silyl بوسائل تقليدية، يفضل بتطليل كروماتوجرافي بهلام سليكا silica gel chromatography. تزال مجموعة silyl بالمعالجة مع tetrahydroammonium fluoride أو pyridine-hydrofluoric acid في tetrahydrofuran أو dimethoxyethane عند ٢٠-٣٠°م لمدة بين ساعة واحدة و ١٢ ساعة (يفضل ساعتين). يفضل تنقية N-alkylated vinylindole من الصيغة ٤ بتحليل كروماتوجرافي هلام سليكا silica gel chromatography.

تحضير الصيغة ٥

كما هو مبين في برنامج التفاعل ١، خطوة ٤، تتحول hydroxy group من مركب الصيغة ٤ فيه كل من R<sup>3</sup> و R<sup>4</sup> هما الكيل قصير lower alkyl إلى vinyl amine من الصيغة ٥. يذاب كحول alcohol الصيغة ٤ في methylene chloride أو chloroform (يفضل methylene chloride) ويعالج مع قاعدة محمية hindered (مثلا 2,6-lutidine أو 2,4,6-collidine، يفضل 2,6-lutidine)، يليها trifluoromethanesulfonic anhydride عند ما بين ١٠°م إلى ٢٠°م (يفضل صفر° مئوية) لمدة من ١٥ دقيقة إلى ساعة واحدة (يفضل ٣٠ دقيقة). عندئذ يتفاعل المنتج مع زيادة من amine من الصيغة R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NH، حيث يكون R<sup>3</sup> و R<sup>4</sup> هما الكيل قصير lower alkyl، عند درجة حرارة صفر-٤٠°م (يفضل ٢٥°م) لمدة حوالي ٣ ساعات، ويلي ذلك تفاعل عند حوالي صفر° مئوية لمدة ٦-٢٤ ساعة (يفضل ١٢ ساعة). عند إكمال التفاعل بنسبة عالية، يعزل amine الصيغة ٥ وإما أن ينقى بوسائل تقليدية، يفضل تحليل كروماتوجرافي هلام سليكا silica gel chromatography، أو يستخدم مباشرة في خطوة ٥.

تحضير الصيغة ١٥

كما هو مبين في برنامج التفاعل ١، خطوة ٤أ، فإن مجموعة الهيدروكسي hydroxy group من مركب الصيغة ٤ فيه واحد على الأقل من  $R^3$  و  $R^4$  هو هيدروجين hydrogen تتحول إلى vinyl amine محمي من الصيغة ١٥.

٥ يذاب الكحول alcohol من الصيغة ٤ في methylene chloride أو chloroform (يفضل methylene chloride) ويعالج مع قاعدة محمية hindered base (مثلا 2,6-lutidine أو 2,4,6-collidine، يفضل 2,6-lutidine)، يليها trifluoromethanesulfonic anhydride عند ما بين  $10^{\circ}\text{C}$  -  $20^{\circ}\text{C}$  (يفضل صفر<sup>٠</sup> مئوية) لمدة من ١٥ دقيقة إلى ساعة واحدة (يفضل ٣٠ دقيقة). عندئذ يتفاعل المنتج مع زيادة من amine من الصيغة  $R^3R^4NH$ ، حيث يكون واحد على الأقل من  $R^3$  و  $R^4$  هو هيدروجين hydrogen، عند درجة حرارة من صفر<sup>٠</sup> -  $40^{\circ}\text{C}$  (يفضل  $25^{\circ}\text{C}$ ) لمدة حوالي ٣ ساعات، ويلي ذلك تفاعل عند حوالي صفر<sup>٠</sup> مئوية لمدة ٦-٢٤ ساعة (يفضل ١٢ ساعة). عندما يكتمل التفاعل بنسبة عالية، يعزل vinyl amine وإما أن ينقى بوسائل تقليدية، يفضل تحليل كروماتوجرافي بهلام سليكا silica gel chromatography، أو يستخدم مباشرة في التفاعل التالي.

١٥ إن الأمين الوسطي intermediate amine الناتج هو أمين أولي primary أو ثانوي secondary (أي، حيث يكون واحد على الأقل من  $R^3$  و  $R^4$  هو هيدروجين hydrogen)، وتتم حمايته بالإذابة في قاعدة ثالثة tertiary base (يفضل pyridine) والتفاعل مع trifluoroacetic anhydride لمدة ٥ دقائق إلى ٤ ساعات (يفضل ٣٠ دقيقة) عند درجة حرارة حوالي  $25^{\circ}\text{C}$ . عندما يكتمل التفاعل بنسبة عالية، يعزل وينقى مركب vinyl trifluoroacetamido من الصيغة ١٥ بوسائل تقليدية، يفضل تحليل كروماتوجرافي هلام سليكا silica gel chromatography.

٢٥ بطريقة بديلة، تتم حماية الأمين الوسطي intermediate amine حيث يكون واحد على الأقل من  $R^3$  و  $R^4$  هو هيدروجين hydrogen بالإذابة في مذيب خامل في وجود قاعدة ثالثة tertiary base (يفضل triethylamine) والتفاعل مع di-t-butylidicarbonate، لتكوين مشتق .t-butoxycarbamate

تحضير الصيغة I

كما هو مبين في برنامج التفاعل ١، خطوة ٥، يتحول vinyl amine من الصيغة ٥ أو مركب vinyl trifluoroacetamido من الصيغة ٥ إلى مركب من الصيغة I بالتفاعل مع maleimide. يذاب vinyl amine من الصيغة ٥ أو ٥ في هيدروكربون عطري aromatic hydrocarbon (يفضل toluene) ويسخن مع إعادة تكثيف البخار reflux مع ٢-٣ مكافئ جزئي جرامي (يفضل ٢ مكافئ جزئي جرامي) من maleimide لمدة ٦-٢٤ ساعة (يفضل ١٦ ساعة). عندما يكتمل التفاعل بنسبة عالية تعزل وتتقى المادة المكونة المعروفة بمشتق Diels-Alder، يفضل بتحليل كروماتوجرافي هلام سليكا silica gel chromatography. تذاب هذه المادة المجمعة في مذيب خامل (مثلا benzene، toluene، methylene chloride، يفضل benzene) وتعالج مع ٢-٣ مكافئ جزئي جرامي (يفضل ٢ مكافئ جزئي جرامي) من dichlorodicyanobenzoquinone عند درجة حرارة من ٢٠-٥٠°م (يفضل ٢٥°م)، لمدة من ١٥ دقيقة إلى ٣ ساعات (يفضل ٣٠ دقيقة). عند إكمال التفاعل بنسبة عالية، يعزل carbazole الناتج تقليدياً. إذا كان vinyl amine البادئ من الصيغة ١٦ (أي إذا كانت مجموعة الحماية trifluoroacetate موجودة)، يعالج carbazole مع قاعدة غير عضوية (sodium hydroxide) inorganic base، يعالج carbazole مع قاعدة غير عضوية (potassium hydroxide، وما شابهه، يفضل sodium hydroxide) في مذيب بروتوني protic (مثلا methanol، ethanol أو خليط منهما) مختلط مع tetrahydrofuran لمدة ١٥ دقيقة عند حوالي ٢٥°م من أجل فصل مجموعة الحماية trifluoroacetate. بطريقة بديلة، إذا كان amine محمياً بالمجموعة t-Boc، تزال مجموعة الحماية بالمعالجة مع حمض. يعزل وينقى pyrrolocarbazole الناتج من الصيغة I، يفضل بتحليل كروماتوجرافي هلام سليكا silica gel chromatography.

تحضير أملاح الصيغة I

يمكن أن تتحول مركبات الصيغة I إلى أملاح إضافة حمض acid addition salt منسجمة معه. يتم التحويل بالمعالجة مع كمية متوازنة كيميائياً من حمض ملاتم، مثل hydrochloric acid (مثلاً، ٣ مكافئات جزئية جرامية لتكوين trihydrochloride salt). نموذجياً، تذاب القاعدة الحرة في مذيب عضوي قطبي polar organic solvent، مثل methanol أو ethanol، ويضاف الحمض في ماء، methanol أو ethanol. تستبقى درجة الحرارة عند صفر° مئوية إلى ٥٠°م. يترسب الملح المقابل تلقائياً أو يمكن الحصول عليه من محلول مع مذيب أقل قطبية.

إن أملاح إضافة الحمض من مركبات الصيغة I يمكن أن تتحلل إلى القواعد الحرة المقابلة بالمعالجة مع زيادة من قاعدة مناسبة، مثل ammonia أو sodium bicarbonate، نموذجياً في وجود مذيب مائي، وعند درجة حرارة بين صفر°م و ٥٠°م. يعزل مركب القاعدة الحرة للصيغة بوسائل تقليدية، مثل الإستخلاص extraction مع مذيب عضوي.

#### مركبات مفضلة

تفضل مركبات الصيغة I التي فيها يكون R<sup>1</sup> هو هيدروجين و R<sup>2</sup> هو 3-thiophenyl. إن المفضلة أيضاً هي تلك المركبات التي فيها يكون R<sup>3</sup> هو هيدروجين و R<sup>4</sup> هو الكيل قصير lower alkyl، يفضل أكثر methyl. تفضل إضافياً تلك المركبات التي تجمع السمات المميزة المذكورة أعلاه. إن الأكثر تفضيلاً هو المركب:

1,3-dioxo-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-pyrrolo  
[3,4-c]carbazole.

#### الإستعمال، الإختبار والإعطاء Utility, Testing and Administration

##### الإستعمال العام General Utility

إن مركبات الإختراع الحالي هي protein kinase C inhibitors مفيدة كعوامل كيميائية علاجية chemotherapeutic agents لعلاج الثدييات mammals. بالتحديد الأدميين humans، المصابين بتشكيلة من حالات مرض خبيث malignant disease states متضمنة: سرطان رئة ذو الخلية صغيرة small cell lung carcinoma، سرطان القولون colon carcinoma، أورام الثدي breast tumors المطابقة cell line لخلية من نوع MCS7، MDA-N و MDA-MB-435، وأورام تظهر PKC بصورة مفرطة، مثل تلك المطابقة CHO/PKC-ε. تظهر مركبات مختلفة من الإختراع نشاطاً أكثر ضد أورام معينة مقابل أورام أخرى، حسبما يمكن تحديده بالطرق المستخدمة بصورة شائعة.

##### الإختبار Testing

إن النشاط المعلمي لتثبيط protein tyrosine kinase C، يقدر كميّاً بقياس دمج 3P من ATP-<sup>32</sup>P في مواد أساس بيثيدية مصنعة. يتحدد النشاط في الجسم in vivo للعوامل الكيميائية العلاجية chemotherapeutic agents، بالتحديد لعلاج أمراض خبيثة malignant diseases، بإختبارات تثبيط ورم tumor inhibition، على سبيل المثال حسب الوصف بواسطة Maneckjee وآخرين، في:

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol 89, 1169-1173 (February 1992).

يمكن إجراء أشكال متباينة من الإختبار، مثلا، باستخدام خلايا سرطان قولون HT-29 colon carcinoma cells، خلايا SCLC H82، خلايا CHO/PKC- $\beta$  وخلايا CHO/PKC- $\epsilon$ .

#### الإعطاء Administration

تُعطى مركبات الصيغة I عند جرعة مؤثرة علاجيا، مثلا، جرعة كافية لتوفير المعالجة لحالات المرض الموصوفة مسبقا. يمكن إعطاء مركبات الإختراع أو الأملاح المقبولة دوائيا منها بأي من طرق الإعطاء المقبولة للعوامل التي تتخذ في إستعمالات مشابهة.

على الرغم من أن مستويات الجرعة الأدمية لا بد أيضا أن تكون في صورة مثلى بالنسبة لمركبات الإختراع، بصفة عامة، فإن الجرعة اليومية تكون من حوالي ٠,١ إلى ٢٠ مجم/كجم من وزن الجسم، يفضل حوالي ٠,٥ إلى ١٠ مجم/كجم من وزن الجسم، والأكثر تفضيلا حوالي ١ إلى ٥ مجم/كجم من وزن الجسم. وعليه، للإعطاء لشخص وزنه ٧٠ كجم، فإن نطاق الجرعة سيكون من حوالي ٧ إلى ١٤٠٠ مجم/اليوم، يفضل حوالي ٣٥ إلى ٧٠٠ مجم/اليوم، والأكثر تفضيلا حوالي ٧٠ إلى ٣٥٠ مجم/اليوم. إن كمية المركب النشط المعطاة، بالطبع، سوف تعتمد على المريض والحالة المرضية المراد علاجهما، شدة الإصابة، طريقة وبرنامج الإعطاء وتقدير الطبيب المعالج.

لإستخدام مركبات هذا الإختراع لمعالجة الحالات أعلاه، يمكن إستخدام أي طريقة إعطاء مقبولة دوائيا. يمكن إعطاء مركبات الصيغة I إما وحدها أو في إتحاد مع مواد مسوغة excipients أخرى مقبولة دوائيا، متضمنة أشكال جرعة صلبة solid، شبه صلبة semisolid سائلة liquid أو رذاذ هوائي aerosol، على سبيل المثال، أقراص tablets، كبسولات capsules، مساحيق powders، سوائل liquids، معلقات suspensions، تحاميل suppositories، رذاذات هوائية aerosols أو ما شابهها. يمكن أيضا إعطاء مركبات الصيغة I في أشكال جرعة ذات إطلاق بطيء أو متحكم في إطلاقها، متضمنة حقنات تخزين depot injections، مضخات أوزموزية osmotic pumps، حبوب pills، لصوقات عبر الجلد transdermal (متضمنة الإنتقال الكهربى electrotransport)، وما شابهها، من أجل الإعطاء طويل الأمد لمركب عند معدل مسبق تحديده، يفضل في أشكال جرعة وحدة مناسبة لإعطاء وحيد لجرعات دقيقة. سوف تتضمن التركيبات نموذجيا مادة حاملة carrier أو مادة مسوغة excipient تقليدية دوائية ومركب من الصيغة I أو

ملح salt منه مقبول دوائيا. زيادة على ذلك، فإن هذه التركيبات قد تتضمن عوامل طبية medicinal agents أخرى، عوامل دوائية pharmaceutical agents، مواد حاملة carriers، مواد مساعدة adjuvants أخرى، إلخ، مثل مواد عاكسة لمقاومة الأدوية المتعددة multidrug resistance reversing agent.

بصفة عامة وبالاعتماد على طريقة الإعطاء المراد استخدامها، فإن التركيبة المقبولة دوائيا سوف تحتوي على حوالي ٠,١% إلى ٩٠%، يفضل حوالي ٠,٥% إلى ٥٠% من وزن المركب أو ملح من الصيغة I، ويكون الباقي عبارة عن مواد مسوغة excipients، مواد حاملة carriers، إلخ دوائية مناسبة.

تكون طريقة إعطاء مفضلة للحالات الموصوفة بالتفصيل أعلاه عن طريق الفم oral، باستخدام نظام جرعة يومي مألوف يمكن ضبطه طبقا لدرجة الإصابة. بالنسبة لذلك الإعطاء بالفم، تكوين تركيبة غير سامة non-toxic composition مقبولة دوائيا بدمج أي من المواد المسوغة excipients المستخدمة طبيعيا، مثل، مانيتول mannitol، لاكتوز lactose، نشا starch، إستيرات مغنسيوم magnesium stearate، سكاراين صوديوم sodium saccharine، التالك talcum، سليولوز cellulose، كروسكارمللوز صوديوم sodium crosscarmellose، جلوكوز glucose، جيلاتين gelatin، سكروز sucrose، كربونات مغنسيوم magnesium carbonate، وما شابهها. تكون تلك التركيبات في شكل محاليل solutions، معلقات suspensions، أقراص tablets، أقراص قابلة للتشتت dispersible tablets، حبوب pills، كبسولات capsulas، مساحيق powders، مستحضرات بطيئة الإطلاق sustained release formulations وما شابهها.

يفضل أن تكون التركيبات في شكل حبة pill أو قرص tablet ولذلك تحتوي التركيبة، إلى جانب المقوم النشط active ingredient، على مادة تخفيف diluent مثل لاكتوز lactose، سكروز sucrose، فوسفات ثنائي كالسيوم dicalcium phosphate، أو ما شابهها؛ مادة تزييج lubricant مثل إستيرات مغنسيوم magnesium stearate أو ما شابهها؛ ومادة رابطة binder مثل starch، صمغ أكاشيا gum acacia، عديد فينيل بيروليدين polyvinylpyrrolidone، جيلاتين gelatin، سليولوز cellulose ومشتقات من ذلك، وما شابهها.

يمكن تحضير تركيبات سائلة liquid قابلة للإعطاء دوائيا، على سبيل المثال، بإذابة dissolving، تشتيت dispersing، إلخ، مركب نشط حسب التحديد أعلاه ومواد مساعدة adjuvants دوائية إختيارية في مادة حاملة carrier، مثل، على سبيل المثال، ماء، محلول ملح

saline، دكستروز dextrose مائي aqueous، جليسرول glycerol، جليكولات glycols، إيثانول ethanol، وما شابهها، ليتكون بذلك محلول solution أو معلق suspension. وعند الطلب، فإن التركيبة الدوائية التي سيتم إعطاؤها قد تحتوي أيضا على كميات ضئيلة من مواد مساعدة غير سامة مثل عوامل ترطيب wetting agents، عوامل إستحلاب emulsifying agents، أو عوامل إذابة solubilizing agents، عوامل مثبتة لدرجة الحموضة pH وما شابهها، على

سبيل المثال، sorbitan monolaurate، cyclodextrine، sodium citrate، sodium acetate، triethanolamine oleate، triethanolamine acetate، إلخ. إن الطرق الفعلية لتحضير أشكال الجرعة تلك هي طرق معروفة، أو سوف تتضح، للماهرين في هذا الفن؛ على سبيل المثال، انظر: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975.

إن التركيبة أو المستحضر الذي سيتم إعطاؤه سوف يحتوي، على أية حال، على مقدار من المركب النشط بكمية مؤثرة لتخفيف حدة الأعراض في المريض المراد علاجه.

يمكن تحضير أشكال جرعة أو تركيبات تحتوي على مقوم نشط active ingredient في المدى من ٠,٠٠٥% إلى ٩٥% ويكون الباقي من مادة حاملة غير سامة non-toxic carrier.

بالنسبة للإعطاء بالفم، تكون تركيبة غير سامة مقبولة دوائيا بدمج أي من المواد المسوغة excipients المستخدمة طبيعيا، مثل، على سبيل المثال الدرجات الدوائية pharmaceutical grades من مانيتول mannitol، لاكتوز lactose، نشا starch، talcum، magnesium stearate، مشتقات سيليلوز cellulose derivatives، sodium crosscarmellose، جلوكوز glucose، سكروز sucrose، magnesium carbonate، solutions، sodium saccharin، وما شابهها. إن تلك التركيبات تكون على شكل محاليل solutions، معلقات suspensions، أقراص tablets، كبسولات capsules، مساحيق powder، مستحضرات بطيئة الإطلاق وما شابهها. قد تحتوي تلك التركيبات على ٠,٠١%-٩٥% مقوم نشط active ingredient، يفضل ٠,١%-٥٠%.

بالنسبة لشكل لجرعة صلب solid dosage form، فإن المحلول solution أو المعلق suspension، في على سبيل المثال propylene carbonate، زيوت نباتية vegetable oils أو triglycerides، يفضل أن يكون مكبسلا encapsulated في كبسولة جيلاتين gelatin capsuls. إن محاليل الثنائي إستر diester تلك، وتحضيرها وكبسلتها، كل ذلك موضح في براءات الإختراع



الأمريكية أرقام ٤٣٢٨٢٤٥؛ ٤٤٠٩٢٣٩؛ و ٤٤١٠٥٤٥. بالنسبة لشكل جرعة سائل liquid dosage، فإن المحلول solution، مثلًا في polyethylene glycol، قد يكون مخففاً مع كمية كافية من مادة حاملة سائلة liquid carrier مقبولة دوائياً، مثلًا، ماء، من أجل سهولة قياسه عند الإعطاء.

٥ وفي طريقة بديلة، قد تحضر مستحضرات سائلة liquid أو شبه صلبة semi-solid للإعطاء بالفم بإذابة dissolving أو تشتيت dispersing المركب النشط أو ملح في زيوت نباتية vegetable oils، جليكولات glycols، triglycerides، propylene glycol esters، (مثلًا propylene carbonate) وما شابهها، وكبسلة encapsulating هذه المحاليل solutions أو المعلقات suspensions في كبسولة جيلاتين صلبة أو رخوة hard or soft gelatin capsule shells. تتضمن مستحضرات أخرى مفيدة تلك المذكورة في براءتي الإختراع الأمريكتين رقمي Re. ٢٨٨١٩ و ٤٣٥٨٦٠٣.

١٥ يتميز طريق الإعطاء العام parenteral administration بصفة عامة بالحقن injection، إما تحت الجلد subcutaneously، في العضل intramuscularly أو في الوريد intravenously. يمكن تحضير مستحضرات قابلة للحقن في أشكال تقليدية، إما كمحاليل solutions أو معلقات suspensions سائلة، أشكال صلبة solid forms مناسبة لمحلول solution أو معلق suspension في سائل liquid قبل الحقن، أو كمستحلبات emulsions. إن المواد المسوغة excipients المناسبة هي، على سبيل المثال، ماء، محلول ملح saline، دكستروز dextrose، جلسرول glycerol، ethanol، وما شابهها. إضافة إلى ذلك وعند الطلب، فإن التركيبات الدوائية التي ستعطى قد تحتوي أيضاً على كميات ضئيلة من مواد مساعدة غير سامة مثل عوامل ترطيب wetting agents أو إستحلاب emulsifying agents، عوامل مثبتة لدرجة الحموضة pH buffering agents، مواد لزيادة قابلية الذوبان solubility enhancers، وما شابهها، مثل على سبيل المثال، sodium acetate، sorbitan monolaurate، triethanolamine oleate، cyclodextrins، إلخ. يستخدم أسلوب مبتكر حديثاً للإعطاء عن الطريق العام parenteral بزراعة جهاز بطيء الإطلاق أو طويل مدة الإطلاق sustained-release system، بحيث يتم إستبقاء مستوى ثابت من الجرعة. ٢٥ أنظر، مثلًا، براءة الإختراع الأمريكية ٣٧١٠٧٩٥.

إن النسبة المئوية للمركب النشط الموجود في تركيبات الإعطاء عن الطريق العام parenteral تلك تعتمد للغاية على الطبيعة الخاصة لذلك، بالإضافة إلى نشاط المركب وإحتياجات المريض.

على أية حال، يمكن استخدام نسب مئوية من المقوم النشط active ingredient ٠,١% إلى ١٠% في محلول، وسوف تكون أكبر من ذلك إذا كانت التركيبة صلبة solid حيث يتم تخفيفه بعد ذلك إلى النسب المئوية أعلاه. يفضل أن تشمل التركيبة ٠,٢-٢% من العامل النشط في محلول. يمكن أيضا إعطاء محاليل من المركب النشط عن طريق الأنف بمفرده أو في إتحاد مع مواد مسوغة excipients أخرى مقبولة دوائيا.

قد تعطى أيضا مستحضرات المركب النشط أو ملح للمجرى التنفسي respiratory tract كذاذ هوائي aerosol أو محلول لمرذذ nebulizer، أو كمسحوق دقيق powder جدا من أجل السنفخ insufflation، بمفرده أو في إتحاد مع مادة حاملة carrier خاملة مثل لاکتوز lactose. في تلك الحالة، يكون للجسيمات في المستحضر قطرا أقل من ٥٠ ميكرون، يفضل أقل من ١٠ ميكرون.

#### الأمثلة

إن المستحضرات والأمثلة التالية معطاة لتمكين الماهرين في الفن من فهم وممارسة الإختراع الحالي بصورة واضحة أكثر. لا يجب إعتبارها مقيدة لنطاق الإختراع، لكنها فقط لمجرد توضيحه وتمثيله.

#### مثال ١

##### تحضير مركبات من الصيغة ٢

١. الصيغة ٢ حيث يكون R<sup>1</sup> هو هيدروجين

يخلط محلول من 2-N,N-dimethylaminomethylindole (٥,٤ جم) مع methanol (٤٠ مليلتر) (Acta. Chim. Acad. Sci. Hung., Vol 34, p 439 (1962)) في ٤٠ مليلتر methyl iodide (١٥ مليلتر) ويترك لمدة ٣ ساعات. تبخير المذيب تم في زجاجة، يضاف إليها triphenylphosphine (١١,٦ جم) و dimethylformamide (DMF) (١٠٠ مليلتر). يسخن الخليط طوال الليل مع إعادة تكثيف البخار، ثم يزال معظم DMF بالتقطير distilled تحت ضغط مخفض، ويسحق الباقي مع benzene (٧٥ مليلتر). تزال بالترشيح البلورات crystals المتكونة، تغسل مع قليل من benzene، وتجفف تحت ضغط مخفض، لتعطي indole-2-methyltriphenylphosphaonium iodide (١٠,٤ جم).

٢. الصيغة ٢، R<sup>1</sup> متغيرين varying

باتباع إجراء المثال ١ وإستبدال 2-diethylaminomethylindole بمركبات 2-diethylaminomethylindole مستبدلة مع البديل R<sup>1</sup> المطلوب، يمكن الحصول على مركبات

الصيغة ٢ المقابلة التي فيها يكون  $R^1$  هو methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, b-pentyl, n-hexyl وما شابهها، على سبيل المثال:

4-methylindole-2-methyltriphenylphosphonium iodide;

5-ethylindole-2-methyltriphenylphosphonium iodide;

6-n-propylindole-2-methyltriphenylphosphonium iodide; and

7-n-butylindole-2-methyltriphenylphosphonium iodide.

### مثال ٢

#### تحضير مركبات الصيغة ٣

١٢. الصيغة ٣ حيث يكون  $R^1$  هو هيدروجين و  $R^2$  هو Thiophen-3-yl

١٠ إلى محلول من ١,٠٤ جم من indole-2-methyltriphenylphosphonium iodide في ٦٠ ملليلتر dimethylsulfoxide يضاف ١٧٥ ميكرو لتر من thiophene-3-carboxaldehyde يتبع بواسطة ٢٥٠ ميكرو لتر من 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. يقلب الخليط تحت  $N_2$  عند  $٤٠^\circ\text{C}$  لمدة ساعة واحدة عند  $٨٠^\circ\text{C}$  لمدة ساعتين، وأخيرا يترك لكي يقلب طوال الليل عند  $٢٠^\circ\text{C}$ . يصب الخليط في ماء ويستخلص في diethylether. تجف الطبقة العضوية organic layer، يزال المذيب تحت ضغط مخفض، وينقى الباقي بالتبلور crystallization من methanol. إن الإنتاجية من 2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole هي ٢٠٠ مجم (٤٤%).

١٥ ٢. الصيغة ٣،  $R^1$  و  $R^2$  متغيرين varying

باتتبع إجراء المثال ١٢ وإختياريا إستبدال

indole-2-methyltriphenylphosphonium iodide

٢٠ مع مركبات أخرى من الصيغة ٢، محضرة على سبيل المثال كما في المثال ١ أعلاه، وإختياريا إستبدال thiophene-3-carboxaldehyde مع مركبات أخرى من الصيغة  $R^2\text{CHO}$ ، تنتج مركبات الصيغة ٣ التالية:

2-[2-(thiophen-2-yl)vinyl]indole;

2-[2-(furan-3-yl)vinyl]indole;

2-[2-(pyrrol-3-yl)vinyl]indole;

2-[2-(pyrid-3-yl)vinyl]indole;

4-methyl-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole;

5-ethyl-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole;  
6-n-propyl-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole; and  
7-n-butyl-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole.

### مثال ٣

#### تحضير مركبات الصيغة ٤

١٣. الصيغة ٤ حيث يكون  $R^1$  هو هيدروجين و  $R^2$  هو Thiophen-3-yl

يذاب محلول من 2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole (٢٠٠ مجم) في ٣ مليلتر dimethylformamide ويعالج مع ٤٠ مجم potassium hydride عند ٢٥°م لمدة ١٥ دقيقة. يضاف عندئذ 1-iodo-3-(t-butyl-diphenylsilyloxy)propane (٥٠٠ مجم)، ويترك الخليط التفاعل لكي يقلب طوال الليل عند ٢٥°م. بعد تقسيم الخليط بين diethylether وماء، تجفف الطبقة العضوية organic layer، ويزال المذيب تحت ضغط مخفض. ينقى الباقي بواسطة TLC تحضيره على هلام سليكا silica gel (فاصلا مع ١:٥ EtOAc/hexane). إن إنتاجية

1-[3-(t-butyl-diphenylsilyloxy)propyl]-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole

هي ٣٣٠ مجم (٧١%).

١٥ تذاب المادة في ٢ مليلتر tetrahydrofuran وتعالج مع ٢ مليلتر من محلول ١ جزئى جرامى tetraethylammonium fluoride عند ٢٥°م لمدة ساعتين. بعد تقسيم الخليط بين diethyl ether وماء، تجفف الطبقة العضوية organic layer، ويزال المذيب تحت ضغط مخفض. ينقى الباقي بواسطة TLC تحضيره على هلام سليكا silica gel (فاصلا مع ١:٢ EtOAc/hexane) لينتج ١٢١ مجم من 1-(3-hydroxypropyl)-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole (٦٨%).

٢٠ ٣ب. الصيغة ٤،  $R^1$  و  $R^2$  متغيرين varying

بإتباع إجراء المثال ١٣، بإستبدال 2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole مع مركبات أخرى من الصيغة ٣، مثلا، حسب التحضير في مثال ٢ أعلاه، تنتج مركبات hydroxypropyl المقابلة من الصيغة ٤.

## مثال ٤

## تحضير مركبات الصيغة ١٥

٤أ. الصيغة ١٥ حيث يكون  $R^1$  هو هيدروجين،  $R^2$  هو Thiophen-3-yl،  $R^3$  هو هيدروجين و  $R^4$  هو methyl

يعالج محلول من 1-(3-hydroxypropyl)-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole (١٢١) ٥  
مجم) في ٣ مليلتر methylene chloride يعالج مع ١٢٠ ميكرو لتر من 2,6-lutidine ويبرد  
إلى صفر<sup>٥</sup>م. يضاف trifluoromethanesulfonic anhydride (١٠٠ ميكرو لتر)، وبعد  
التقليب لمدة ٣٠ دقيقة يضاف ٥ مليلتر من methylamine مائي ٤٠% ويقرب الخليط عند ٢٥<sup>٥</sup>م  
لمدة ٣ ساعات. بعد التقليب لمدة ١٢ ساعة إضافية عند صفر<sup>٥</sup>م، يقسم الخليط التفاعل بين  
methylene chloride وماء، تجفف الطبقة العضوية organic layer، ويزال المذيب تحت ضغط  
مخفض. إن TLC تحضيره على هلام سليكا silica gel (فاصلا مع ١٠% methanol /  
methylene chloride) يعطي ٨٣ مجم من

1-[3-(methylamino)propyl]-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole  
(٦٧%). يذاب هذا المنتج في ٣ مليلتر methylene chloride يحتوي على ١٥٠ ميكرو لتر  
pyridine ويضاف trifluoroacetic anhydride (٤٠ ميكرو لتر). بعد ٣٠ دقيقة، يقسم الخليط بين  
diethylether و sodium bicarbonate مائي، تجفف الطبقة العضوية organic layer، ويزال  
المذيب تحت ضغط منخفض. إن TLC تحضيره على هلام سليكا silica gel (فاصلا مع ١:٣  
هكسان/EtOAc) يعطي ٨٠ مجم من

1-[3-(N-methyltrifluoromethylacetamido)propyl]-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole  
(٧٣%). ٢٠

٤ب. الصيغة ١٥،  $R^1$ ،  $R^2$ ،  $R^3$  و  $R^4$  متغيرين varying

بإتباع إجراء المثال ٤أ وإختياريا إستبدال

1-(3-hydroxypropyl)-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole  
مع مركبات الصيغة ٤، مثلا، حسب التحضير في مثال ٣ أعلاه، تنتج المركبات المقابلة من  
الصيغة ٥ و ١٥. ٢٥

## تحضير مركبات الصيغة I

٥. الصيغة I حيث يكون  $R^1$  هو هيدروجين،  $R^2$  هو Thiophen-3-yl،  $R^3$  هو هيدروجين و  $R^4$

هو methyl

يعالج محلول من

1-[3-(N-methyltrifluoromethylacetamido)propyl]-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]indole  
(٨٠ مجم) في ٢ مليلتر toluene مع ٤٠ مجم maleimide. بعد التسخين مع إعادة تكثيف البخار  
طوال الليل، يبخر المذيب تحت ضغط مخفض، وينقى الباقي بواسطة TLC تحضيره على هلام  
سليكا silica gel ليعطي ٢٠ مجم من مشتق Diels-Alder (٢٠%).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 7.96(m,1H), 7.35-7.15(m,4H), 7.13(m,1H), 7.02(m,1H),  
4.40(d,1H), 4.13(t,2H), 3.73(m,2H), 3.45(t,2H), 3.12(m,2H), 3.06(s,3H), 2.02  
(5.2H).

تذاب هذه المادة في ٣ مليلتر benzene وتعالج مع ٢٠ مجم  
dichlorodicyanobenzenequinone (DDQ). بعد ٣٠ دقيقة، يضاف ١٠ مجم أخرى من  
DDQ. بعد ١٠ دقائق، يوضع خليط التفاعل على لوح TLC تحضيره وينفصل على هلام سليكا  
silica gel مع ١:٢ EtOAc /hexane. بهذه الطريقة ينتج ١٨ مجم من

1,3-dioxo-6-(N-methyltrifluoromethylacetamido)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-  
pyrrolo[3,4-c]carbazole

كرغوة بلون أصفر.

يذاب هذا المنتج في ٤ مليلتر من خليط THF /methanol (١:١)، ويضاف ١ مليلتر من  
٢٠ NaOH ١ جزيئي جرامي. بعد التقليل لمدة ١٥ دقيقة، يقسم الخليط بين methylene chloride  
وماء. تفصل الطبقة العضوية organic layer ويزال المذيب تحت ضغط مخفض. يعطي TLC  
تحضيره للباقي (فاصلا مع ١٠% methanol في methylene chloride) ١٥ مجم من

1,3-dioxo-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-  
pyrrolo[3,4-c]carbazole.

$^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO): 8.96(d,H), 8.00(s,1H), 7.95(m,1H), 7.74(d,1H), 7.62(m,3H),  
7.35(t,1H), 4.59(t,2H), 2.55(t,2H), 2.29(s,3H), 1.97(t,2H).

HRMS المحسوب لأجل  $C_{22}H_{19}N_3O_2S$ : ٣٨٩,١١٩٧؛ الموجود: ٣٨٩,١١٩٨.

ه.ب. الصيغة I، R<sup>1</sup>، R<sup>2</sup> و R<sup>3</sup> متغيرين varying

بإتباع إجراء المثال ه أو إستبدال

1-[3-(N-methyltrifluoromethylacetamido)propyl]-2-[2-(thiophen-3-yl)vinyl]-indole

مع مركبات أخرى من الصيغة ه أو ه١، محضرة كما في المثال ٤ ب أعلاه، تنتج مشتقات

pyrrolocarbazole المقابل من الصيغة I.

### مثال ٦ (أ)

يوضح هذا المثال تحضير مستحضر دوائي يمثل مجموعة الإعطاء بالفم يحتوي على مركب

نشط من الصيغة I، مثلا،

1,3-dioxo-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-

pyrrolo[3,4-c]carbazole.

المقومات Ingredients	الكمية في القرص، ملليجرامات Quabtiny per tablet, mgs
active compound مركب نشط	٢٠٠
lactose، مجفف بالرش	١٤٨
magnesium stearate	٢

تخلط المقومات أعلاه ويتم إدخالها في كبسولة جيلاتين gelatin صلبة الجدار.

إن مركبات أخرى من الصيغة I، مثل تلك المحضرة طبقا للأمتثلة ١-٦، يمكن إستخدامها

كمركب نشط في تحضير المستحضرات القابلة للإعطاء بالفم من هذا المثال.

### مثال ٦ (ب)

يوضح هذا المثال تحضير مستحضر دوائي تمثيلي آخر للإعطاء بالفم، يحتوي على مركب

نشط من الصيغة I، مثلا،

1,3-dioxo-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-

pyrrolo[3,4-c]carbazole.

المقومات Ingredients	الكمية في القرص / ملليجرامات Quabtiny per tablet, mgs
active compound مركب نشط	٤٠٠
cornstarch	٥٠
lactose	١٤٥
magnesium stearate	٥

تخلط المقومات أعلاه بصورة محكمة وتكبس في أقراص فردية محززة scored.

إن مركبات أخرى من الصيغة I، مثل تلك المحضرة طبقاً للأمثلة ١-٦، يمكن إستخدامها كمركب نشط في تحضير المستحضرات القابلة للإعطاء بالفم من هذا المثال.

#### مثال ٧

يوضح هذا المثال تحضير مستحضر دوائي كمثال محتويًا على مركب نشط من الصيغة I،

مثلاً،

1,3-dioxo-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-pyrrolo[3,4-c]carbazole.

يحضر معلق للإعطاء بالفم له التركيبة التالية:

المقومات Ingredients	الكمية Amount
active compound مركب نشط	١ جم
fumaric acid	٠,٥ جم
sodium chloride	٢ جم
methyl paraben	٠,١ جم
سكر محبيب	٢٥,٥ جم
sorbitol (محلول ٧٠%)	١٢,٨٥ جم
Veegum K (شركة Vanderbilt)	١ جم
مادة منكهة Flavoring	٠,٠٣٥ مليلتر
مادة تلوين Colorings	٠,٥ مجم
ماء مقطر	كمية كافية حتى ١٠٠ مليلتر

إن مركبات أخرى من الصيغة I، مثل تلك المحضرة طبقاً للأمثلة ١-٦، يمكن إستخدامها كمركب نشط في تحضير المستحضرات القابلة للإعطاء بالفم من هذا المثال.

#### مثال ٨

يوضح هذا المثال تحضير مستحضر دوائي كمثال محتويًا على مركب نشط من الصيغة I،

مثلاً،

1,3-dioxo-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-pyrrolo[3,4-c]carbazole.

يحضر مستحضر قابل للحقن injectable في محلول منظم له درجة حموضة pH عند ٧,٤ له

التركيبة التالية:



المقومات Ingredients	الكمية Amount
active compound مركب نشط	٠,٢ جم
sodium acetate buffer solution (٠,٤ مولات)	٢ مليلتر
HCl (١ عياري)	كمية كافية حتى درجة حموضة ٧,٤ pH
ماء (مقطر، معقم)	كمية كافية حتى ٢٠ مليلتر

إن مركبات أخرى من الصيغة I، مثل تلك المحضرة طبقاً للأمثلة ١-٦، يمكن إستخدامها كمركب نشط في تحضير المستحضرات القابلة للحقن من هذا المثال.

#### مثال ٩

يوضح هذا المثال تحضير مستحضر دوائي كمثال محتويًا على مركب نشط من الصيغة I،  
مثلاً،

1,3-dioxo-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-  
pyrrolo[3,4-c]carbazole.

تحضر تحميلية suppository إجمالي وزنها ٢,٥ جم لها التركيبة التالية:

active compound مركب نشط	٥٠٠ مجم
* witepsol H-15	الباقى

١٠ (Riches-Nelson Inc. \*triglycerides حمض دهني نباتي مشبع؛ منتج من مؤسسة Riches-Nelson Inc. (N.Y., New York).

يمكن إستخدام مركبات أخرى من الصيغة I، مثل تلك المحضرة طبقاً للأمثلة ١-٦، كمركب نشط في تحضير مستحضرات التحاميل suppository لهذا المثال.

#### مثال ١٠

تحديد النشاط في المعمل بإستخدام إختبار تثبيط بروتين كيناز C

١٥ يقدر كميًا النشاط المثبط inhibitory activity لبروتين كيناز C (PKC) protein kinase C بقياس إدخال  $^{32}P$  من  $^{32}P$  ATP في مواد أساس ببتيدية مصنعة. إن إمكانية التثبيط يمكن قياسها بإستخدام الإنزيم المماثل  $\beta 1$  للإنزيم PKC من مخ جرد rat brain ومادة الأساس الببتيدية المصنعة: ala-lys-arg-arg-arg-leu-ser-ser-leu-arg-ala.

٢٠ يتم إخماد خليط تفاعل يحتوي على Tris-HCl ٢٥ ملي جزئي جرامي، درجة الحموضة pH ٧,٥،  $Mg(NO)_3$  ٢,٥ ملي جزئي جرامي، EGTA ١ ملي جزئي جرامي، مادة أساس substrate ٢٠ ميكروجزيئي جرامي، ١ ميكروجرام/مليلتر من (PS) phosphatidserine،

٥٠×١٠<sup>-٦</sup> جزيئي جرامي (diacylglycerol(di-C8)، و ATP ٥٠ ميكروجزيئي جرامي مع  $\gamma$ -<sup>32</sup>P ATP (<٥٠٠٠٠ كيورس/ملي جزئ جرامي) لتوفير تقريبا ٦١٠ CPM للتفاعل و٠,٠٨ ميكروجرام/مليلتر 0.08µg/ml PKC في حجم ٥٠ ميكرو لتر للعين 50µl/well. يجرى الإختبار مع أو بدون مركب إختبار، مضاف عند تركيزات مختلفة. بعد حضانة incubation لمدة ٥ دقائق عند درجة حرارة الغرفة، يتوقف التفاعل بإضافة ٠,٢ حجم من محلول TCA ٥٠%. توضع عندئذ عينة ٣٠ ميكرو لتر من كل عين (مقارنة ومركب إختبار) على ورقة تحليل كروماتوجرافي chromatography paper بإستبدال أيون Whatman P-81 ion exchange، وبعد عندئذ كمية 32P المدخلة في عداد وميض سائل Beckman LS 5000 TA liquid scintillation. تتحدد النسبة المئوية للتثبيط لإنزيم PKC النشط بواسطة  $١٠٠ \times \frac{CPM - basal}{CPM}$  من ثنائي C8 و ١ ميكروجرام/مليلتر phosphatidyl serine طبقا للصيغة:

١٠ النسبة المئوية للتثبيط =  $1 - \frac{CPM \text{ للعينة} - CPM \text{ الأساسي}}{CPM \text{ الكلي}}$  inhibition ٥٠%. ويحدد التركيز الضروري لتحقيق تثبيط inhibition ٥٠%. إن مركبات الإختراع الحالي هي مثبطات نشطة لبروتين كيناز C (PCK) عند إختبارها بهذه الطريقة؛ على سبيل المثال فإن المركب

١٥ 1,3-dioxo-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-pyrrolo[3,4-c]carbazole له قيمة IC<sub>50</sub> مقدارها ٣٠ نانوجزيئي جرامي.

### مثال ١١

تحديد النشاط في الجسم in vivo بإستخدام إختبار رقعة دخيلة لسرطان رئة في خلية صغيرة

#### Small Cell Lung Carcinoma Xenograft

٢٠ إن هذا الإجراء هو تعديل للإجراء الموصوف بواسطة Maneckjee وآخرين، في:

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol 89, 1169-1173 (February 1992).*

٢٥ إزالة تجمد thawing خلايا سرطان رئة خلية صغيرة H82 small cell lung carcinoma (SCLC) المحفوظة في مخزون متجمد وزراعتها في RPMI. قبل الحقن، يضاف تريسين trypsin إلى الخلايا، يتم عدها، ويعاد تعليقها resuspension في PBS: مستحضر غشاء قاعدي ذائب (Matrigel®) (٢:١) حتى تركيزات ٥١٠×٥ أو ١,٥ × ٦١٠ خلية/مليلتر. تعطى فئران إناث ناقصة المناعة nude مزالة الغدة الصعترية athymic،

سناها ٤-٥ أسابيع (Harlan Sprague Dawley) تعطى أشعة بمقدار ٢٠٠ راد/ للفأرة يوم قبل بداية الحقن، وتعطى ٠,٢ مليلتر SCLC/ فأرة بالحقن تحت الجلد في الخاصرة flank (تركيزات ١ × ٥١٠ أو ٣ × ٥١٠ خلية SCLC/ فأرة). تعالج مجموعات من ٣٠ فأرة في الغشاء البريتوني intraperitoneally، مرة يوميا، مع مركب إختبار عند ١٠ مجم/ كجم (مذاب في DMSO ومخفف إلى تركيز نهائي ٢٠% DMSO في PBS). تبدأ المعالجات ساعتين بعد حقن الخلايا وتستمر لمدة ٤٥ يوم. تستخدم الفئران المعالجة وغير المعالجة مع وسط حامل كامثلة مقارنة.

#### تحليل إحصائي:

يستخدم إختبار Fisher Exact:

[Kendall M., Stuart A., The Advanced Theory of Statistics, Vol. 2 (MacMillan Pub. Co. New York, 1979)]

لمقارنة معدلات حدوث الورم tumor بين المجموعات. يستخدم إختبار Mann Whitney U:

[Hollander N., Wolfe D. A., Non-parametric Statistical Methods (John Wiley and Sons, Inc., New York, 1973)]

لمقارنة الإختلافات في زمن البقاء survival على قيد الحياة ويستخدم إختبار تسلسل لوغاريتم log rank test:

(Kalbfleisch J. D., Prentice R.L., The Statistical Analysis of Failure Time Data (John Wiley and Sons, Inc., New York 1980)]

لمقارنة الزمن الذي يستغرقه كل ورم tumor للوصول إلى مقياس ٢٠٠٠ ملليمتر مكعب. إن مركبات الإختراع الحالي تثبط نمو الورم inhibit tumor growth عند الإختبار بهذه الطريقة.

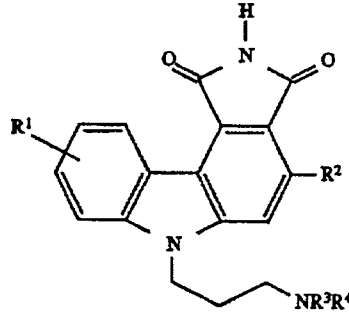
#### مثال ١٢

تحديد النشاط في الجسم باستخدام إختبار رقعة دخيلة سرطان قولون Colon Cancer Xenograft  
بإتباع إجراء المثال ١٢ وإستبدال خلايا سرطان رئة خلية صغيرة H82 مع خلايا سرطان قولون HT-29 colon cancer، مع زراعتها إلى تركيز ٥ × ٦١٠ خلية/ مليلتر وتعطى عند تركيز ١ × ٦١٠ خلية/ فأرة، يمكن تحديد النشاط ضد سرطان القولون colon cancer.  
إن مركبات الإختراع الحالي تثبط نمو الورم inhibit tumor growth عند إختبارها بهذه الطريقة.

على الرغم من أن الإختراع الحالي قد تم وصفه بالإشارة إلى تطبيقاته الخاصة، فلا بد من إدراك الماهرين في الفن أنه يمكن حدوث تغييرات عديدة ويمكن إستبدال مكافئات بدون التخلي عن الجوهر والنطاق الحقيقيين للإختراع. إضافيا، يمكن حدوث تعديلات كثيرة لملائمة موقف، مادة، تركيبة هامة، عملية، خطوة أو خطوات عملية محددين لأهداف، جوهر ونطاق الإختراع الحالي. من المقصود أن تكون كل تلك التعديلات في نطاق عناصر الحماية المضافة للموضوع. إن كل براءات الإختراع والمطبوعات المذكورة أعلاه مندمجة هنا بالإشارة إلى مراجعها.

عناصر الحماية

١- مركب متمثل بالصيغة:



٢

٣ حيث:

٤ R<sup>1</sup> هو هيدروجين أو الكيل قصير lower alkyl؛٥ R<sup>2</sup> هو 3-thiophenyl و٦ R<sup>3</sup> و R<sup>4</sup> كل منهما على حدة يكون هيدروجين أو الكيل قصير lower alkyl؛

٧ أو ملح salt منها مقبول صيدلانياً.

١ ٢- مركب من عناصر الحماية ١، حيث يكون R<sup>1</sup> هو هيدروجين hydrogen.١ ٣- مركب من عناصر الحماية ٢، حيث يكون R<sup>3</sup> هو هيدروجين hydrogen و R<sup>4</sup> هو الكيل قصير

٢ lower alkyl.

١ ٤- مركب من عناصر الحماية ٣، حيث يكون R<sup>3</sup> هو هيدروجين hydrogen و R<sup>4</sup> هو methyl،

٢ بالتحديد

٣ 1,3-dioxo-6-(3-methylaminopropyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-(thiophen-3-yl)-

٤ pyrrolo[3,4-c]carbazole.

١ ٥- تركيبة دوائية pharmaceutical composition تشتمل على مركب أو ملح salt من عنصر

٢ الحماية ١ ومادة مسوغة excipient مقبولة صيدلانياً.