



مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

[11] رقم البراءة: ٢٤٨٤

[45] تاريخ المنح: ١٤٣١/١٠/٢٠ هـ

الموافق: ٢٠١٠/٠٩/٢٩ م

[12] براءة اختراع

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[30] بيانات الأسبقية:	[72] اسم المخترع: كانه بوي، جلين إيرنست، توماس
US ٨٦٢٣٢٧/٠٦ ٢٠٠٦/١٠/٢٠ م	هودزيك، جبي ليو، كاثير دانتزمان، فاليري هويش،
[51] التصنيف الدولي (IPC ⁸): A61K 31/427	ميجان موريف كنج، جنجيو يان
[56] المراجع:	[73] مالك البراءة: استرازينيكا ايه بي
WO ٠٢٠٩٤٨١١ ٢٠٠٢/١١/٠٨ م	عنوانه: سوديرتالجي، اس إي- ١٥١ ٨٥، السويد
WO ٠١٧٤٨٠٦ ٢٠٠١/١٠/١١ م	جنسيته: سويدية
WO ٩٩٣٢٨٠٦ ١٩٩٩/٠٧/٠٨ م	[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار
اسم الفاحص: هشام بن سعد العريضي	[21] رقم الطلب: ٠٧٢٨٠٥٤٩
	[22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٨/١٠/٠٨ هـ
	الموافق: ٢٠٠٧/١٠/٢٠ م

[54] اسم الاختراع: - (٢) - هيدروكسي إيثيل) -N-

ميثيل - ٤ - (كينولين - ٨ - يل (١) - ثيازول -

٤ - يل ميثيل) بيريدين - ٤ - يل (يدين) ميثيل

بنزاميد

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl) piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركب : N-(2-

hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-

ylidene)methyl)benzamide وأملاح منه مقبولة

صيدلانياً و/ أو مخاليط منه، إلى جانب تركيبات

صيدلانية منه، وطرق للعلاج باستخدامه، وعمليات

لتحضير المركب : N-(2-hydroxyethyl)-N-

methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-

ylidene)methyl)benzamide ومركبات وسيطة

تستخدم لتحضيره.

N-(٢- هيدروكسي إيثيل)-N-ميثيل -٤-(كينولين -٨- يل (١)-ثيازول -٤- يل

ميثيل) بيريدين -٤- يل (ميثيل) بنزاميد

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl) piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات جديدة، وعملية لتحضير المركبات والمركبات الوسيطة المتعلقة بها، واستخدام المركبات والتركيبات الصيدلانية التي تتكون منها. وتكون المركبات ذات نفع في العلاج، وبخاصة لعلاج الألم، والقلق anxiety ، والاكتئاب depression .

٥ تم التعرف على أن مستقبل دلتا ("δ") يلعب دوراً في العديد من وظائف الجسم مثل أنظمة استقبال الألم، والحركة والقلبية الوعائية، إلى جانب تنظيم المشاعر العاطفية. ولهذا يمكن أن تجد المركبات الترابطية للمستقبل δ استخداماً محتملاً كمسكنات، ومزيلات للقلق و/ أو عوامل مضادة لارتفاع ضغط الدم antihypertensive agents hypertension . كما تم توضيح أن المركبات الترابطية للمستقبل δ تتمتع بأنشطة معدلة للمناعة.

١٠ ولقد تم الآن التعرف على ثلاثة تجمعات مختلفة على الأقل من المستقبلات أفيونية opioid المفعول (μ، δ، و κ) وتتضح الثلاثة في كل من الأنظمة العصبية المركزية والظرية لعدد من الفصائل وتتضمن الإنسان. وقد تمت ملاحظة تسكين الألم وتضاد القلق anxiety في العديد من نماذج الحيوانات عند تنشيط واحد أو أكثر من هذه المستقبلات. على وجه العموم، للمركبات

الترابطية للمستقبل δ الانتقائي مزايًا يتفوق بها على المركبات الترابطية للمستقبل أفيوني opioid المفعول الانتقائي للتسبب في آثار جانبية أقل.

وللعديد من المركبات المساعدة δ التي تم التعرف عليها في الفن السابق، عيوب عديدة حيث أنها تعاني من حركات دوائية ضعيفة ولا تكون مزيلة للقلق أو مسكنة عند إعطائها بواسطة المسارات الجهازية. ٥

يصف الطلب الدولي ٠١/٧٤٨٠٦ بعض مساعدات δ .

مع ذلك، لا تزال هناك حاجة إلى مساعدات δ مُحسَّنة.

الوصف العام للاختراع

لقد اكتشفنا الآن على نحو مثير للدهشة أن بعض المركبات تبدي واحدة أو أكثر من الخواص ١٠ المُحسَّنة، أي فعالية مُحسَّنة كمساعد δ ، وفعالية مُحسَّنة في جسم الكائن الحي، وحركات دوائية مُحسَّنة، وإتاحة حيوية مُحسَّنة، وثبات مُحسَّن في جسم الكائن الحي، ونفاذ مُحسَّن إلى المخ، و/أو سُمِّيَّة منخفضة.

وقد تم في هذه البراءة وصف :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-

ylidene)methyl)benzamide.

١٥

كما تم في هذه البراءة وصف :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

وأملح منه مقبولة صيدلانياً، و/ أو عقاقير أولية منه، و/ أو ذوابات منه، و/ أو خلائط منه.

كما تم في هذه البراءة وصف :

tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl)phenyl)(quinolin-8-yl)methylene)piperidine-1-carboxylate.

كما تم في هذه البراءة وصف :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-((piperidin-4-ylidene)(quinolin-8-yl)methyl)benzamide.

وكذلك في هذه البراءة وصف عمليات لتحضير :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide, tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl)phenyl)(quinolin-8-yl)methylene)piperidine-1-carboxylate, and N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-((piperidin-4-ylidene)(quinolin-8-yl)methyl)benzamide

كما تم أيضاً في هذه البراءة وصف تركيبة صيدلانية تشتمل على :

(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

وأملح منه مقبولة صيدلانياً، وعقاقير أولية منه، وذوابات منه، و/ أو خلائط منه، بالاشتراك مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

كما تم أيضاً في هذه البراءة وصف طريقة لعلاج الألم، و/ أو الاكتئاب depression ، و/ أو القلق anxiety ، و/ أو الاكتئاب depression الناتج عن القلق anxiety ، و/ أو مرض باركنسون Parkinsons في كائن من ذوات الدم الحار، حيث تشتمل على إعطاء الكائن المذكور الذي في حاجة إلى هذا العلاج، كمية فعالة علاجياً من :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

وأملح منه مقبولة صيدلانياً، وعقاقير أولية منه، وذوابات منه، و/ أو خلائط منه.

١٠ يمكن فهم سمات ومميزات الاختراع بسهولة أكبر من قبل المتمرسين في المجال بعد قراءة الوصف التفصيلي التالي. ويمكن إدراك أنه يمكن تجميع بعض السمات الخاصة بالاختراع، التي تم وصفها أعلاه وسوف يتم وصفها أدناه في سياق النماذج المنفصلة لأغراض التوضيح، أيضاً لتكوين نموذج مفرد. على العكس، يمكن أيضاً الجمع بين السمات المتنوعة للاختراع التي تم وصفها في سياق نموذج مفرد لتكوين توليفات فرعية منها.

١٥ إن لم يتم توضيح خلاف ذلك في هذه البراءة، يمكن أن تتضمن الإشارة إلى المفرد أيضاً الجمع. على سبيل المثال، يمكن أن تشير أدوات النكرة "a" و "an" إلى أي من واحد، أو واحد أو أكثر.

وتكون النماذج التي تم اعتبارها أمثلة في هذه البراءة موضحة وغير مقيدة.

إن لم يتم توضيح خلاف ذلك، من المفترض أن تشتمل أية ذرة غير متجانسة ذات تكافؤات غير مُرضية، على ذرات hydrogen كافية لاستيفاء التكافؤات.

وتتخذ التعريفات المدرجة في هذه البراءة الأسبقية على التعريفات المدرجة في أي براءة اختراع، أو طلب براءة، و/ أو نشرة طلب براءة يمكن تضمينها كمرجع في هذه البراءة.

٥ يتضمن "الكائن من ذوات الدم الحار"، الإنسان.

وبيعني التعبير "محمي" أن المركب الذي يُشار إليه بأنه محمي هو مركب تمت حمايته باستخدام مجموعة amino حامية. على سبيل المثال، يكون مركب :

N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide

هو :

N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide ١٠

به مجموعة amino واحدة على الأقل تتم حمايتها بواسطة مجموعة amino حامية.

وبشير التعبير "مجموعة amino حامية" إلى شقوق متعارف عليها في الفن تتمكن من الارتباط بمجموعة amino لمنع وجود مجموعة amino في التفاعلات التي تحدث في موضع آخر على الجزيء المحتوي على مجموعة الأمينو.

١٥ تتضمن مجموعات amino الحامية المقبولة، على سبيل المثال لا الحصر، مجموعات amino

الحامية التي تم وصفها في John Wiley & Sons, 1991. يمكن أن تكون مجموعة amino الحامية، على سبيل المثال مجموعة

حامية من نوع urethane (ويُشار إليها أيضاً بمجموعة carbamate الحامية)، وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر مجموعات arylalkyloxycarbonyl ، مثل benzyloxycarbonyl ؛ ومجموعات alkoxycarbonyl ، مثل methoxycarbonyl و tert-butoxycarbonyl . على نحو نمطي، تكون مجموعة amino الحامية هي tert-butoxycarbonyl .

٥ في إحدى السمات، يوفر الاختراع :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

، وأملاح منه مقبولة صيدلانياً، وعقاقير أولية منه، وذوابات منه، وخلائط منه.

في أحد النماذج، يمكن اختيار المركب الخاص بالاختراع من :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide ١٠

، وأملاح منه مقبولة صيدلانياً، وذوابات منه، وخلائط منه.

في نموذج آخر، يمكن اختيار المركب الخاص بالاختراع من :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide ١٥

، وأملاح منه مقبولة صيدلانياً، وخلائط منه.

في نموذج آخر، يمكن اختيار المركب الخاص بالاختراع من :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

كما يمكن فهم أنه يمكن أن تتواجد بعض المركبات الخاصة بالاختراع الحالي، على سبيل المثال في صور ذوابة، على سبيل المثال متميعة، إلى جانب صور غير ذوابة. كما يمكن فهم أن الاختراع الحالي يشتمل على كل الصور الذوابة المذكورة للمركب. ٥

وفي نطاق الاختراع، يمكن أيضاً ذكر أملاح المركب. على وجه العموم، يمكن الحصول على الأملاح المقبولة صيدلانياً للمركب الخاص بالاختراع الحالي باستخدام إجراءات معيارية معروفة جيداً في المجال، على سبيل المثال عن طريق تفاعل مركب قاعدي بالقدر الكافي، على سبيل المثال alkyl amine مع حمض ملئ، على سبيل المثال HCl أو acetic acid ، للحصول على anion مقبول فسيولوجياً. كما أنه من الممكن تحضير ملح فلز قلوي مناظر (مثل sodium ، أو potassium ، أو lithium) أو ملح فلز أرضي قلوي (مثل calcium) عن طريق معالجة المركب الخاص بالاختراع الحالي ذي بروتون حمضي على نحو ملئ، مثل carboxylic acid أو phenol مع أحد مكافئات الفلز القلوي أو hydroxide أو alkoxide الفلز الأرضي القلوي (مثل ethoxide أو methoxide)، أو أمين عضوي قاعدي على نحو ملئ (مثل choline أو meglumine) في وسط مائي، ثم تُجرى تقنيات التنقية التقليدية. ١٥

في أحد النماذج، يمكن تحويل المركب المذكور أعلاه إلى ملح مقبول صيدلانياً أو ذوابة منه، على وجه الخصوص، ملح إضافة حمض مثل :

hydrochloride, hydrobromide, phosphate, acetate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, methanesulphonate or *p*-toluenesulphonate.

تكون المركبات الخاصة بالاختراع الحالي نافعة في العلاج، وبخاصة لعلاج ظروف ألم متنوعة، على سبيل المثال، الألم المزمن chronic pain ، وألم الاعتلال العصبي neuropathic pain ، والألم الحاد acute pain ، والألم الناتج عن الإصابة بالسرطان cancer pain ، والألم الناتج عن التهاب المفاصل الروماتيزمي pain caused by rheumatoid arthritis ، والصداع النصفي migraine ، والألم الحشوي visceral pain وما إلى ذلك. غير أنه لا يجب تفسير هذه القائمة على أنها شاملة. ٥

تكون المركبات الخاصة بالاختراع الحالي نافعة في علاج القلق anxiety ، مثل اضطراب الذعر panic disorder ، واضطراب الذعر بدون وجود تاريخ مرضي بوجود رهاب الميادين، واضطراب الذعر مع وجود تاريخ مرضي بالإصابة برهاب الميادين، ورهاب الميادين بدون وجود تاريخ مرضي بوجود اضطراب الذعر، والرهاب النوعي specific phobia ، والخوف المرضي من المجتمع social phobia ، واضطراب القلق الاجتماعي social anxiety disorder ، واضطراب الوسواس القهري obsessive-compulsive disorder ، والاضطرابات المتعلقة بالتوتر stress related disorders ، واضطراب التوتر التابع للإصابة posttraumatic stress disorder ، واضطراب التوتر الحاد acute stress disorder ، واضطراب القلق العام generalized anxiety disorder ، أو اضطراب القلق الناتج عن حالة طبية عامة. ١٠

ويكون أحد نماذج الاختراع الحالي نافع بشكل خاص لعلاج الاكتئاب depression ، مثل الاكتئاب الناتج عن القلق anxious depression ، والاضطراب الاكتئابي الشديد major depressive disorder ، والاضطراب المكتئب dysthymic disorder ، والاكتئاب ثنائي القطب bipolar depression و/ أو الجنون ثنائي القطب bipolar mania ، و I ثنائي القطب bipolar I مع أو بدون نوبات جنون bipolar I with or without manic depressive ، أو مختلطة mixed episodes ، وثنائية القطب bipolar II ، واضطراب الجنون الدوري cyclothymic ١٥ ٢٠

disorder ، والاضطراب المزاجي mood disorder الناتج عن حالة طبية عامة، ونوبات الجنون المتعلقة بالاضطراب ثنائي القطب، والنوبات المختلطة المتعلقة بالاضطراب ثنائي القطب.

تكون المركبات الخاصة بالاختراع نافعة لعلاج الإسهال diarrhoea ، و/ أو الاكتئاب depression ، و/ أو القلق anxiety و/ أو الاضطرابات المتعلقة بالتوتر stress-related disorders مثل

اضطرابات التوتر التالي للإصابة post-traumatic stress disorders ، واضطراب الذعر panic ٥

disorder ، واضطراب القلق العام generalized anxiety disorder ، والخوف المرضي من

المجتمع social phobia ، واضطراب الوسواس القهري obsessive compulsive disorder ، وسلس

البول urinary incontinence ، والقذف المبكر premature ejaculation ، وأمراض عقلية متنوعة

various mental illnesses ، والسعال cough ، وأوذما الرئة lung oedema ، واضطرابات معدية

معوية متنوعة various gastro-intestinal disorders ، على سبيل المثال الإمساك constipation ، ١٠

والاضطرابات المعدية المعوية الوظيفية functional gastrointestinal disorders مثل متلازمة

التهاب الأمعاء وعُسر الهضم الوظيفي Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia

، ومرض باركنسون Parkinson's ، واضطرابات حركية motor disorders أخرى، وإصابة المخ

الرضحية traumatic brain injury ، والسكتة stroke ، والحماية القلبية وإدمان عقار spinal injury

and drug addiction ، وتتضمن علاج تعاطي الكحول والنيكوتين treatment of alcohol, nicotine ١٥

، والأفيون opioid وعقاقير أخرى ولاضطرابات الجهاز العصبي السمبثاوي sympathetic nervous

system على سبيل المثال ارتفاع ضغط الدم hypertension .

تكون المركبات الخاصة بالاختراع نافعة كمعدلات مناعية، وبخاصة للأمراض ذاتية المناعة، مثل

التهاب المفاصل، ولترقيع البشرة، وزرع أعضاء واحتياجات جراحية مماثلة، لأمراض الكولاجين،

وأنواع الحساسية المتنوعة، للاستخدام كعوامل مضادة للأورام وعوامل مضادة للفيروسات. ٢٠

تكون المركبات الخاصة بالاختراع نافعة في الحالات المرضية حيث يوجد الضمور أو الخلل الوظيفي للمستقبلات أفيونية opioid المفعول في نموذج أو تساهم فيه. يمكن أن يشتمل ذلك على استخدام نسخ معلمة بالنظائر من المركبات الخاصة بالاختراع في تقنيات تشخيصية واستخدامات تصوير مثل التصوير المقطعي بانبعاث positron (PET).

٥ تكون المركبات الخاصة بالاختراع نافعة كعامل مسكن للاستخدام أثناء التخدير الكلي والمراقبة في العناية تحت التخدير الكلي. عادة ما يتم استخدام توليفات من العوامل ذات خواص مختلفة لتحقيق توازن بين الآثار المطلوبة للحفاظ على حالة التخدير (على سبيل المثال فقد الذاكرة، وبطلان الألم، واسترخاء العضلات والتهديئة).

وتتضمن هذه التوليفة مسكنات، ومنومات، ومزيلات للقلق، وحاجزات عصبية عضلية، ومركبات أفيونية opioid المفعول. ١٠

ويتضمن الاختراع الحالي استخدام أي مركب تم تعريفه أعلاه لتصنيع دواء.

كما يتضمن الاختراع الحالي استخدام أي مركب خاص بالاختراع لتصنيع دواء لعلاج الألم، يتضمن على سبيل المثال لا الحصر: الألم الحاد acute pain ، والألم الاعتلالي العصبي، وآلام الظهر، والألم الناتج عن الإصابة بمرض السرطان، والألم الحشوي visceral pain .

١٥ كما يتضمن الاختراع استخدام أي مركب خاص بالاختراع لتصنيع دواء لعلاج القلق anxiety ، وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر: اضطراب الذعر، واضطراب الذعر بدون وجود تاريخ مرضي بوجود رهاب الميادين، واضطراب الذعر مع وجود تاريخ مرضي بالإصابة برهاب الميادين، ورهاب الميادين بدون وجود تاريخ مرضي بوجود اضطراب الذعر، والرهاب النوعي، والخوف المرضي من المجتمع، واضطراب القلق الاجتماعي، واضطراب الوسواس القهري، واضطراب التوتر

التابع للإصابة، واضطراب التوتر الحاد، واضطراب القلق العام، أو اضطراب القلق الناتج عن حالة طبية عامة.

كما يتضمن الاختراع استخدام أي مركب خاص بالاختراع لتصنيع دواء لعلاج الاكتئاب ، مثل الاضطراب الاكتئابي الشديد، والاضطراب المكتئب، والاكتئاب ثنائي القطب و/ أو الجنون ثنائي القطب، و I ثنائي القطب مع أو بدون نوبات جنون، أو اكتئابية، أو مختلطة، وثنائية القطب II، واضطراب الجنون الدوري، والاضطراب المزاجي الناتج عن حالة طبية عامة، ونوبات الجنون المتعلقة بالاضطراب ثنائي القطب، أو النوبات المختلطة المتعلقة بالاضطراب ثنائي القطب.

كما يتضمن الاختراع الحالي استخدام أي مركب خاص بالاختراع لتصنيع دواء لعلاج الاكتئاب الناتج عن القلق.

كما يتضمن الاختراع الحالي استخدام أي مركب خاص بالاختراع لتصنيع دواء لعلاج مرض Parkinson's.

كما يتضمن الاختراع استخدام أي من المركبات الخاصة بالاختراع الحالي، لتصنيع دواء لعلاج أي من الحالات التي تم تناولها أعلاه.

ويعبر الاختراع في سمة أخرى له عن طريق لعلاج شخص يعاني من أي من الحالات التي تم تناولها أعلاه، حيث يتم إعطاء كمية فعالة من مركب خاص بالاختراع إلى المريض الذي يكون في حاجة إلى هذا العلاج.

على ذلك، يوفر الاختراع مركب، أو ملح أو ذوبة مقبولين صيدلانياً منه، كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة للاستخدام في العلاج.

في سياق الاختراع الحالي، يتضمن التعبير "علاج" أيضاً "الوقاية" ما لم تكن هناك دلالات على العكس. ويجب تفسير التعبير "علاج" و"علاجياً" بناءً على ذلك. كما يشتمل التعبير "علاج" داخل سياق الاختراع الحالي على إعطاء كمية فعالة من مركب خاص بالاختراع، لتلطيف أي من حالة موجودة مسبقاً، أو حالة حادة أو مزمنة، أو حالة متكررة. كما يشتمل هذا التعريف على العلاجات الوقائية لمنع الحالات المتكررة والعلاج المستمر للاضطرابات المزمنة. ٥

غير أنه في نموذج آخر، يمكن إعطاء مركب وفقاً للاختراع الحالي، أو تركيبة أو صيغة صيدلانية تشتمل على مركب واحد على الأقل خاص بالاختراع الحالي على نحو متزامن، أو في وقت واحد، أو على نحو متعاقب أو منفصل مع مركب فعال صيدلانياً آخر واحد على الأقل يتم اختياره مما يلي:

١٠ ١- مضادات الاكتئاب depression ، وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر :

أ agomelatine, amitriptyline, amoxapine, bupropion, citalopram, clomipramine, desipramine, doxepin duloxetine, elzasonan, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, gepirone, imipramine, ipsapirone, maprotiline, nortriptyline, nefazodone, paroxetine, phenelzine, protriptyline, ramelteon, reboxetine, robalzotan, sertraline, sibutramine, thionisoxetine, tranylcypromaine, trazodone, trimipramine, venlafaxine, and equivalents ١٥ and pharmaceutically active isomer(s) and metabolite(s)

منها فعالة صيدلانية؛

٢- مضادات غير نمطية للذهان تتضمن على سبيل المثال لا الحصر

quetiapine and pharmaceutically active isomer(s) and metabolite(s) منها فعالة صيدلانية؛

٣- مضادات للذهان تتضمن على سبيل المثال لا الحصر :

amisulpride, aripiprazole, asenapine, benzisoxidil, bifeprunox, carbamazepine,
clozapine, chlorpromazine, debenzapine, divalproex, duloxetine, eszopiclone,
haloperidol, iloperidone, lamotrigine, loxapine, mesoridazine, olanzapine, paliperidone, ٥
perlapine, perphenazine, phenothiazine, phenylbutylpiperidine, pimozide,
prochlorperazine, risperidone, sertindole, sulpiride, suproclonidine, suriclone, thioridazine,
trifluoperazine, trimetozine, valproate, valproic acid, zopiclone, zotepine, ziprasidone

ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج تأييض (نواتج تأييض) منها فعالة صيدلانية؛

١٠ ٤ - مزيلات القلق anxiolytics وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر :

adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirone,
clonazepam, clorazepate, chlordiazepoxide, cyprazepam, diazepam, diphenhydramine,
estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam,
meprobamate, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam,
tracazolate, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam ١٥

ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج تأييض (نواتج تأييض) منها فعالة صيدلانية؛

٥ - مضادات التشنج وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر :

carbamazepine, valproate, lamotrogine, gabapentin ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج

تأيض (نواتج تأيض) منها فعالة صيدلانية؛

٦- علاجات للزهايمر Alzheimer's وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر:

donepezil, memantine, tacrine ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج تأيض (نواتج تأيض) منها

٥ فعالة صيدلانية؛

٧- علاجات لمرض باركنسون Parkinsons وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر:

deprenyl, L-dopa, Requip, Mirapex ومثبطات MAOB (أي selegine and rasagiline)،

ومثبطات comP (أي Tasmar)، ومثبطات A-2، ومثبطات امتصاص dopamine ، ومضادات

NMDA، ومساعدات النيكوتين nicotine agonists ، ومساعدات dopamine ومثبطات سينثاز

١٠ أكسيد النيتريك العصبي neuronal nitric oxide synthase ، ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج

تأيض (نواتج تأيض) منها فعالة صيدلانية؛

٨- علاجات للصداع النصفي، وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر :

١٥ almotriptan, amantadine, bromocriptine, butalbital, cabergoline, dichloralphenazone,

eletriptan, frovatriptan, lisuride, naratriptan, pergolide, pramipexole, rizatriptan,

ropinirole, sumatriptan, zolmitriptan, zomitriptan,

ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج تأييض (نواتج تأييض) منها فعالة صيدلانية؛

٩ - علاجات السكتة وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر :

abciximab, activase, NXY-059, citicoline, crobenetine, desmoteplase, repinotan,

traxoprodil ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج تأييض (نواتج تأييض) منها فعالة صيدلانية؛

٥ ١٠ - علاجات سلس البول وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر :

darafenacin, falvoxate, oxybutynin, propiverine, robalzotan, solifenacin, tolterodine,

ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج تأييض (نواتج تأييض) منها فعالة صيدلانية؛

١١ - علاجات الألم الاعتلالي العصبي وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر :

gabapentin, lidoderm, pregablin ، ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج تأييض (نواتج تأييض)

١٠ منها فعالة صيدلانية؛

١٢ - علاجات مستقبلات الألم وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر :

celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofen,

١٥ naproxen، ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج تأييض (نواتج تأييض) منها فعالة صيدلانية؛

١٣ - علاجات الأرق وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر :

agomelatine, allobarbitol, alonimid, amobarbital, benzoctamine, butabarbital, capuride, chloral, cloperidone, clorethate, dexclamol, eszopiclone, ethchlorvynol, etomidate, glutethimide, halazepam, hydroxyzine, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, methaqualone, midaflur, nisobamate, pentobarbital, phenobarbital, propofol, ramelteon, roletamide, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem,

٥

ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج تأييض (نواتج تأييض) منها فعالة صيدلانية؛ أو

١٤ - مثبتات المزاج وتتضمن على سبيل المثال لا الحصر:

carbamazepine, divalproex, gabapentin, lamotrigine, lithium, olanzapine, quetiapine, valproate, valproic acid, verapamil

١٠ ومكافئات وأيزومر (أيزومرات) وناتج تأييض (نواتج تأييض) منها فعالة صيدلانية.

تستخدم هذه المنتجات التوليفية المركبات الخاصة بالاختراع داخل نطاق جرعات تم وصفه في هذه البراءة، والمركب أو المركبات الفعالة صيدلانياً الأخرى داخل نطاقات الجرعة المتعارف عليها و/أو الجرعة التي تم وصفها في مرجع الطلب.

عند استخدام علاج كائن من ذوات الدم الحار، مثل الإنسان، يمكن إعطاء المركب الخاص

١٥ بالاختراع في صورة تركيبة صيدلانية تقليدية بواسطة أي مسار، وتتضمن عن طريق الفم orally ، وفي العضل intramuscularly ، وتحت الجلد subcutaneously ، وموضعيًا topically ، وفي الأنف intranasally ، وفي البريتون intraperitoneally ، وداخل الصدر intrathoracically ، وفي

الوريد intravenously ، وفوق الجافية epidurally ، وفي الغمد intrathecally ، وفي الدماغى البطاني intracerebroventricularly وعن طريق الحقن في المفاصل injection into the joints .
في أحد نماذج الاختراع، يمكن أن يكون مسار الإعطاء عن طريق الفم، أو في الوريد، أو في العضل.

٥ يمكن تحديد "الكمية الفعالة علاجياً" و/ أو نطاق الجرعة للمركبات الخاصة بالاختراع الحالي بواسطة الشخص ذي المهارة العادية في المجال من خلال المعايير المعروفة وتتضمن السن، والوزن، واستجابة المريض المفرد، ويتم تفسيرها داخل سياق المرض الخاضع للعلاج و/ أو الذي يتم منعه. يمكن أن تتراوح مقادير الجرعة المفردة أو المقسمة لكائن ثديي من حوالي ٠.٠٠٥ إلى حوالي ٣٠٠ مجم/ كجم/ اليوم.

١٠ غير أنه يمكن أن يختلف مستوى الجرعة الخاص وتكرار الجرعة لأي مريض خاص، ويعتمد ذلك بشكل عام على عدة عوامل، تتضمن على سبيل المثال لا الحصر، الإتاحة الحيوية للمركبات الخاصة بالاختراع الحالي في الصورة التي يتم تناولها عليها؛ وثبات التأيض metabolic stability وطول نشاط المركبات النوعية الخاصة بالاختراع الحالية؛ وفصائل، وسن، ووزن جسم، والصحة العامة، ونوع والنظام الغذائي الذي يتبعه المريض؛ ومسار وزمن الإعطاء؛ ومعدل التبرؤ؛ وتوليفة العقار؛ وحدة الحالة الخاصة؛ وأي عوامل أخرى توضع في الاعتبار بشكل طبيعي من قبل الطبيب المعالج عند تحديد النظام المفرد ومستوى الجرعات الأكثر ملائمة لمريض بعينه.

١٥ بالإضافة إلى ذلك، يتم توفير تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب خاص بالاختراع الحالي، أو ذوابات منه، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، بالاشتراك مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

على وجه الخصوص، يتم توفير تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب خاص بالاختراع، أو ذوابات منه، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، بالاشتراك مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً للعلاج، وعلى وجه الخصوص لعلاج الألم والقلق anxiety .

علاوة على ذلك، يتم توفير تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب خاص بالاختراع، أو ذوابات منه، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، بالاشتراك مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً للاستخدام في أي من الحالات التي تمت مناقشتها أعلاه. ٥

علاوة على ذلك، يتم توفير تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب خاص بالاختراع الحالي، أو ذوابات منه، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، بالاشتراك مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً لعلاج الاكتئاب depression .

١٠ لتحضير تركيبات صيدلانية من المركبات الخاصة بالاختراع الحالي، يمكن أن تكون المواد الحاملة المقبولة صيدلانياً الخاملة إما صلبة أو سائلة. تتضمن المستحضرات التي تكون في صورة صلبة solid ، المساحيق powders ، والأقراص tablets ، والحبيبات القابلة للتشتت dispersible granules ، والكبسولات capsules ، واكياس صغيرة cachets ، والتحاميل suppositories .

١٥ يمكن أن تكون المادة الحاملة الصلبة solid carrier واحدة أو أكثر من المواد، والتي يمكن أن تعمل أيضاً كمواد مخففة diluents ، وعوامل مكسبة للنكهة flavoring agents ، ومذيبات solubilizers ، ومزلات lubricants ، وعوامل تعليق suspending agents ، ومواد رابطة binders ، أو عوامل مفتتة لقرص؛ كما يمكن أن تكون عبارة عن مادة مكبسلة.

في المساحيق، تكون المادة الحاملة carrier عبارة عن مادة صلبة منقسمة بدقة، وتكون في خليط مع المركب المنقسم بدقة الخاص بالاختراع، أو المكون الفعال. في الأقراص، يختلط المكون الفعال

مع المادة الحاملة التي تتمتع بخواص الربط اللازمة على نسب ملائمة ويتم دمجها بالشكل والحجم المرجوين.

لتحضير تركيبات التحميلة، يتم أولاً صهر شمع منخفض الانصهار مثل خليط من جليسيريدات الحمض الدهني وزبد الكاكاو وبتشتت المكون الفعال فيها، على سبيل المثال عن طريق التقليب. بعد ذلك، يتم وضع الخليط المتجانس المنصهر في القوالب ذات أحجام تقليدية وتترك لتبرد وتتصلد.

والمواد الحاملة الملائمة هي :

magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, lactose, sugar, pectin, dextrin, starch, tragacanth, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, a low-melting wax, cocoa butter,

وما إلى ذلك.

كما يتضمن التعبير تركيبية صيغة المكون الفعال مع مادة مكبسلة باعتبارها مادة حاملة مما يوفر كبسولة يحاط المكون الفعال فيها (مع أو بدون المواد الحاملة الأخرى) بمادة حاملة تكون على ذلك بالاشتراك معه. بالمثل، تم تضمين البرشام.

يمكن استخدام الأقراص، والمساحيق، والبرشام، والكبسولات في صور جرعات صلبة ملائمة للإعطاء عن طريق الفم.

تتضمن التركيبات في الصورة السائلة، محاليل، ومعلقات، ومستحلبات. على سبيل المثال، يمكن أن يكون الماء المعقم أو محاليل propylene glycol الماء للمركبات الفعالة عبارة عن مستحضرات

سائلة ملائمة للإعطاء عن طريق غير معوي. كما يمكن صياغة التركيبات السائلة في صورة محلول في محلول polyethylene glycol المائي.

يمكن تحضير المحاليل المائية للإعطاء عن طريق الفم عن طريق إذابة المكون الفعال في الماء وإضافة عوامل ملونة ملائمة، وعوامل إكساب نكهة، ومثبتات، وعوامل إكساب قوام عند الرغبة. يمكن تحضير المعلقات المائية للاستخدام عن طريق الفم عن طريق تشتيت المكون الفعال المنقسم بدقة في الماء مع مادة لزجة مثل أنواع الصمغ التخليقية الطبيعية و

resins, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose وعوامل تعليق أخرى معروفة في فن الصياغة الصيدلانية.

بناء على مسار الإعطاء، يفضل أن تتضمن التركيبة الصيدلانية على ما يتراوح بين ٠.٠٥٪ و ٩٩٪ بالوزن (في المائة بالوزن)، ويفضل أكثر من ٠.١٠ إلى ٥٠٪ بالوزن، من المركب الخاص بالاختراع، وتقوم كل النسب المئوية بالوزن على التركيبة الإجمالية.

في سمة أخرى، يوفر الاختراع الحالي طريقة لتحضير المركبات الخاصة بالاختراع.

في أحد النماذج، يوفر الاختراع عملية لتحضير :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

تشتمل على تفاعل :

N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide
4-thiazolecarboxaldehyde

في وجود عامل اختزال مثل sodium triacetoxyborohydride, or sodium borohydride .

في نموذج آخر، يوفر الاختراع عملية لتحضير :

N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide
comprising reacting a protected 4-(bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-
phenyl}-methylene)-piperidine with 8-quinolineboronic acid to form a protected N-(2-
hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide and
deprotecting said protected N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-
quinolin-8-yl-methyl)-benzamide.

المحمي المذكور .

١٠

في نموذج خاص، تتم حماية :

4-(bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-methylene)-piperidine

المحمي المذكور باستخدام مجموعة tert-Boc عند الموضع 1-piperidine .

في نموذج خاص، تتم حماية :

N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide ١٥

المحمي المذكور باستخدام مجموعة tert-Boc عند الموضع 1-piperidine .

في نموذج آخر، يوفر الاختراع عملية لتحضير :

4-(bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-methylene)-piperidine

المحمي حيث تشتمل على تفاعل 2-(methylamino)ethanol مع :

4-[bromo-(4-carboxy-phenyl)-methylene]-piperidine المحمي.

في نموذج خاص، تتم حماية :

4-(bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-methylene)-piperidine ٥

المحمي المذكور باستخدام مجموعة tert-Boc عند الموضع 1-piperidine.

في نموذج خاص، تتم حماية 4-[bromo-(4-carboxy-phenyl)-methylene]-piperidine المحمي

المذكور باستخدام مجموعة tert-Boc عند الموضع 1-piperidine.

١٠ يتعلق نموذج آخر بعملية لتحضير :

N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide

محمي، تشتمل على تفاعل :

4-(bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-methylene)-piperidine

المحمي مع 8-quinolineboronic acid .

١٥ غير أنه يتعلق نموذج آخر، بعملية لنزع الحماية عن :

N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide

لتكوين :

N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide

ويتعلق نموذج آخر أيضاً بتفاعل :

N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide

مع thiazole-4-carbaldehyde لتكوين :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-

ylidene)methyl)benzamide

في أحد النماذج، تتم حماية :

N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide

١٠ باستخدام مجموعة tert-Boc عند الموضع 1-piperidine .

في نموذج آخر، تتم حماية :

4-(bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-methylene)-piperidine

بإستخدام مجموعة tert-Boc عند الموضع 1-piperidine .

ويتعلق نموذج آخر أيضاً بعملية لتحضير :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

تشتمل على تفاعل 2-(methyldamino)ethanol مع :

4-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-ylidene)bromomethyl)benzoic acid to form tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl)phenyl)bromomethylene) piperidine-1-carboxylate; ٥

وتفاعل :

tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl) phenyl) bromomethylene) piperidine-1-carboxylate

مع 8-quinolineboronic acid لتكوين : ١٠

tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl)phenyl)(quinolin-8-yl)methylene)piperidine-1-carboxylate

ونزع الحماية عن :

tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl)phenyl)(quinolin-8-yl)methylene)piperidine-1-carboxylate ١٥

لتكوين :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

وتفاعل :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

٥

مع thiazole-4-carbaldehyde لتكوين :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

يتعلق نموذج آخر بمركب :

tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl)phenyl)(quinolin-8-yl)methylene)piperidine-1-carboxylate.

١٠

غير أنه يتعلق نموذج آخر بمركب :

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

١٥ على وجه العموم، يمكن تحضير المركب الخاص بالاختراع وفقاً للمخططات التالية والمعرفة العامة للشخص المتمرس في المجال و/ أو وفقاً للطرق الموضحة في الأمثلة التالية. يمكن اختيار الذوابات، ودرجات الحرارة، والضغوط، وظروف التفاعل الأخرى بسهولة من قبل الشخص ذي

الخطوة ١

١٠ مع 2-(methylamino)ethanol في وجود محفز، مثل :

ومادة كاشفة للاقتران ملائمة، مثل :

O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate, *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride, and carbonyl diimidazole.

الخطوة ٢

يمكن الحصول على المركبات وفقاً للصيغة IV عن طريق اقتران مركب وفقاً للصيغة III مع 8-quinolineboronic acid في وجود محفز، مثل : ٥

dihydrogen dichlorobis(di-*tert*-butyl phosphinito-*kP*) palladate(2-), palladium (II)acetate, PdCl₂dppf, and PdCl₂(PPh₃)₂;

وقاعدة، مثل :

؛ potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydroxide, and potassium hydroxide ومذيب مثل isopropyl alcohol و acetonitrile / الماء عند درجات حرارة مرتفعة؛ وعلى نحو اختياري تتم بعد ذلك التنقية باستخدام Si-Thiol ، المتاح تجارياً من : ١٠

SiliCycle, Inc, Quebec, Canada في مذيب مثل tetrahydrofuran . يمكن أن تتبلر المركبات وفقاً للصيغة IV على نحو اختياري بشكل أكبر من المذيب.

الخطوة ٣

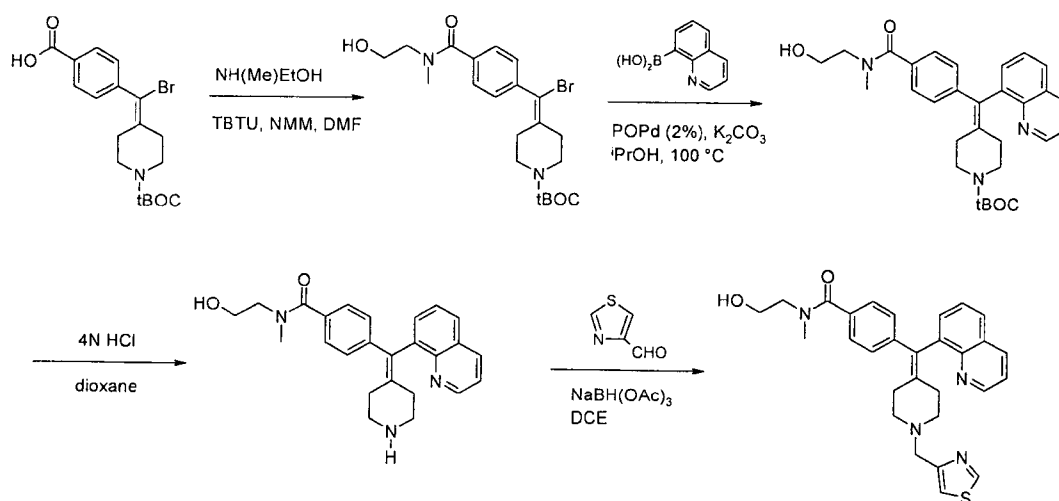
١٥ يمكن الحصول على المركبات وفقاً للصيغة V عن طريق معالجة المركبات وفقاً للصيغة IV للمعالجة باستخدام حمض مثل hydrochloric acid في وجود مذيب، مثل dioxane ، و dichloromethane ، و dichloromethane / methanol ، و dioxane / ether تليها على نحو اختياري المعالجة باستخدام قاعدة، مثل sodium methoxide في مذيب، مثل methanol .

الخطوة ٤

يمكن الحصول على المركبات وفقاً للصيغة I عن طريق تفاعل مركب وفقاً للصيغة V مع 4- sodium thiazolecarboxaldehyde في وجود مادة borohydride كاشفة ملائمة، مثل methanol / triacetoxyborohydride في مذيب، على سبيل المثال dichloroethane ، و tetrahydrofuran ، methanol / dichloroethane ، methanol .

على وجه الخصوص، يمكن تحضير المركب الخاص بالاختراع الحالي والمركبات الوسيطة المستخدمة لتحضيرها وفقاً للأنماط التخليقية كما أدرج أمثلة عليها في المخطط التالي ٢.

المخطط ٢



الاختصارات:

O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate = TBTU

dihydrogen dichlorobis(di-*tert*-butyl phosphinito-*kP*) palladate(2-) = POPd

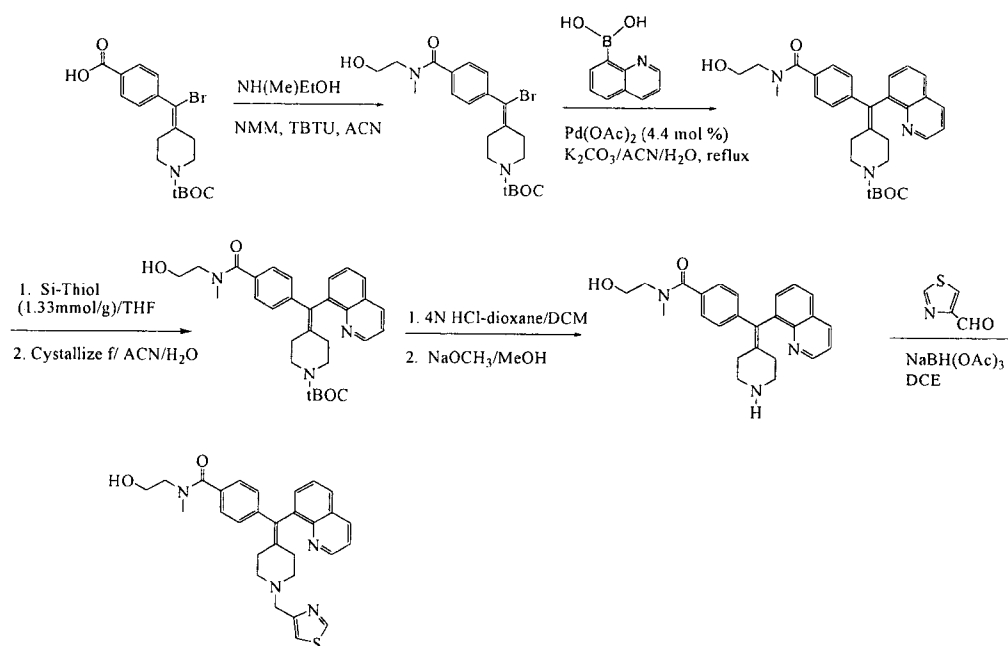
N-methyilmorpholine = NMM

dichloroethane = DCE °

على وجه الخصوص أيضاً، يمكن تحضير المركب الخاص بالاختراع الحالي والمركبات الوسيطة المستخدمة لتحضيره وفقاً للأنماط التخليقية كما أدرج عليها أمثلة في المخطط ٣ التالي.

المخطط ٣

- ٣١ -



الاختصارات:

O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate = TBTU

N-methylmorpholine = NMM

acetonitrile = \ACN ٥

Palladium (II) acetate = Pd(OAc)₂

potassium carbonate = K₂CO₃

tetrahydrofuran = THF

dichloromethane = DCM

sodium methoxide = NaOCH₃ ١٠

methanol = MeOH

Sodium triacetoxyborohydride = NaBH(OAc)₃

dichloroethane = DCE

التقييم الحيوي والخواص

٥ وقد تم اكتشاف أن المركبات الخاصة بالاختراع تكون فعالة تجاه مستقبلات δ في كائن من ذوات الدم الحار، على سبيل المثال الإنسان. على وجه الخصوص، تم اكتشاف أن المركبات الخاصة بالاختراع تكون مركبات ترابطية فعالة لمستقبل δ . تُظهر التجارب في المختبر، أدناه، هذه الأنشطة المثيرة للدهشة، وبخاصة فيما يتعلق بقوة المساعدات والفعالية كما ظهرت في التجربة الوظيفية لمستقبل δ البشري. يمكن أن تُعزى هذه السمة إلى النشاط في جسم الكائن الحي ولا يجب أن ترتبط طولياً بألفة الارتباط. في هذه التجارب في المختبر، يتم اختبار مركب للكشف عن نشاطه نحو مستقبلات δ ويتم التوصل إلى IC_{50} لتحديد النشاط الانتقائي لمركب خاص نحو مستقبلات δ . في السياق الحالي، يشير IC_{50} بشكل عام إلى تركيز المركب الذي تمت ملاحظة إزاحة بنسبة ٥٠٪ عند للمركب الترابطي لمستقبل δ النشاط إشعاعياً المعياري.

كما تم قياس أنشطة المركب تجاه μ و κ في تجربة مماثلة.

١٥

النماذج في المختبر

مستتبت الخلية Cell culture

تنمو خلايا 293S البشرية التي تعبر وراثياً عن مستقبلات κ ، و δ ، و μ البشرية المستسخة ومقاومة neomycin ، في معلق عند ٣٧°م و٥٪ CO_2 في دوارق هزازة تحتوي على DMEM خال من calcium ، ١٠٪ FBS ، و٥٪ BCS ، و٠.١٪ Pluronic F-68 ، و٦٠٠ ميكرو جم/ مل من geneticin .

تحضير الغشاء

يتم تحويل الخلايا إلى كريات وإعادة تعليقها في محلول منظم للتحلل (٥٠ mM Tris ، الرقم الهيدروجيني ٧.٠ ، ٢.٥ ملي مolar EDTA ، مع إضافة PMSF قبل الاستخدام مباشرة إلى ٠.١ ملي مolar من ٠.١ مolar خام في ethanol)، وتتم الحضانة على الثلج لمدة ١٥ دقيقة، ثم المجانسة باستخدام polytron لمدة ٣٠ ثانية. يتم تدوير هذا المعلق عند ١٠٠٠ × عجلة الجاذبية الأرضية (كحد أقصى) لمدة ١٠ دقائق عند ٤°م. يتم حفظ المادة الطافية على الثلج وإعادة تعليق الكريات وتدويرها كما سبق. يتم تجميع المواد الطافية من الدوريتين وتدويرهما عند ٤٦.٠٠٠ × عجلة الجاذبية الأرضية (كحد أقصى) لمدة ٣٠ دقيقة. يُعاد تعليق الكريات في مادة تريس المنظمة الباردة (٥٠ mM Tris / Cl ، الرقم الهيدروجيني ٧.٠) ويتم التدوير مرة أخرى. يُعاد تعليق الكريات النهائية في المادة المنظمة للغشاء (٥٠ mM Tris ، ٠.٣٢ مolar sucrose ، الرقم الهيدروجيني ٧.٠). يتم تجميد الأقسام (١ مل) في أنابيب polypropylene في الثلج الجاف/ ethanol ويتم التخزين عند -٧٠°م حتى الاستخدام. يتم تحديد تراكيزات البروتين بواسطة تجربة Lowry المعدلة باستخدام sodium dodecyl sulfate .

تجارب ارتباط المركب الترابطي

تحدد قيم ألفة ارتباط المركبات تجاه مستقبلات κ ، أو δ ، أو μ عن طريق قياس أنشطتها لإزاحة ارتباط جزئيء الربط المشع بالمستقبلات في الأغشية باستخدام تصميم تجربة تقارب الومضان (SPA). تذوب المركبات في DMSO، ويتم تخفيفها ٣ مرات على نحو متعاقب باستخدام DMSO إلى ١١ تركيز وتنتقل إلى عين ٢ ميكرو لتر، على طبق تجربة أبيض به ٩٦ عين. تتم إذابة أغشية الخلية مع مستقبلات κ ، أو δ ، أو μ عند ٣٧°م، ويتم تبريدها على الثلج، وتمريرها ٣ مرات خلال إبرة قياس ٢٥، ثم تختلط مع معلق من حبيبات PVT SPA مغلفة بـ agglutinin جراثيم القمح (PVT-WGA SPA) في محلول منظم للارتباط (٥٠ mM Tris ، ٣ ملي مولار $MgCl_2$ ، ١ مجم/مل BSA، الرقم الهيدروجيني pH ٧.٤، ويتم التخزين عند ٤°م بعد الترشيح بواسطة مرشح ٠.٢٢ متر). بعد ٣٠ دقيقة على الثلج، تتم إضافة ١٠٠ ميكرو لتر من خليط الغشاء وحبيبات SPA إلى كل عين من طبق التجربة المكون من ٩٦ عين الذي يحتوي على ٢ ميكرو لتر من المركب المخفف.

وتكون جزيئات الربط الإشعاعية بتجربة الارتباط هي ^{125}I Deltorpin II بالنسبة للمستقبل δ ، و $[^3H]$ U69593 للمستقبل κ ، و $[^{125}I]$ -Enkephalin للمستقبل μ ، على التوالي. يتم استخدام Naloxone لتحديد الارتباط غير النوعي. يبدأ تفاعل الارتباط عن طريق إضافة ١٠٠ ميكرو لتر/عين من جزيئات الربط الإشعاعية التي يتم تخفيفها في محلول منظم للارتباط إلى طبق التجربة المحتوي على المركبات، والأغشية، وحبيبات SPA. وتكون التركيزات النهائية لجزيئات الربط ٤٠ بيكو مولار بالنسبة لـ ^{125}I Deltorpin II، و ٠.٦ نانو متر بالنسبة لـ $[^3H]$ -U69593 و ٠.١ نانو متر لـ $[^{125}I]$ -Enkephalin. تُترك الأطباق المحتوية على خلائط الربط على جهاز هزاز لمدة تتراوح بين ٦٠ و ١٢٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. بعد الدوران في طرد مركزي بواقع ٢٠٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ٥ دقائق، يتم قياس النشاط الإشعاعي في كل عين من الأطباق بواسطة قارئ Topcount

Reader (أداة Perkin-Elmer Instrument). يتحدد الارتباط الإجمالي (TB) وغير النوعي (NS) في غياب ووجود ١٠ ميكرو مولار من naloxone على التوالي.

التجارب الوظيفية

يتم قياس الأنشطة المساعدة للمركبات بواسطة تحديد الدرجات التي يمكن أن تصل إليها المركبات ٥ في تنبيه ارتباط ^{35}S GTP[γ] بمعدّد المستقبل - البروتينات G في الأغشية. تتحدد قيم E_{max} و EC_{50} للمركبات من تحليل منحنيات الاستجابة - التركيز.

١١ تم إذابة المركبات في DMSO، تم تخفيفها ٣ مرات على نحو متعاقب باستخدام DMSO إلى ١١ تركيز وتم نقلها إلى العين بمعدل ٢ ميكرو لتر لكل عين، على طبق تجربة أبيض به ٩٦ عين. تتم إذابة أغشية الخلية مع مستقبلات κ ، أو δ ، أو μ عند ٣٧ م، ويتم تبريدها على الثلج، وتمريرها ٣ ١٠ مرات خلال إبرة قياس ٢٥، ثم تختلط مع معلق من حبيبات PVT SPA مغلفة بأجلوتينين جراثيم القمح (PVT-WGA SPA) في محلول GTP γ S المنظم للتجربة (٥٠ ملي مولار HEPES، ١٥٠ ملي مولار NaCl، و ٥ ملي مولار MgCl_2 ، و ١ ملي مولار EGTA، و ١ مجم/مل BSA، الرقم الهيدروجيني ٧.٤). بعد ٣٠ دقيقة على الثلج، تتم إضافة ١٠٠ ميكرو لتر من خليط الغشاء وحبيبات SPA إلى كل عين من طبق التجربة المكون من ٩٦ عين الذي يحتوي على ٢ ميكرو لتر ١٥ من المركب المخفف.

يتم تخفيف ^{35}S GTP[γ] باستخدام محلول GTP γ S المنظم للتجربة لتؤدي إلى ٠.٢ نانو مولار، وتختلط مع ٢٠ ميكرو مولار من GDP، وتتم إضافة ١٠٠ ميكرو لتر من الخليط إلى كل عين من طبق التجربة المحتوي على المركبات، والأغشية وحبيبات SPA. بعد الرج عند درجة حرارة الغرفة لمدة تتراوح بين ٤٥ و ٦٠ دقيقة، تدور الأطباق في طرد مركزي بواقع ٢٠٠٠ دورة في الدقيقة لمدة

٥ دقائق، وتحدد أنشطة ارتباط ^{35}S GTP[γ] عن طريق قياس النشاط الإشعاعي في قارئ Topcount Reader (أداة Perkin-Elmer Instrument).

تحليل البيانات

٥ يتم حساب الارتباط النوعي (SB) باعتباره TB-NS، ويتم التعبير عن SB في وجود مركبات الاختبار المتنوعة بالنسبة المئوية من SB المقارنة. ويتم حساب قيم IC_{50} ومعامل هيل (n_H) لجزيئات الربط في إزاحة جزيئات الربط الإشعاعية المرتبطة بشكل نوعي، من Excel Fit. يتم حساب قيم K_i من معادلة Cheng-Prusoff. متوسط $\pm \text{S.E.M}$.

الخواص الفيزيائية وخواص تأييض العقار في المختبر والخواص الحركية الدوائية

١٠ تم اكتشاف أن المركب الخاص بالاختراع يحقق واحدة أو أكثر من الخواص الفيزيائية المفضلة وخواص تأييض العقار في المختبر والخواص الحركية الدوائية بناء على الاختبارات باستخدام التجارب التالية.

قابلية الذوبان:

١٥ تتحدد قابلية الذوبان الحرارية الديناميكية thermodynamic solubility لمركب (المركبات) الخاصة بالاختراع الحالي عن طريق تقليب كمية معروفة من المركب عند ٢٥ م لمدة ٢٤ ساعة في ١٠٠ ملي مولار من مادة phosphate المنظمة عند الرقم الهيدروجيني pH ٧.٤. بعد ذلك، يتم أخذ قسم من المحلول المشبع ويتم قياس تركيزه بواسطة كروماتوجراف السائل/ قياس الطيف الكتلي الترادفي (MS / MS / LC). وقد تم وصف الظروف التجريبية والمتغيرات المتعلقة بالأدوات الخاصة ب LC MS / MS / LC بالتفصيل في مقطع MS / MS / LC.

: LogD

يقوم تحديد LogD على مبدأ دورق الهز. يتحول المركب (المركبات) الخاصة بالاختراع الحالي إلى ملاط في محلول منظم مشبع لـ octanol وتخضع للمعالجة الصوتية لتعزيز الذوبان. يتم ترشيح المحلول لإزالة أي مادة غير قابلة للذوبان. بعد أخذ عينة مبدئية، يتم ضبط حجم المحلول إلى ١٠ مل، ويتم إضافة مقدار معروف من octanol المشبع بواسطة محلول منظم. يختلط المحلول المكون من طورين، ثم يفصل عن طريق الطرد المركزي. بعد ذلك، يتم أخذ عينة ثانية من الطبقة السفلية (الطبقة المائية). تتحدد العينتين، اللتان تعبران عن تركيزات المحلول للمركب قبل وبعد إضافة octanol ، بواسطة MS /MS /LC. يتم استخدام التركيزات المحددة لحساب قيمة LogD.

metabolic stability ثبات التأيض

١٠ يتحدد ثبات التأيض metabolic stability في المركب (المركبات) الخاصة بالاختراع الحالي باستخدام أجسام دقيقة من كبد إنسان باعتبارها مصدر الإنزيم. تتم حضانة المركبات (التركيز النهائي، ١ ميكرو مولار) مع أجسام دقيقة من كبد إنسان و NADPH. في أزمنة متنوعة، يتم تجميع نواتج الحضانة وتحليلها بواسطة MS /MS /LC لتحديد فقد المركب الأصلي. تتحدد التصفية الأصلية (CLint) بناء على معدل الاستبعاد بالترتيب الأول للمركب الأصلي.

١٥

تحليل MS /MS /LC:

يتم تحديد كمية كل العينات في جسم الكائن الحي بواسطة MS /MS /LC باستخدام نظام Shimadzu LC-MS/MS Micromass Quattro Ultima (Waters, Milford, MA) مزود بنظام Shimadzu LC-

10 HPLC (Shimadzu Scientific Systems, Columbia, MD) وجهاز جمع العينات التلقائي
CTC-Pal (Leap Technologies, Carrboro, NC). وسوف يتم تلخيص ظروف LC/MS الخاصة
المستخدمة كما يلي:

تأين MS: الرش الإلكتروني

٥ عمليات ضبط MS أخرى: تم استخدام QuanOptimize لتحسين MS الآلي

معدل التدفق: ١.٥ مل/ الدقيقة

العمود: Phenomenex Max-RP ٣٠ مم × ٢ مم، ٤ ميكرون أو ما يكافئ
ذلك.

درجة حرارة العمود: درجة حرارة الغرفة

١٠ زمن الدورة: دقيقتين

التدرج: (أ) ٠.١٪ حمض فورميك (١٠ ملي مولار أمونيوم فورميك و ٠.٠٢٪

(ب) ٩٠٪ من ACN / ١٠٪ methanol

طريقة تدرج حالة MS/MS

الزمن (الدقيقة)	أ	ب
صفر	١٠٠	صفر
٠.٣	١٠٠	صفر
١.٣	٥	٩٥

٩٥	٥	١.٥
صفر	١٠٠	١.٦
صفر	١٠٠	٢.٠

تجربة hERG

يمكن اختبار المركب للكشف عن تثبيط قناة K⁺ المُرْمَزة بجين a-go-go- ether - ذي الصلة البشري باستخدام الفسيولوجية الكهربائية متوسطة النماذج، التي تقوم على مصفوفة مستوية (IonWorks™ HT). وقد تم نشر وصف تفصيلي لهذه التجربة بواسطة Bridelan-Taylor وآخرين في ١٩٩٩، والذي تم تضمينه كمرجع في هذه البراءة لكشفه عن IonWorks™ HT. وسوف يتم توضيح نتائج هذا الاختبار في الجدول أدناه.

طريقة نموذج قلق - Geller-Siefter

في اختبار الصراع، يتم تدريب الكائنات الجائعة على الرفع- الضغط لتوصيل الطعام في غرفة مؤثرة معيارية في حالتين. في الحالة الأولى، ويشار إليها بمكون عدم الحظر، يتم توصيل الطعام في المتوسط بعد عمل ١٧ عملية رفع- ضغط (وتسمى أيضاً بجدول التعزيز VR17). في الحالة الثانية، ويشار إليها بمكون الحظر وتتم الدلالة عليه بأضواء ومضوية داخل الغرفة المؤثرة، كما يتم توصيل الطعام بعد متوسط ١٧ عملية رفع- ضغط، ولكن يتم أيضاً توصيل صدمة كهربائية إلى أرض القفص تحت جدول VR17 منفصل. تتكون الجلسات اليومية من ٥ عمليات تقديم متبادلة لكل نوع مكون: الحظر (لفترة تستغرق ٣ دقائق) وعدم الحظر (لفترة تستغرق دقيقتين).

ويكون عدد الرفع الضغط الصادر في مكون الحظر منخفض بشكل واضح بالنسبة إلى مكون عدم الحظر.

تزيد العوامل المضادة للقلق، مثل داي آزيبام من عدد الرفع- الضغط التي يقوم بها الكائن في مكون الحظر داخل نطاق ما من الجرعات، بدون تبديل عدد عمليات الرفع الضغط التي يقوم بها الكائن في مكون عدم الحظر. وتشكل بعض المركبات الخاصة بالاختراع مزيلاً للقلق في هذا الإجراء.

يوضح الجدول التالي بعض البيانات الحيوية للمركب الخاص بالاختراع يتم قياسه باستخدام واحدة أو أكثر من التجارب التي تم وصفها أعلاه.

ارتباط دلتا CR IC50	٠.٣ نانو مولار
مساعدة دلتا GTPgS EC50	١١ نانو مولار
أقصى تأثير % لمساعدة دلتا GTPgS	١١٤ %
IC50 لارتباط Mu	٤٦٤ نانو مولار
IC50 لارتباط كابا	٦٢٠ نانو مولار
الذوبان	أكبر من ٥٠٠ ميكرو مولار
logD	١.٦
الأجسام الدقيقة البشرية CLint عند ١٠ × ١٠ ^{-٦} مولار	٣٥ ميكرو لتر / الدقيقة / مجم
hERG Ion Works IC50	١٨ ميكرو مولار
أقصى تأثير % لـ hERG Ion Works	٦٢ %

١٠ الوصف التفصيلي

الأمثلة

سوف يتم وصف الاختراع بمزيد من التفصيل بواسطة الأمثلة التالية التي تصف الطرق التي يمكن تحضير المركبات الخاصة بالاختراع الحالي بواسطتها، وتنقيتها، وتحليلها، واختبارها حيويًا، والتي لا يجب اعتبارها محددة للاختراع.

تكون كل درجات الحرارة بالدرجة المئوية (°م). إن لم يتم تقرير خلاف ذلك، تم إجراء العمليات عند درجة حرارة الغرفة أو درجة الحرارة المحيطة (١٨ - ٢٥ °م). ٥

إن لم تتم ملاحظة خلاف ذلك، يتم استخدام المواد الكاشفة التجارية المستخدمة لتحضير مركب المثال والمركبات الوسيطة كما هي بدون إجراء مزيد من التنقية.

إن لم يتم ذكر خلاف ذلك، كانت المذيبات المستخدمة في تحضير مركب المثال والمركبات الوسيطة من درجات لا مائية تجارية وتم استخدامها بدون إجراء مزيد من التجفيف أو التنقية.

١٠ وقد تم استخدام الاختصارات التالية في هذه البراءة: aq. مائي؛ CH₂Cl₂: dichloromethane ؛ DMF: dimethylformamide ؛ EtOAc: ethyl acetate ، h: الساعة (الساعات)؛ HPLC: كروماتوجراف السائل مرتفع الأداء؛ HCl: hydrochloric acid ؛ iPrOH: isopropyl alcohol ؛ K₂CO₃: potassium carbonate ؛ MeOH: methanol ؛ NaHCO₃: sodium bicarbonate ؛ Na₂SO₄: sodium sulfate ؛ NH₃: ammonia ؛ POPd:

١٥ dihydrogen dichlorobis(di-tert-butyl phosphinito-kP) palladate(2-)

min : دقائق؛ MS: الطيف الكتلي؛ NMR: الرنين النووي المغناطيسي؛ و TBTU :

O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate.

المثال ١

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

: أ١

4-(Bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

٥

تتم معالجة N-Methylmorpholine (٦.٧ مل، ٦٠.٦ ملي مول) و:

4-[bromo-(4-carboxy-phenyl)-methylene]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(يتم تحضيره مثل المركب ٥ في الطلب الدولي ٢٠٠١/٠٧٤٨٠٦ (٢٠٠.٠ جم، ٥٠.٥ ملي مول)

في DMF (٢٤٠ مل) باستخدام TBTU (١٧.٨ جم، ٥٥.٦ ملي مول) في جو من النيتروجين.

١٠ بعد التقليب لمدة ١٠ دقائق، تتم إضافة 2-(methylamino)ethanol (٥.٣ مل، ٦٥.٧ ملي مول)

ويتم تقليب المحلول لمدة ساعتين. يتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام EtOAc (٣٥٠ مل)، ويتم

الغسل باستخدام ٢٪ citric acid ، و ٣٪ NaHCO₃، ومحلول ملحي. يتم استخلاص نواتج الغسل

المائية باستخدام EtOAc (٥٠ مل). يتم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة باستخدام Na₂SO₄ ثم

تركيزها في وسط مفرغ لتتحول إلى مادة صلبة. بعد التقليب في هكسان لمدة ٥ ساعات، يتم تجميع

١٥ المادة الصلبة بيضاء اللون عن طريق الترشيح ويتم تجفيفها تحت ضغط مرتفع لإنتاج ٢١.٠ جم

(٩٢٪) من أ١.

¹H NMR (500.333 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H),

3.91 (br s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 3.34 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.09 (s,

3H), 3.01 (br s, 1H), 2.64 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H). MS

ES+ 453.1

٢٠

اب. :

4-({4-[(2-Hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-quinolin-8-yl-methylene)-
piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

يتم تقليب المركب أ (٤.٠ جم، ٨.٨ ملي مول)، و 8-quinolineboronic acid (٣.٠ جم، ١٧.٦
٥ ملي مول)، و POPd (٠.٠٨٨ جم، ٠.١٨ ملي مول)، و K_2CO_3 (٣.٦ جم، ٢٦.٤ ملي مول)
في iPrOH (٩٠ مل)، في حمام زيت تم تسخينه مسبقاً إلى ١٠٠ م في جو من nitrogen لمدة
٢٠ ساعة. يتم ترشيح الخليط التفاعل بواسطة سيليكا ويتم التركيز. تتم تنقية المادة بواسطة
الكروماتوجراف على silica gel (الترج ٢-٥ % MeOH في CH_2Cl_2) لإنتاج اب في صورة مادة
صلبة صفراء اللون (٣.٢٧ جم، ٧٤%).

1H NMR (500.333 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.2, 1.5
١٠ Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 5H), 3.86
(br s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.59 (br s, 2H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.34-3.23 (m, 2H), 3.03 (s,
3H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.01 (dd, J = 19.3, 7.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). MS ES+ 502.2

اج. :

N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-benzamide ١٥
تتم معالجة المركب اب (٤.٧ جم، ٩.٣ ملي مول) باستخدام ٤ ع HCl في dioxane (٣.٠
مل). بعد ١٠ دقائق، يتم تصفيق الخليط، ويتم تقليب المادة الصلبة في ether (٤٠ مل) لمدة
ساعتين. يتم بعد ذلك تصفيق ether ويتم تجفيف المادة الصلبة الصفراء المتبقية تحت ضغط
مرتفع لإنتاج ٣.٧ جم اج (١٠٠%).

¹H NMR (300.132 MHz, DMSO, 90 °C) δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H). TOF MS ES+ 402.17.

٥

: .١٠

N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide

يتم تقليب المركب ١ ج (٣.٣ جم، ٨.٣ ملي مول) و 4-thiazolecarboxaldehyde (١.٤ جم،

١٠ ١٢.٤ ملي مول) في dichloroethane (١٦ مل) لمدة ٣٠ دقيقة في جو من النيتروجين. تتم

إضافة sodium triacetoxymethylborohydride (٥.٣ جم، ٢٤.٩ ملي مول) ويتم تقليب الخليط التفاعل

لمدة ٢٠ ساعة. يتم تخفيف الخليط باستخدام CH₂Cl₂ (٢٠ مل) ويُغسل باستخدام NaHCO₃ مائي

مشبع. يتم تجفيف الطور العضوي باستخدام Na₂SO₄ ويتم التركيز. يُنتج كروماتوجراف العمود

(٢٠ جم silica gel ، ويتم الفصل التتابعي باستخدام ٤٪ من ٧ ع MeOH /NH₃ في CH₂Cl₂)

١٥ ٢.٠١ جم من ١٠ في صورة مادة صلبة بيضاء اللون (٤٩٪).

¹H NMR (500.333 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 1.9 Hz,

1H), 8.11 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H),

7.37-7.33 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.85 (s, br, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.67

(br s, 2H), 3.26 (br s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 4H), 2.46-2.37

(m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H). TOF MS E+ 499.21.

٢٠

عناصر الحماية

- ١ - المركب : ١
- ٢ N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)
- ٣ piperidin-4-ylidene) methyl)benzamide
- ٤ أو ملح منه مقبول صيدلانياً، أو خليط منه.
- ١ - المركب : ٢
- ٢ N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)
- ٣ piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide
- ١ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ للاستخدام كدواء.
- ١ - استخدام مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ في تصنيع دواء لعلاج الألم، أو القلق
- ٢ anxiety ، أو الاكتئاب depression .
- ١ - تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ ومادة حاملة
- ٢ مقبولة صيدلانياً.
- ١ - استخدام كمية فعالة علاجياً من مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ في تصنيع
- ٢ دواء للاستخدام في علاج الألم في كائن من ذوات الدم الحار في حاجة إلى هذا العلاج.
- ٣

- ١ - ٧ - استخدام كمية فعالة علاجياً من مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ في تصنيع
- ٢ دواء للاستخدام في علاج القلق anxiety في كائن من ذوات الدم الحار في حاجة إلى
- ٣ هذا العلاج،

- ١ - ٨ - استخدام كمية فعالة علاجياً من مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ في تصنيع
- ٢ دواء للاستخدام في علاج الاكتئاب depression في كائن من ذوات الدم الحار في
- ٣ حاجة إلى هذا العلاج.

- ١ - ٩ - استخدام كمية فعالة علاجياً من مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ في تصنيع
- ٢ دواء للاستخدام في علاج مرض باركنسون Parkinsons في كائن من ذوات الدم الحار
- ٣ في حاجة إلى هذا العلاج.

- ١ - ١٠ - استخدام كمية فعالة علاجياً من مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ في تصنيع
- ٢ دواء للاستخدام في علاج الاكتئاب depression الناتج عن القلق anxiety في كائن
- ٣ من ذوات الدم الحار في حاجة إلى هذا العلاج.

- ١ - ١١ - عملية لتحضير المركب :
- ٢ N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-
- ٣ benzamide
- ٤ حيث تشتمل على :
- ٥ تفاعل :
- ٦ 4-(bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-methylene)-
- ٧ piperidine

المحمي مع 8-quinolineboronic acid لتكوين :	٨
N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-	٩
benzamide	١٠
المحمي؛	١١
ونزع الحماية عن :	١٢
N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-	١٣
benzamide	١٤
المحمي المذكور .	١٥

١٢ - عملية لتحضير المركب :	١
4-(bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-methylene)-	٢
piperidine	٣
المحمي حيث تشتمل على:	٤
تفاعل 2-(methylamino)ethanol مع :	٥
4-[bromo-(4-carboxy-phenyl)-methylene]-piperidine 4-المحمي .	٦

١٣ - عملية لتحضير المركب :	١
N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-	٢
benzamide	٣
محمي، حيث تشتمل على:	٤
تفاعل :	٥
4-(bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-methylene)-	٦
piperidine	٧

٨	المحمي مع 8-quinolineboronic acid .
١	١٤ - العملية وفقاً لعنصر الحماية ١٣، حيث تشتمل أيضاً على تفاعل :
٢	4-(bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-methylene)-
٣	piperidine
٤	المحمي مع 8-quinolineboronic acid لتكوين :
٥	N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-
٦	benzamide
٧	محمي .
١	١٥ - العملية وفقاً لعنصر الحماية ١٤، حيث تشتمل أيضاً على نزع الحماية عن
٢	المركب :
٣	N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-
٤	benzamide
٥	المذكور لتكوين :
٦	N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-
	benzamide
١	١٦ - العملية وفقاً لعنصر الحماية ١٥، حيث تشتمل أيضاً على تفاعل المركب:
٢	N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-
٣	benzamide
٤	مع thiazole-4-carbaldehyde لتكوين :
٥	N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)

piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide	٦
١٧ - العملية وفقاً لعناصر الحماية من ١١ - ١٥ ، حيث تتم حماية كل من المركب:	١
4-[bromo-(4-carboxy-phenyl)-methylene]-piperidine المذكور ، و	٢
4-(bromo-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-methylene)-	٣
piperidine	٤
المذكور، و	٥
N-(2-hydroxy-ethyl)-N-methyl-4-(piperidin-4-ylidene-quinolin-8-yl-methyl)-	٦
benzamide	٧
المذكور على نحو منفصل باستخدام مجموعة tert-Boc عند الموضع 1-piperidine .	٨
١٨ - عملية تحضير المركب :	١
N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-yl)methyl)	٢
piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide	٣
حيث تشتمل على:	٤
تفاعل 2-(methylamino)ethanol مع :	٥
4-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-ylidene)bromomethyl)benzoic acid to	٦
form tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl) phenyl)	٧
bromomethylene)piperidine-1-carboxylate	٨
وتفاعل :	٩
tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl) phenyl	
)bromomethylene) piperidine-1-carboxylate	١٠
مع 8-quinolineboronic acid	١١

لتكوين المركب:	١٢
tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl)phenyl)(quinolin-8-yl)methylene)piperidine-1-carboxylate;	١٣
ونزع الحماية عن المركب:	١٤
tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl)phenyl)(quinolin-8-yl)methylene)piperidine-1-carboxylate	١٥
لتكوين :	١٦
N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide	١٧
و تفاعل :	١٨
N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide	١٩
مع thiazole-4-carbaldehyde لتكوين :	٢٠
N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide	٢١
مع thiazole-4-carbaldehyde لتكوين :	٢٢
N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide	٢٣
مع thiazole-4-carbaldehyde لتكوين :	٢٤
N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide	٢٥
N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide	٢٦

١٩ - المركب :	١
tert-butyl 4-((4-(N-(2-hydroxyethyl)-N-methylcarbamoyl)phenyl)(quinolin-8-yl)methylene)piperidine-1-carboxylate.	٢
	٣

٢٠ - المركب :	١
N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-4-(quinolin-8-yl(1-(thiazol-4-ylmethyl)piperidin-4-ylidene)methyl)benzamide	٢

- ١ ٢١ - استخدام مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ في تصنيع دواء لعلاج الألم.
- ١ ٢٢ - استخدام مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ في تصنيع دواء لعلاج القلق
- ٢ . anxiety
- ١ ٢٣ - استخدام مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ في تصنيع دواء لعلاج الاكتئاب
- ٢ . depression
- ١ ٢٤ - استخدام مركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ في تصنيع دواء لعلاج الاكتئاب
- ٢ الناتج عن القلق anxious depression .