مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٢٧٦٨
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٢/١١/٠٥ هـ
الموافـــق: ٢٠١١/١٠/٠٣ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: جوشوا كلايتون ، ايان ايجل، جيمس إيمبيفيلد، جيمس فولمر، ميثفين إيساك، فيوبنج ما، عبدالملك سلاسي

[73] مالك البراءة : استرازينيكا ايه بي
عنوانه: سوديرتالجي، اس إي- ١٥١ ٨٥، السويد
جنسيته: سويدية

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٠٨٢٩٠٣٤٤

[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٩/٠٦/٠٣ هـ
الموافق : ٢٠٠٨/٠٦/٠٧ م

[30] بيانات الأسبقية:

US	٩٤٢٥٥٣/٦٠	٢٠٠٧/٠٦/٠٦م

[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) :
C07D 209/00، A61K 31/4245

[56] المراجع:

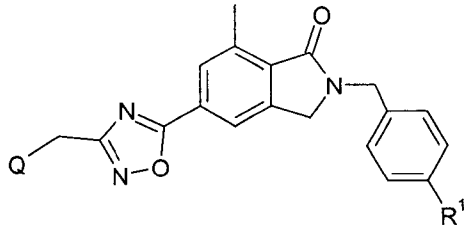
WO	٢٠٠٧٠٢١٣٠٩	٢٠٠٧/٠٢/٢٢م
WO	٢٠٠٦٠٢٠٨٧٩	٢٠٠٦/٠٢/٢٢م
WO	٢٠٠٧٠٢١٣٠٨	٢٠٠٧/٠٢/٢٢م
WO	٢٠٠٧٠٣٩٤٣٩	٢٠٠٧/٠٤/١٢م
WO	٢٠٠٥٠٨٠٣٩٧	٢٠٠٥/٠٩/٠١م
WO	٢٠٠٦١٢٣٢٤٩	٢٠٠٦/١١/٢٣م
WO	٢٠٠٦١٢٣٢٥٥	٢٠٠٦/٠٦/٢٣م

اسم الفاحص: هشام بن سعد العريفي

[54] اسم الاختراع: مشتقات أوكسادايازول واستخدامها كمقويات لمستقبل جلوتامات أيضية انتحائية ٨٤٢

Oxadiazole derivatives and their use as metabotropic glutamate receptor potentiators - 842

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركبات لها الصيغة I:



حيث تكون R^1 و Q كما تم تحديدها في المواصفة، وأملاح مقبولة صيدلانياً منها، وطرق لتحضير تركيبات صيدلانية تحتوي على طرق لاستخدامها.

عدد عناصر الحماية (٥)

مشتقات أوكسادايازول واستخدامها كمقويات لمستقبل جلوتامات أيضية انتحائية ٨٤٢

Oxadiazole derivatives and their use as metabotropic glutamate receptor potentiators - 842

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات جديدة تعمل كمقويات لمستقبلات glutamate ، وطرق لتحضيرها وتركيبات صيدلانية تحتوي عليها وإستخدامها في العلاج.

تؤلف مستقبلات glutamate ذات انتحاء أيضي (mGluR) عائلة مستقبلات مقرنة ببروتين ربط GTP (G- بروتين) والتي تنشط بالـ glutamate ، ولها أدوار هامة في النشاط المشبكي synaptic activity في الجهاز العصبي المركزي central nervous system ، بما في ذلك قابلية التشكيل العصبي neural plasticity والنشوء العصبي neural development وضمور الأعصاب neurodegeneration .

تنشيط mGluRs في وحدات عصبية ثديية mammalian neurons سليمة يظهر واحدة أو أكثر من الاستجابات التالية: تنشيط إنزيم phospholipase C ؛ زيادات في التحلل المائي hydrolysis لـ phosphoinositide (PI) ، إطلاق calcium داخل الخلايا، تنشيط إنزيم phospholipase D تنشيط أو تثبيط إنزيم adenyl cyclase ، الزيادة أو النقص في تشكيل مونوفوسفات أدينوسين الحلقية cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ، تنشيط إنزيم guanylyl cyclase ؛ الزيادة في تشكيل cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ، تنشيط إنزيم phospholipase A_2؛ الزيادة في إطلاق acid release ؛ والزيادة أو النقص في نشاط القنوات الأيونية ion channels التي يتحكم فيها بالجهد الكهربي activity of voltage أو المركب الترابطي

Schoepp *et al.*, 1993, Trends Pharmacol. Sci., 14:13 ; Schoepp, 1994, Neurochem. Int., 24:439; Pin *et al.*, 1995, Neuropharmacology 34:1; Bordi & Ugolini, 1999, Prog. Neurobiol. 59:55

تم تحديد ٨ أنواع فرعية من mGluR، والتي يتم تقسيمها إلى ثلاث مجموعات بناءً على تشابه المتوالية الرئيسية؛ روابط binders تحول إشارات، والخواص الدوائية. تحتوي المجموعة I على mGluR1 و mGluR5، والتي تنشط إنزيم phospholipase C وتولد إشارة calcium بين خلوية intracellular calcium signal. المجموعة II (mGluR2 و mGluR3) والمجموعة III (mGluR4، mGluR6، mGluR7، و mGluR8) من mGlus تتوسط في تثبيط نشاط إنزيم adenylyl cyclase ومستويات AMP الحلقية. للمراجعة، أنظر :

(Pin *et al.*, 1999, Eur. J. Pharmacol., 375:277-294).

يتم تضمين نشاط مستقبلات عائلة mGluR في عدد من عمليات CNS التثبيطية، وتكون أهداف هامة لمكونات معالجة مجموعة مختلفة من الاضطرابات العصبية والنفسية neurological and psychiatric disorders . تنشيط mGluRs مطلوب لحث تقوية قرن آمون طويل الأجل والاكتئاب depression المخيخي طويل الأجل :

Bashir *et al.*, 1993, Nature, 363:347 ; Bortolotto *et al.*, 1994, Nature, 368:740 ; Aiba *et al.*, 1994, Cell, 79:365 ; Aiba *et al.*, 1994, Cell, 79:377.

دور تنشيط mGluR في مستقبلات الألم ومسكنات الألم تم أيضاً توضيحه :

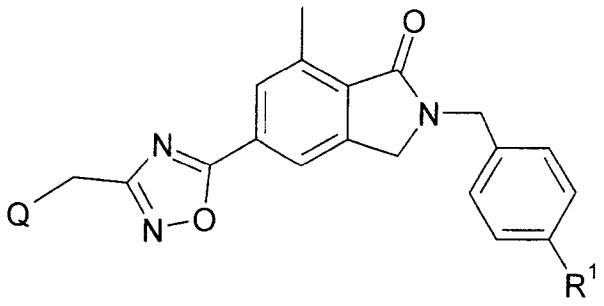
Meller *et al.*, 1993, Neuroreport, 4: 879; Bordi & Ugolini, 1999, Brain Res., 871:223 بالإضافة إلى ذلك، ثبت أن تنشيط mGluR يلعب دوراً تنظيمياً في مجموعة مختلفة من عمليات طبيعية أخرى بما في ذلك النقل المشبكي synaptic transmission ، النمو العصبوني neuronal development ، موت العصبونات apoptotic neuronal death طبقاً لدورة الخلية، قابلية التشكيل العصبي neural plasticity ، التعلم الحيزي ، ذاكرة الشم، التحكم المركزي في النشاط القلبي، الأرق ، الاستيقاظ waking ، التحكم في الحركة motor control والتحكم في الارتجاع في دهليز العين vestibulo-ocular reflex

Nakanishi, 1994, Neuron, 13:1031; Pin *et al.*, 1995, Neuropharmacology, *supra*; Knopfel *et al.*, 1995, J. Med. Chem., 38:1417.

التقدم أخيراً في إيضاح أدوار عصبية نفسية لـ mGluRs قد أثبت أن تلك المستقبلات كأهداف عقارية واعدة فعالة في علاج اضطرابات عصبية ونفسية neurological and psychiatric disorders حادة ومزمنة واضطرابات ألم مزمنة وحادة. بسبب الأهمية الفسيولوجية والمرضية الفسيولوجية لـ mGluRs، تكون هناك حاجة لعقاقير ومركبات جديدة والتي يمكن أن تعدل وظيفة mGluR.

الوصف العام للاختراع

تم تحديد فئة من المركبات التي تعدل وظيفة mGluR. في إحدى السمات يوفر الاختراع مركبات لها الصيغة I، أو ملح، hydrate ، ذوابة solvate، أيزومر ضوئي optical isomer مقبولة صيدلانياً، أو توليفات من ذلك:

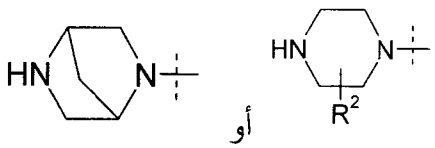


الصيغة I

حيث:

R^1 هي halo أو haloalkoxyl C_{1-3} ؛

Q هي :



أو

R^2 هي hydrogen أو alkyl C_{1-3} ؛ أو ملح أو hydrate أو ذوابة solvate أو أيزومر ضوئي optical isomer مقبول صيدلانيا منها أو توليفه من ذلك.

يوفر الاختراع أيضاً عملية لتحضير مركبات لها الصيغة I.

كما يوفر الاختراع أيضاً تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب طبقاً للصيغة I مع مادة حاملة carrier أو سواغ excipient مقبول صيدلانياً، وفي سمة أخرى، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج أو الوقاية من الاضطرابات العصبية والنفسية neurological and psychiatric disorders المصاحبة لخلل وظيفة glutamate في حيوان في حاجة لذلك. تشتمل الطريقة على خطوة إعطاء الحيوان كمية فعالة علاجياً من مركب له الصيغة I أو تركيبة صيدلانية تشتمل على تلك الكمية.

يوفر الاختراع أيضاً استخدام مركب طبقاً للصيغة I أو ملح أو ذوابة solvate مقبولة صيدلانياً من ذلك، في تصنيع دواء لعلاج الحالات المذكورة هنا.

علاوة على ذلك، فإن الاختراع يوفر مركباً له الصيغة I، أو ملح أو ذوابة solvate مقبولة صيدلانياً من ذلك، للاستخدام كعلاج.

تظهر المركبات الموصوفة هنا نشاطاً كمعدلات مستقبلات glutamate ذات انتحاء أيضي وبشكل أكثر تحديداً تظهر نشاطاً كمقويات مستقبل mGluR2. يتوقع أن تكون المركبات مفيدة في العلاج كأدوية صيدلانية، بشكل محدد، لعلاج الاضطرابات العصبية والنفسية neurological and psychiatric disorders المصاحبة لخلل وظيفة glutamate .

الوصف التفصيلي :

تعريفات:

ما لم يذكر خلاف ذلك داخل الوصف الكامل، فإن التسميات المستخدمة في هذا الوصف الكامل تتبع بشكل عام الأمثلة والقواعد الواردة في :

Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F and H, Pergamon Press, Oxford, 1979.

والتي يتم تضمينها هنا كمرجع بالنسبة لأسماء الصيغ البنائية الكيميائية النموذجية الخاصة بها وكذلك قواعد تسمية الصيغ البنائية الكيميائية. بشكل اختياري، يمكن توليد اسم المركب باستخدام برنامج التسمية الكيميائي:

ACD/ChemSketch, Version 5.09/September 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada.

التعبير "alkyl C_{1-3} " كما هو مستخدم هنا يعني شق هيدروكربون hydrocarbon radical بسلسلة مستقيمة أو متفرعة أو حلقي straight-, branched-chain or cyclic به من ١ إلى ٣ ذرات كربون، ويحتوي على methy ، ethyl ، propyl ، isopropyl ، و cyclopropyl .

التعبير "haloalkoxyl C_{1-3} " كما هو مستخدم هنا يعني شق ألكوكسي alkoxy radical بسلسلة مستقيمة أو متفرعة أو حلقي به من ١ إلى ٣ ذرات كربون وبه استبدال بـhalo واحد على الأقل ويحتوي على :

fluoromethoxyl, trifluoromethoxyl, fluoroethoxyl, trifluoropropyloxyl, fluoroisopropyloxy.

وما شابه ذلك.

التعبير "halo " كما هو مستخدم هنا يعني halogen ويحتوي على fluoro ، chloro ، bromo ، iodo ، في صور مشعة وغير مشعة.

الرمز Δ عند استخدامه هنا يعني التسخين أو تسليط الحرارة.

التعبير "ملح مقبول صيدلانياً يعني إما ملح إضافة حمض أو ملح إضافة addition salt قاعدي basic مهيأ للإعطاء للمرضى.

التعبير "ملح إضافة حمض مقبول صيدلانياً في أي ملح إضافة حمض غير سام عضوي non-toxic organic أو غير عضوي inorganic acidic لمركب ممثل بالصيغة I.

تحتوي الأحماض غير العضوية التوضيحية التي تكون أملاح مناسبة على حمض hydrochloric، hydrobromic ، sulfuric و phosphoric وأملاح معدنية حمضية acid metal salts مثل :

sodium monohydrogen orthophosphate و potassium hydrogen sulfate . تحتوي الأحماض العضوية التوضيحية التي تشكل أملاح مناسبة على أحماض أحادية وثنائية وثلاثية الكربوكسيل mono-, di- and tricarboxylic acids. الأمثلة التوضيحية لتلك الأحماض تتمثل في :

acetic, glycolic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, malic, tartaric, citric, ascorbic, maleic, hydroxymaleic, benzoic, hydroxybenzoic, phenylacetic, cinnamic, salicylic, 2-phenoxybenzoic, p-toluenesulfonic

و sulfonic acids أخرى مثل methanesulfonic acid and 2-hydroxyethanesulfonic acid.

عندما يتلائم ذلك كيميائياً، يمكن تشكيل أملاح حمضية أحادية أو ثنائية ويمكن أن تتواجد تلك الأملاح في صورة مذابة مميأة أو في صورة لا مائية إلى حد كبير. بشكل عام، تكون أملاح الإضافة الحمضية لتلك المركبات أكثر قابلية للذوبان في الماء وفي مذيبات عضوية آلفة للماء متنوعة وتظهر بشكل عام درجات انصهار أعلى مقارنة بصور القاعدة الحرة لها. يمكن استخدام أملاح أخرى غير مقبولة صيدلانياً مثل oxalates ، على سبيل المثال في عزل مركبات الصيغة I للاستخدام المعملي أو للتحويل التالي إلى ملح إضافة حمضي مقبول صيدلانياً.

التعبير "ملح إضافة addition salt قاعدي basic مقبول صيدلانياً" يعني أي ملح إضافة غير سام عضوي أو غير عضوي للمركبات الحمضية الممثلة بالصيغة I. الأمثلة التوضيحية للقواعد غير العضوية التي تشكل أملاح مناسبة تحتوي على :

lithium, sodium, potassium, calcium, magnesium or barium hydroxides. تحتوي الأمثلة

التوضيحية للقواعد العضوية التي تشكل أملاحاً مناسبة على امينات عضوية أليفاتية aromatic organic amines ، أليفاتية حلقية aliphatic أو عطرية aromatic مثل methylamine ، trimethyl amine ، picoline أو ammonia . يمكن أن يكون اختيار الملح المناسب هاماً بحيث لا يتم التحلل المائي لوظيفة ester إن وجدت في أي موضع في الجزيء .

التعبير "ذوابة solvate" يعني مركب له الصيغة I أو ملحه المقبولة صيدلانياً حيث يتم تضمين جزيئات مذيب molecules solvent مناسب في شبكة بلورية crystal lattice . ويكون المذيب المناسب متحمل فسيوفوجياً بالجرعة التي تعطى كذوابة solvate.

وتحتوي أمثلة المذيبات المناسبة على ethanol ، ماء وما شابه ذلك. عندما يكون الماء هو المذيب، يشار إلى الجزيء باسم hydrate .

التعبير "متجاسمات stereoisomers " في شكله العام بالنسبة لكل الأيزومرات isomers الخاصة بالجزيئات الفردية individual molecules التي تختلف فقط في الاتجاه بالنسبة لذراتها في الفراغ. وهي تحتوي على أيزومرات isomers متشابهة (متشاكلات enantiomers)، أيزومرات هندسية geometric (cis/trans) isomers وأيزومرات isomers مركبات ذات أكثر من مركز كيرالي chiral centre واحد وغير المتشابهة لبعضها البعض (مزدوجات تجاسم diastereomers).

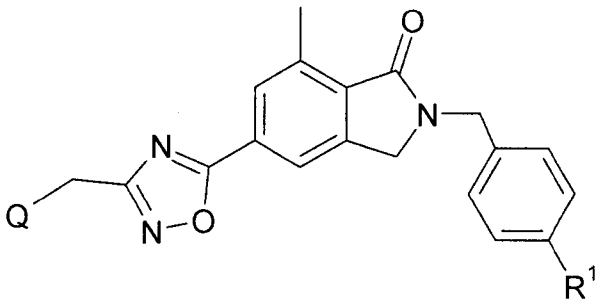
التعبير "علاج treat " أو "معالجة treating " يعني تخفيف الأعراض، إزالة أسباب الأعراض سواء مؤقتاً أو بشكل دائم أو تجنب أو إبطاء ظهور أعراض الاضطراب disorder أو الحالة المحددة condition.

التعبير "كمية فعالة علاجياً therapeutically effective amount " يعني كمية من المركب فعالة في علاج الاضطراب أو الحالة المحددة.

التعبير "مادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً" يعني مادة مساعدة adjuvant أو سواغ excipient أو مشتت dispersant أو مذيب غير سام non-toxic solvent أو أية مادة أخرى يتم خلطها مع المكون الفعال للسماح بتشكيل تركيبة صيدلانية، أي صورة جرعة يمكن إعطاؤها للمريض. أحد أمثلة تلك المادة الحاملة يتمثل في زيت مقبول صيدلانياً يستخدم للإعطاء عن غير طريق القناة الهضمية administration .

المركبات :

تتوافق المركبات المذكورة بوجه عام مع الصيغة I:

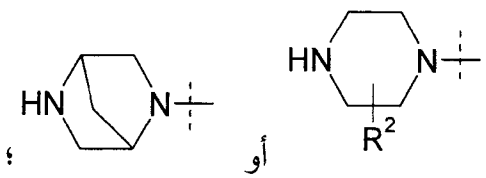


الصيغة I

حيث:

R^1 هي halo أو haloalkoxyl C_{1-3} ؛

Q هي :

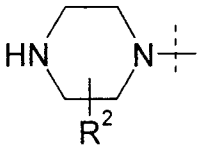


أو ؛

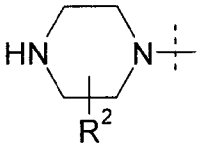
وR^2 هي hydrogen أو alkyl C_{1-3} ؛ أو ملح، hydrate ، ذوابة solvate، أيزومر ضوئي optical isomer مقبولة صيدلانياً، أو توليفة من ذلك.

وفي نموذج محدد R^1 هي chloro أو trifluoromethoxyl .

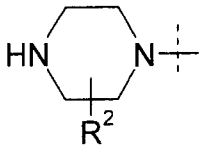
في نموذج آخر R^1 هي trifluoromethoxyl .



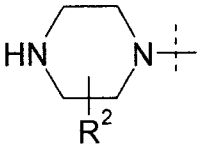
وكذلك في نموذج آخر Q هي.



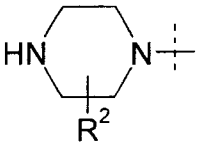
وأيضاً في نموذج آخر Q هي ، حيث R^2 هي H.



وفي نموذج آخر R^1 هي chloro أو trifluoromethoxyl وQ هي .



وفي نموذج آخر أيضاً R^1 هي trifluoromethoxyl وQ هي .



وكذلك في نموذج آخر، R^1 هي chloro أو trifluoromethoxyl وQ هي .

في نموذج آخر R^1 هي chloro أو trifluoromethoxyl و Q هي .

أي ملح أو hydrate أو ذوابة solvate أو أيزومر ضوئي optical isomer مقبولة صيدلانياً أو

توليفة من ذلك لكل من النماذج المذكورة من المستهدف تضمينها داخل مجال الاختراع.

يدرك ذوو الخبرة في هذا المجال أنه عندما تحتوي مركبات الاختراع على واحد أو أكثر من المراكز الكيرالية chiral centers ، فإن مركبات الاختراع يمكن أن تتواجد كما أنه يتم عزلها في صور متشاكلة enantiomeric أو مزدوجة التجاسم diastereomeric أو في صورة خليط راسيمي racemic mixture . راسيمات أو مخاليط من ذلك، لمركب الصيغة I. الصور النشطة ضوئياً لمركب الاختراع يمكن تحضيرها، على سبيل المثال، بالفصل الكروماتوجرافي الكيرالي للراسيمات بالتخليق من مواد بدء نشطة ضوئياً أو بتخليق غير متماثل بناءً على الإجراءات التي سيتم وصفها لاحقاً.

يدرك ذوو الخبرة في هذا المجال أن بعض المركبات طبقاً للاختراع الحالي يمكن أن تتواجد كأيزومرات هندسية geometrical isomers ، على سبيل المثال، أيزوومرات E و Z لـ alkenes. يحتوي الاختراع الحالي على أيزومر هندسي geometrical isomer لمركب الصيغة I. وسوف يفهم أيضاً أن الاختراع الحالي يتضمن مركبات صنوية tautomers لمركبات الصيغة I.

يدرك أيضاً ذوو الخبرة في هذا المجال أن بعض المركبات طبقاً للاختراع الحالي يمكن أن تتواجد في صورة مذابة، على سبيل المثال مميأة، إلى جانب الصور غير المذابة. وسوف يفهم أيضاً أن الاختراع الحالي يتضمن كل تلك الصور المذابة لمركبات الصيغة I.

يتضمن مجال الاختراع أيضاً أملاح مركبات الصيغة I. وبشكل عام، يتم الحصول على أملاح مقبولة صيدلانياً لمركبات الاختراع الحالي باستخدام إجراءات قياسية معروفة في هذا المجال، على سبيل المثال، بتفاعل مركب قاعدي basic compound ملائم، على سبيل المثال :

alkyl amine باستخدام حمض مناسب، على سبيل المثال، HCl أو acetic acid ، للحصول على anion مقبول فسيولوجياً. من الممكن أيضاً تحضير فلز قلوي alkali metal مناظر (مثل sodium ، potassium أو lithium) أو ملح فلز أقلاء أرضية alkaline earth metal alkaline earth metal (مثل calcium) بمعالجة مركب الاختراع الحالي الذي به بروتين حمضي مناسب، مثل carboxylic acid أو phenol مع ١ مكافئ من hydroxide أو alkoxide كفلز قلوي alkali metal أو فلز أقلاء أرضية alkaline earth metal (مثل ethoxide أو methoxide)، أو amine عضوي قاعدي مناسب (مثل choline أو meglumine) في وسط مائي، ويلي ذلك تقنيات التنقية التقليدية.

في أحد نماذج الاختراع الحالي، يمكن تحويل مركب الصيغة I إلى ملح أو ذوابة solvate مقبولة صيدلانياً من ذلك، وبشكل خاص، ملح إضافة حمضي مثل :

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

عملية التحضير :

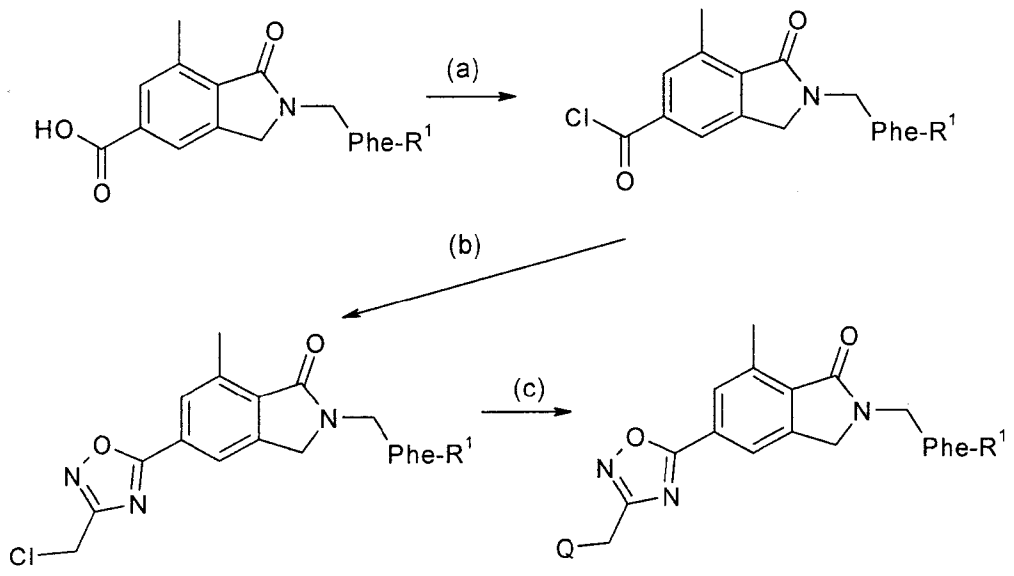
يمكن تحضير المركبات طبقاً للصيغة I بعمليات تخليق مختلفة كما هو موضح هنا. يمكن بالتالي أن يؤثر اختيار خواص هيكلية و/أو مجموعات استبدال خاصة في انتقاء عملية دون أخرى.

داخل تلك المحددات العامة، يمكن استخدام العمليات الموصوفة هنا لتحضير مجموعات فرعية نموذجية طبقاً للاختراع الحالي. ما لم يشار إلى عكس ذلك، فإن المتغيرات في المخططات الموصوفة والعمليات يكون لها نفس التعريفات كتلك المعطاة للصيغة I عالية.

سوف يدرك ذوو الخبرة في هذا المجال أن هناك تغييرات وإضافات والتي يتم فيها تهيئة واحدة أو أكثر من العمليات الموصوفة هنا سوف تسمح بتخليق مركبات أخرى طبقاً للصيغة I.

يتم أيضاً توضيح الاختراع عن طريق الأمثلة التالية، والتي تصف نماذج مختلفة للاختراع. يتم تقديم مخطط التخليق وإجراءات التخليق المتوفرة في الأمثلة ١، ٥ و١٢ لمجرد التوضيح ولا يقصد بها حصر مجال الاختراع. وسوف يتضح لذوي الخبرة في هذا المجال أن هناك مركبات أخرى موضحة يمكن تحضيرها بسهولة بإتباع عمليات مشابهة لتلك التي تم وصفها.

مخطط التخليق:



العوامل الكيميائية والظروف استخدمت إجراء نمطياً:

(أ) SOCl2, Δ (ب) 2-chloro-N-hydroxyacetamidine ، K_2CO_3، MeCN، ثم DMF, Δ (ج) QH, K_2CO_3, MeCN, Δ .

في الإجراء النمطي، تمت إذابة ١٠٠ مل مول من :

7-methyl-1-oxo-2-(substituted-benzyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-5-carboxylic acid في

كمية إضافية من thionyl chloride وتم التسخين إلى درجة الارتجاع لمدة ٣٠ دقيقة. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتم التركيز concentrated لتوفير :

7-methyl-1-oxo-2-(substituted-benzyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-5-carbonyl chloride

إلى محلول من :

7-methyl-1-oxo-2-(substituted-benzyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-5-carbonyl chloride (١٠٠ مل مول) في MeCN (٥٠ مل) تمت إضافة 2-chloro-N-hydroxyacetamidine (١١٠ مل مول) و K_2CO_3 (٢٠٠ مل مول). تم تقليب الخليط على مدار الليل، ثم تم تخفيفه باستخدام الماء والاستخلاص باستخدام EtOAc. تم غسل الطور العضوي organic phase بالمحلول الملحي، وتم تجفيفه (Na_2SO_4)، وتم الترشيح filtered والتركيز concentrated . تمت إذابة المادة المتبقية في DMF (٥٠ مل) وتم التسخين إلى درجة حرارة الارتجاع لمدة ٣.٥ ساعة. تم تخفيف المحلول البارد بالماء واستخلاصه باستخدام EtOAc. تم غسل الطور العضوي organic phase بالمحلول الملحي، وتجفيفه (Na_2SO_4)، وتشريحه وتركيزه. وفر كروماتوجراف العمود على silica (١٠ – ٣٥ ٪ hexanes / EtOAc) ٢ – به استبدال من :

2-substituted-benzyl-5-(3-chloromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-7-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one.

إلى محلول من ٢ – به استبدال من :

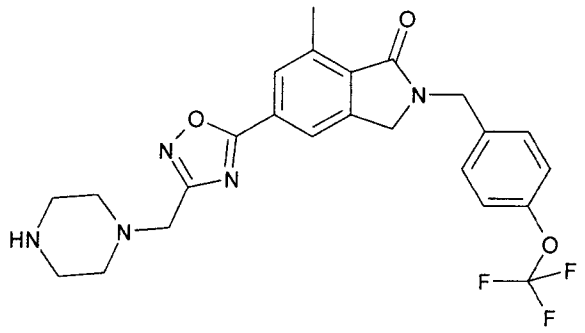
2-(substituted-benzyl)-5-(3-chloromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-7-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

(١٠٠ مل مول) في MeCN تمت إضافة K_2CO_3 (٢٠٠ – ٣٠٠ مل مول) وamine مناسب (QH، ١٥٠ – ٢٠٠ مل مول). تم تسخين الخليط لتوفير الأيزو إندول المطلوب الذي تمت تنقيته بكروماتوجراف العمود على silica (١ – ٥ ٪ ٢ مولار من NH_3 في $MeOH/CH_2CL_2$).

المثال ١ :

7-Methyl-5-(3-piperazin-1-ylmethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-(4-trifluo

romethoxybenzyl) -2,3-dihydroisoindol-1-one



إلى محلول من :

5-(3-chloromethyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-7-methyl-2-(4-trifluoromethoxybenzyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one

(٢٥.٣ جرام، ٤٣.٧ مل مول) في MeCN (٥٠ مل) تمت إضافة :

piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (٧٧.٢ جرام، ٩.١٤ مل مول) و K2CO3 (٥٧.٢ جرام، ٦.١٨ مل مول). تم تسخين الخليط إلى ٤٠ درجة مئوية لمدة ٢٤ ساعة ، ثم تم التبريد cool إلى درجة حرارة الغرفة وتم التخفيف بالماء. تم استخلاص الخليط باستخدام EtOAc وتم غسل الطور العضوي organic phase بالمحلول الملحي ، وتم تجفيفه (Na_2SO_4)، وتم الترشيح filtered والتركيز concentrated . تم سحق المادة المتبقية بالـ hexanes وتم ترشيحها.

كروماتوجراف العمود على silica (٤٠ - ٨٠٪ EtOAc / hexanes) ثم إتباع ذلك بالسحق باستخدام ١٪ MeOH/Et2O يوفر المركب الوسيط المحمي Boc (٧٨.٤ جرام) كمادة صلبة لا لون لها .

تمت إذابة المركب الوسيط المحمي Boc في CH_2Cl_2 (١٥ مل) و ١:١ TFA/CH2Cl2 (٤٠ مل) تمت إضافته. بعد ٤٥ دقيقة تم تركيز خليط التفاعل وتم جعله قاعديا باستخدام $NaHCO_3$ المائية إلى الرقم الهيدروجيني pH ٩ – ١٠ تم استخلاص المنتج باستخدام CH_2Cl_2 . تم غسل الطور العضوي organic phase باستخدام محلول ملحي ، وتم تجفيفه (Na_2SO_4)، وتم الترشيح filtered والتركيز concentrated . كروماتوجراف العمود على silica (١ – ٥٪ NH3٢ M في MeOH/CH2Cl2) أدى إلى توفير :

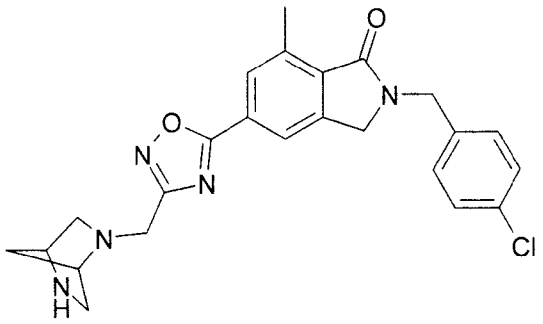
7-methyl-5-(5-piperazin-1-ylmethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2-(4-trifluoromethoxybenzyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one

(٧٩.٣ جرام) كرغوة لا لون لها .

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (br s, 4H)

المثال ٢:

2-(4-Chloro-benzyl)-5-[3-(2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-7-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one



إلى محلول من:

2-(4-chloro-benzyl)-5-(3-chloromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-7-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

(٤٠مجم، ١٠٣.٠ مل مول) في MeCN (٤ مل)تمت إضافته K_2CO_3 (٣٠٩.٠ مل مول) و (1s, 4s)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid tert-butyl ester (٣١مجم، ١٥٤.٠ مل مول). تم تسخين الخليط إلى ٦٠ درجة مئوية على مدار الليل. تم تبريد الخليط وتخفيفه بالماء، ثم تم استخلاصه باستخدام EtOAc. تم غسل الطور العضوي organic phase باستخدام محلول ملحي ، وتم تجفيفه (Na_2SO_4) وتم الترشيح filtered والتركيز concentrated . كروماتوجراف العمود على silica (١٪ M NH3٢ في MeOH/CH2Cl2) أدى إلى توفير :

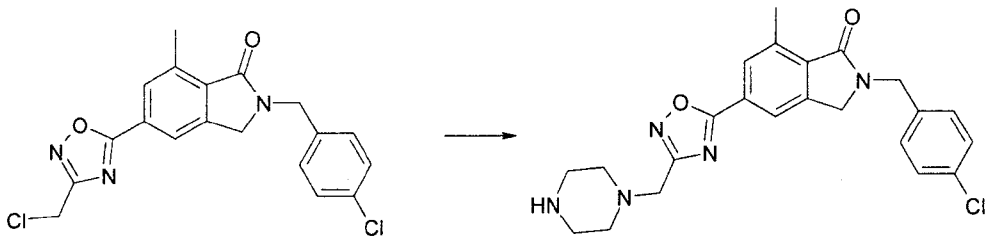
2-(4-chlorobenzyl)-5-[3-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-7-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

كمادة صلبة بنية اللون (٢٧ مجم).

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.63 (d, 1H), 1.88 (d, 1H), 1.66 (d, 1H).

المثال ٤ :

2-(4-Chloro-benzyl)-7-methyl-5-(3-piperazin-1-ylmethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one



إلى محلول من :

2-(4-chloro-benzyl)-5-(3-chloromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-7-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

(٤٠مجم، ١٠٣.٠ مل مول)في MeCN (٤ مل)تمت إضافته K_2CO_3 (٠.٣ مكافئ) و piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (٢٩مجم، ١٥٤.٠ مل مول).

تم تسخين الخليط إلى ٧٠ درجة مئوية لمدة أسبوع. تم تبريد الخليط وتخفيفه بالماء، ثم تم استخلاصه باستخدام EtOAc. تم غسل الطور العضوي organic phase باستخدام محلول ملحي ، وتم تجفيفه (Na_2SO_4)، وتم الترشيح filtered والتركيز concentrated كروماتوجراف العمود على silica(١٠ - ٥٠٪EtOAc / hexanes) يوفر المركب الوسيط المحمي Boc كزيت.

تمت إذابة المادة المتبقية في ١:١ TFA/CH2Cl2 لمدة ٣٠ دقيقة، ثم تم تركيز خليط التفاعل وتم جعله قاعديا باستخدام $NaHCO_3$ المائية إلى الرقم الهيدروجيني pH ٩ - ١٠تم استخلاص المنتج باستخدام CH2Cl2. تم غسل الطور العضوي organic phase باستخدام محلول ملحي ، وتم

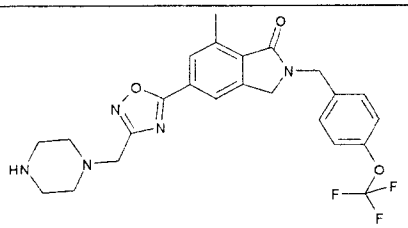
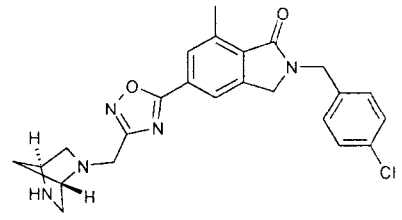
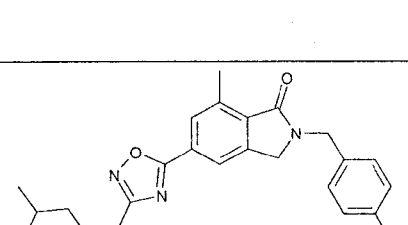
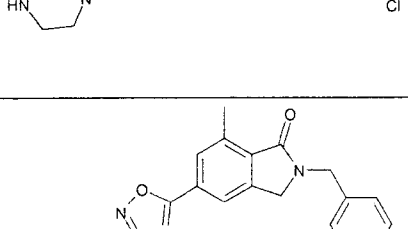
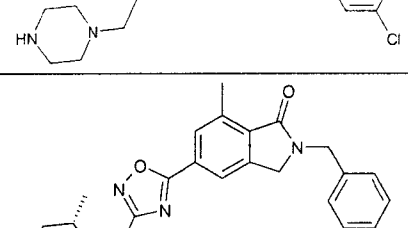
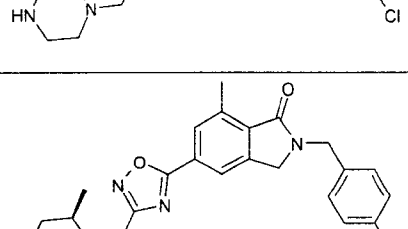
تجفيفه (Na_2SO_4)، وتم الترشيح filtered والتركيز concentrated . تمت إذابة الكمية المتبقية في EtOAc وتم استخلاصها باستخدام ١ مولار HCl. تم جعل الأطوار المائية قاعدية aqueous phases were basified باستخدام ٦ مولار NaOH وتم استخلاصها باستخدام CH2Cl2. تم تجفيف الطور العضوي organic phase (Na_2SO_4) ، وتم ترشيحه، وتركيزه لتوفير 2-(4-chlorobenzyl)-7-methyl-5-(3-piperazin-1-ylmethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one

كزيت لا لون له (٢٩ مجم).

. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (br s, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (br s, 4H)

المركبات الموضحة في الجدول التالي توضح الاختراع:

مثال رقم	الصيغة البنائية	اسم المركب	^1H NMR

δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (br s, 4H).	7-Methyl-5-(3-piperazin-1-ylmethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-(4-trifluo romethoxybenzyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one		١
δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.64 (d, 1H), 1.64-1.92 (m, 6H).	2-(4-Chloro-benzyl)-5-[3-(2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-7-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one		٢
δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.84-3.01 (m, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.25 (ddd, 1H), 1.89 (t, 1H), 1.26 (dd, 1H), 1.04 (d, 3H).	2-(4-Chloro-benzyl)-7-methyl-5-[3-(3-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-one		٣
δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (br s, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (br s, 4H).	2-(4-Chloro-benzyl)-7-methyl-5-(3-piperazin-1-ylmethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one		٤
δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 2.85-2.96 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.22 (d, 3H).	2-(4-Chloro-benzyl)-7-methyl-5-[3-(2-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-one		٥
δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 2.85-2.96 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.22 (d, 3H).	2-(4-Chloro-benzyl)-7-methyl-5-[3-(2-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-one		٦

تركيبات صيدلانية:

يتم بشكل عام صياغة المركبات الموصوفة هنا في تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة I أو ملح أو ذوابة solvate مقبولة صيدلانياً من ذلك، بالاشتراك مع مادة حاملة carrier أو سواغ

excipient مقبولة صيدلانياً. المواد الحاملة المقبولة صيدلانياً يمكن أن تكون إما صلبة solid أو سائلة liquid . تحتوي مستحضرات الصور الصلبة، وليس على مساحيق powders ، أقراص tablets ، حبيبات قابلة للتشتت dispersible granules ، كبسولات capsules ، برشام cachets ، وتحاميل suppositories .

يمكن أن تكون المادة الحاملة الصلبة solid carrier واحدة أو أكثر، والتي يمكن أن تعمل أيضاً كمواد مخففة diluents ، عوامل إكساب نكهة flavoring agents ، عوامل إذابة solubilizers ، عوامل مزلقة lubricants ، عوامل تعليق suspending agents ، روابط binders أو عوامل تفتيت disintegrating agents. يمكن أن تكون المادة الحاملة الصلبة solid carrier أيضاً مادة مغلفة encapsulating material .

في المساحيق powders ، تكون المادة الحاملة carrier عبارة عن مادة صلبة مفتتة بدقة finely divided solid ، والتي تكون في خليط مع مكون فعال بمركب مفتت بدقة. في الأقراص tablets يتم خلط المكون الفعال مع مادة حاملة carrier تتميز بخواص الربط الضرورية بنسب ملائمة وتدمج بالحجم والشكل المطلوب.

بالنسبة لتحضير تركيبات تحاميل suppositories ، يتم انصهار شمع منخفض الانصهار مثل خليط من جليسريدات حمض دهني fatty acid glycerides وزبدة كاكاو أولاً ويتم تشتيم المكون الفعال داخلها، على سبيل المثال، بالتقليب. يتم بعد ذلك صب الخليط المتجانس المنصهر في قوالب ذات أحجام محددة تقليدية ويسمح لها بالتبريد cool والتصلب solidify .

تحتوي مواد حاملة مناسبة، ولكن ليس على سبيل الحصر، على :

magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, lactose, sugar, pectin, dextrin و نشا،

صمغ الكثيراء tragacanth ، methyl cellulose ، sodium carboxymethyl cellulose ، شمع منخفض درجة الانصهار، زبدة كاكاو، وما شابه ذلك.

من المستهدف أيضاً ان يحتوي تعبير التركيبة على صيغة المكون الفعال داخل مادة مغلفة encapsulating material كمادة حاملة carrier مما يعطي كبسولة يحاط فيها المكون الفعال (مع أو بدون مواد حاملة أخرى) بمادة حاملة والتي تكون مرتبطة به. بالمثل، يتم تضمين البرشام cachets في ذلك.

يمكن عمل أقراص tablets ، مساحيق powders ، برشام cachets وكبسولات capsules في صور جرعات صلبة مناسبة للإعطاء عن طريق الفم.

تحتوي تركيبات الصور السائلة على محاليل solutions ، معلقات suspensions ، ومستحلبات emulsions . على سبيل المثال، يمكن أن يكون الماء المعقم أو محاليل propylene solutions glycol المائية للمكونات الفعالة عبارة عن مستحضرات مائية مناسبة للإعطاء عن غير طريقة القناة الهضمية administration . يمكن أيضاً صياغة التركيبات السائلة في محلول باستخدام محلول polyethylene glycol مائي.

يمكن تحضير محاليل مائية aqueous solutions للإعطاء عن طريق الفم بإذابة المكون الفعال في ماء وإضافة عوامل تلوين colorants ، إكساب نكهة flavoring ، مثبتات stabilizers ، عوامل ملء مناسبة حسب الرغبة. يمكن عمل معلقات suspensions مائية للاستخدام عن طريق الفم بتشتيت المكون الفعال المفتت بشكل دقيق في ماء مع مادة لزجة viscous material مثل مواد صمغية تخليقية طبيعية natural synthetic gums ، resins ، methyl cellulose ، sodium carboxymethyl cellulose ، وعوامل تعليق suspending agents أخرى معروفة في مجال الصيغ

الصيدلانية. التركيبات النموذجية المعدة للاستخدام عن طريق الفم يمكن أن تحتوي على واحد أو أكثر من عوامل تلوين colorants ، تحلية، إكساب نكهة flavoring و/أو مواد حافظة preservative . اعتماداً على طريقة الإعطاء، سوف تحتوي التركيبة الصيدلانية من حوالي ٠.٠٠٥٪ بالوزن (نسبة وزنية) إلى حوالي ٩٩٪ بالوزن وبشكل أكثر تحديداً، من حوالي ٠.١٪ بالوزن إلى حوالي ٥٠٪ بالوزن، من مركب الاختراع الحالي، حيث تكون كل النسب بالوزن اعتماداً على وزن التركيبة الكلي.

يمكن تحديد كمية فعالة علاجياً لتطبيق الاختراع الحالي عملياً بواسطة ذوي الخبرة في هذا المجال باستخدام معايير معروفة بما في ذلك عمر، ووزن وإستجابة المريض كل على حدة، ويترجم ذلك داخل سياق المرض الذي يتم علاجه أو المطلوب الوقاية منه.

الاستخدام الطبي:

تظهر المركبات التي تم وصفها هنا فعالية كمعدلات لمستقبلات glutamate ذات انتحاء أيضي وبشكل أكثر تحديداً تظهر فعالية كمقويات لمستقبل mGluR2. ومن المستهدف أن تكون المركبات مفيدة في العلاج كأدوية صيدلانية، وبشكل محدد، لعلاج اضطرابات عصبية ونفسية neurological and psychiatric disorders مصاحبة للخلل في وظيفة glutamate في الحيوان وبشكل محدد في الإنسان.

وبشكل أكثر تحديداً، تحتوي الاضطرابات العصبية والنفسية neurological and psychiatric disorders ، ولكن ليس على سبيل الحصر، على اضطرابات مثل القصور المخي cerebral deficit بعد جراحة تحويل قلبية subsequent to cardiac bypass surgery وبعد التطعيم grafting السكتة stroke ، فقر الدم المخي cerebral ischemia ، جرح الحبل الشوكي spinal cord trauma ،

جرح الرأس head trauma ، نقص الأكسجين قبل الولادة perinatal hypoxia ، السكتة القلبية cardiac arrest ، تلف الوحدات العصبية بسبب تدني سكر الدم hypoglycemic neuronal damage ، العته dementia (بما في ذلك العته المستحث بمرض الإيدز AIDS-induced dementia)، مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، رقص هنتنجتون Huntington's Chorea، التصلب solidify الضموري الجانبي amyotrophic lateral sclerosis ، تلف مقلة العين ocular damage ، اعتلال الشبكية retinopathy ، اضطرابات المعرفة cognitive disorders ، مرض باركنسون مجهول السبب والمستحث بالعقاقير idiopathic and drug-induced Parkinson's disease، التشنجات convulsions العضلية muscular spasms والاضطرابات المصاحبة للتشنج العضلي disorders associated with muscular spasticity بما في ذلك الرعاش tremors ، الصرع epilepsy ، التشنجات convulsions ، القصور المخي cerebral deficit بعد حالات الصرع epilepsy الطويلة، الصداع النصفي migraine (بما في ذلك صداع الرأس النصفي migraine headache)، سلس البول urinary incontinence ، إطاقة المواد substance tolerance التوقف عن استخدام المواد المخدرة (بما في ذلك مواد مثل أشباه الأفيون opiates ، nicotine، منتجات التبغ، alcohol ، مركبات benzodiazepines ، cocaine ، العقاقير المسكنة sedatives ، العقاقير المنومة hypnotics وغير ذلك)، الزهان psychosis ، الفصام schizophrenia ، القلق anxiety (بما في ذلك اضطراب القلق العام generalized anxiety disorder ، اضطراب الذعر panic disorder ، الرهبة الاجتماعية social phobia ، اضطراب الوسواس القهري obsessive compulsive disorder ، واضطراب الإجهاد بعد الجروح الرضحية (PTSD))، اضطرابات المزاج mood disorders (بما في ذلك الاكتئاب depression ، الهوس mania ، الاضطرابات مزدوجة القطبية bipolar disorders)، اضطرابات النظم اليومي circadian rhythm disorders (بما في ذلك

اضطرابات الرحلات الجوية الطويلة jet lag ونوبات العمل shift work)، ألم العصب ثلاثي التوائم trigeminal neuralgia ، فقد السمع hearing loss ، الطنين tinnitus ، التحلل البقعي بالعين macular degeneration of the eye ، القيء emesis ، أديما المخ brain edema ، الألم pain (بما في ذلك حالات الألم الحادة والمزمنة ، الألم الشديد severe pain ، الألم الذي يصعب تسكينه intractable pain ، ألم الإعتلال العصبي neuropathic pain ، الألم الالتهابي inflammatory pain ، وألم ما بعد الجروح الرضحية post-traumatic pain)، عسر الحركة المتأخر tardive dyskinesia ، اضطرابات النوم sleep disorders (بما في ذلك narcolepsy)، اضطراب نقص الانتباه attention deficit/ النشاط المفرط hyperactivity disorder، واضطراب السلوك conduct disorder .

يوفر الاختراع بالتالي استخدام أي من المركبات طبقاً للصيغة I أو ملح أو ذوابة solvate من ذلك مقبولة صيدلانياً، في تصنيع دواء لعلاج أي من الحالات الموصوفة عاليه.

بشكل إضافي، يوفر الاختراع طريقة لعلاج خاضع يعاني من أي من الحالات المذكورة عاليه، حيث يتم إعطاء كمية فعالة من مركب طبقاً للصيغة I أو ملح أو ذوابة solvate من ذلك مقبولة صيدلانياً، لمريض في حاجة لذلك العلاج. ويوفر الاختراع أيضاً مركباً له الصيغة I أو ملح أو ذوابة solvate منه مقبولة صيدلانياً كما تم تحديد ذلك عاليه للاستخدام في العلاج.

في سياق الاختراع الحالي يحتوي التعبير "علاج therapy " على "الوقاية prophylaxis " ما لم يشار إلى عكس ذلك. التعبيران "علاج" و"علاجي" يفسران طبقاً لذلك. التعبير "علاج" داخل سياق الاختراع الحالي يتضمن أيضاً إعطاء كمية فعالة من مركب الاختراع الحالي، لتخفيف إما حالة مرضية موجودة مسبقاً حادة أو مزمنة، أو تخفيف حالة نكسة. يتضمن التعريف أيضاً العلاج

الوقائي للوقاية من حالات النكسة والعلاج المستمر للاضطرابات المزمنة chronic disorders.

في الاستخدام للعلاج في الحيوانات ذات الدم الحار مثل الإنسان، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي في صورة تركيبة صيدلانية تقليدية بأي طريقة إعطاء بما في ذلك عن طريق الفم، عبر العضل intramuscularly ، تحت الجلد subcutaneously ، موضعياً topically ، في الأنف intranasally ، في الغشاء البريتوني intraperitoneally ، في الصدر intrathoracically ، في الوريد intravenously ، فوق الأم الجافية epidurally ، في الغمد intrathecally ، في البطين المخي intracerebroventricularly وبالحقن injection في المفاصل joints. في نماذج مفضلة طبقاً للاختراع، يكون الإعطاء عن طريق الفم oral ، في الوريد intravenous ، أو في العضل intramuscular.

سوف تعتمد الجرعة على طريقة الإعطاء، خطورة المرض، عمر ووزن المريض وعوامل أخرى يأخذها الطبيب المعالج في الاعتبار والذي يقوم بتحديد طرقة الإعطاء ومستوى الجرعة لكل مريض على حدة.

كما تم ذكر ذلك عاليه، يمكن توفير أو نقل المركبات التي تم وصفها هنا في صورة مناسبة للاستخدام عن طريق الفم، على سبيل المثال، في صورة قرص، قرص استحلاب lozenge ، كبسولة صلبة أو لينة hard and soft capsule ، محلول مائي aqueous solution ، محلول زيتي oily solution ، مستحلب emulsion ، ومعلق suspension. بشكل بديل، يمكن صياغة المركبات لإعطاء موضعي، على سبيل المثال، في صورة كريم، مرهم، gel ، رذاذ ، أو محلول مائي، محلول زيتي، مستحلب، أو معلق. يمكن أيضاً توفير المركبات الموصوفة هنا في صورة مناسبة للإعطاء في الأنف intranasally ، على سبيل المثال، كرذاذ أنفي nasal spray ، نقط للأنف

nasal drops ، أو مسحوق جاف dry powder. يمكن إعطاء المركبات في المهبل vagina أو المستقيم rectum في صورة تحاميل suppositories . يمكن أيضاً إعطاء المركبات التي تم وصفها هنا عن غير طريق لا معوي parentally ، على سبيل المثال، بالحقن injection أو التسريب في الوريد، في الوعاء، تحت الجلد subcutaneously ، أو في العضل يمكن إعطاء المركبات بالاستنشاق (على سبيل المثال كمسحوق مفتت بشكل دقيق finely divided powder). يمكن أيضاً إعطاء المركبات عبر الأدمة أو تحت اللسان sublingually.

بالإضافة إلى استخدامها في العلاج الطبي، فإن مركبات الصيغة I أو أملاحها، تكون مفيدة كأدوات صيدلانية في تطوير نظم الاختبار في المعمل وفي الكائن الحي وجعلها مثالية لتقييم تأثيرات المثبطات الخاصة بالنشاط المتعلق بـ mGluR في حيوانات معامل كجزء من البحث عن عوامل علاجية جديدة. وتحتوي بعض الحيوانات على سبيل المثال، على القطط، الكلاب، الأرانب، القرود، الجرذان والفئران.

الطرق العامة:

مواد البدء تكون متاحة تجارياً أو تم وصفها سابقاً فيما تم نشره بهذا الصدد.

تم تسجيل أطياف ^{1}H و^{13}C NMR سواء على مقياس أطياف Bruker DPX400 or Varian +400 تعمل عند ٣٠٠، ٤٠٠ و٤٠٠ ميجا هرتز لـ ^{1}H NMR على التوالي، باستخدام TMS أو إشارة المذيب المتبقية كمرجع، في chloro فورم معالج بالديوتيريوم كمذيب ما لم يذكر عكس ذلك. كل الإزاحات الكيميائية المسجلة تكون بـ ppm على نطاق دلتا، والانقسام الدقيق للإشارات كما هو موضح في السجلات (s: فردي، brs: فردي واسع؛ d: زوجي، t: ثلاثي، q: رباعي، m : متعدد).

الفصل الكروماتوجرافي التحليلي المباشر في سائل يليه كشف الأطياف الكتلية، تم تسجيله على

Waters LCMS يتكون من مقياس أطياف كتلة Alliance 2795 (LC) وZQ فردي رباعي الأقطاب. تم تجهيز مقياس الطيف الكتلي بمصدر أيونات بالرش الإلكتروني electrospray ion يعمل في وضع أيون موجب و/أو سالب. وكان جهد الرش الأيوني ion spray ± ٣ فولت وتم مسح مقياس الطيف الكتلي من m/z 100-700 عند زمن مسح يبلغ ٠.٨ ثانية. وإلى العمود :

X-Terra MS, Waters, C8، ٢.١ × ٥٠ مم، ٣.٥ مم، تم تسليط تدرج خطي ٥٪ إلى ١٠٠٪ acetonitrile في ammonium acetate ١٠ ملي مولار (مائية)، أو ٠.١٪ TFA (مائية).

تم إجراء كروماتوجراف طور عكسي تحضيري على HPLC ذاتي التحضير Gilson عن طريق كاشف نسق diode باستخدام عمود X Terra MS C8؛ ١٩ × ٣٠٠ مم، ٧ مم.

أجريت التنقية باستخدام Chromatotron على ألواح زجاج مطلية بـ silica gel / جبس دوّار gypsum rotating (Merck, 60 PF-254، مع calcium sulphate)، بطبقة طلاء ١، ٢ أو ٤ مم باستخدام :

TC Research 7924T Chromatotron. تم أيضاً إجراء تنقية المنتجات باستخدام :

Chem Elut Extraction Columns (Varian, cat #1219-8002), Mega BE-SI (Bond Elut Silica، SPE Columns (Varian, cat # 12256018; 12256026; 12256034)

أو بكروماتوجراف وميض في أعمدة زجاجية مملوءة بالسيليكا silica-filled glass columns.

تم إجراء تسخين بالميكروويف في فرن ميكروويف من نوع Smith Synthesizer Single-mode يعطي إشعاع مستمر عند تردد ٢٤٥٠ ميجاهرتز Personal Chemistry AB, Uppsala, Sweden

يمكن تحليل الخواص الدوائية لمركبات الاختراع باستخدام اختيارات قياسية للنشاط الوظيفي. تعرف أمثلة اختبارات مستقبل glutamate جيداً في هذا المجال كما تم وصفه، على سبيل المثال، في :

Aramori *et al.*, 1992, Neuron, 8:757; Tanabe *et al.*, 1992, Neuron, 8:169; Miller *et al.*, 1995, J. Neuroscience, 15:6103; Balazs, *et al.*, 1997, J. Neurochemistry, 1997,69:151

٥ الطرق الموصوفة في النشرات السابقة يتم تضمينها كمرجع. بشكل ملائم، يمكن دراسة مركبات الاختراع بواسطة اختبار يتم فيه قياس حركة calcium داخل الخلايا، $[Ca^{2+}]_i$ في خلايا تعبر عن mGluR2.

تم تقييم نشاط hERG باستخدام الطريقة الموصوفة بواسطة :

.Bridgland-Taylor, M.H., et al, J. Pharm. Tox. Methods 54 (2006) 189-199

١٠ تم تحديد قابلية الذوبان في محلول فوسفات منظم phosphate buffer عند رقم هيدروجيني pH ٧.٤ للتوازن لمدة ٢٤ ساعة عند ٢٥° م وتم استخدام UPLC-UV و LC-MS MS لتحديد الكمية.

تم استخدام اختبار ربط $[^{35}S]$-GTP γS للاختبار الوظيفي لنشاط مستقبل mGluR2. النشاط المعزز بشكل حيزي مغاير للمركبات عند مستقبل mGluR2 بشري تم قياسه باستخدام اختبار ربط $[^{35}S]$-GTP γS مع أغشية محضرة من خلايا CHO والتي تعبر بشكل ثابت عن mGluR2 بشري. يبين ١٥ الاختبار على مبدأ أن العوامل المساعدة تربط مستقبلات إقران بروتين G- لحث تبادل GDP-GTP عند البروتين G-. حيث أن $[^{35}S]$-GTP γS هو نظير GTP غير قابل للتحلل، فإنه يمكن استخدامه لتوفير مؤشر لتبادل GDP-GTPK، وبالتالي تنشيط المستقبل. وبالتالي، فإن اختبار ربط GTPγS يوفر مقياس كمي لتنشيط المستقبل.

تم تحضير الأغشية من خلايا CHO منقولة إليها العدوى بشكل ثابت بواسطة mGluR2. تمت حضانة أغشية (٣٠ ميكروجرام بروتين) باستخدام مركب اختبار (٣ نانومولار إلى ٣٠٠ ميكرومولار) لمدة ١٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة قبل إضافة glutamate ١ ميكرومولار، وحضانتها لمدة ٣٠ دقيقة عند ٣٠° م في محلول اختبار منظم ٥٠٠ ميكرولتر (٢٠ ملي مولار HEPES، ١٠٠ ملي مولار NaCl، ١٠ ملي مولار $MgCl_2$)، تحتوي على ٣٠ ميكرومولار GDP و ٠.١ نانومولار $[^{35}S]$-GTP γS (١٢٥٠ كوري/ ملي مول). تم إجراء التفاعلات في ٣ نسخ في أطباق ٩٦ عين من polypropylene. تم إنهاء التفاعلات بالترشيح الخوائي vacuum filtration باستخدام وسيلة حصد ٩٦ عين من نوع Packard و Unifilter-96، أطباق دقيقة للترشيح filter GF/B microplates. تم غسل أطباق الترشيح filter plates ٤ × ١.٥ مل باستخدام محلول غسيل منظم مبرد بالثلج (١٠ ملي مولار محلول sodium phosphate منظم، عند رقم هيدروجيني pH ٧.٤). تم تجفيف أطباق الترشيح filtered وإضافة ٣٥ ميكرولتر من مائع وميضي scintillation fluid (Microscint 20) إلى كل عين.

كمية ربط النشاط الإشعاعي تم تحديدها بعد الأطباق على Packard TopCount. تم تحليل البيانات باستخدام Graph Pad Prism، وتم حساب قيم EC_{50} و E_{max} (بالنسبة لتأثير glutamate الأقصى) باستخدام التقهقر غير الخطي.

كما هو مبين في الجدول التالي، بشكل عام، يكون للمركبات الموصوفة هنا ذوبانية مفضلة، قدرة منخفضة على تنشيط قناة أيونات hERG ion channel وكانت عالية الفعالية في الاختبارات التي تم وصفها هنا لنشاط معدل mGluR2، ولها قيم EC_{50} كالموضحة.

مثال رقم	GTPgS EC50 ميكرومولار	الذوبانية في الماء ميكرومولار	hERG

			ميكرومولار
١	٠.٢٣١	٤٤.٩	١١
٢	٠.٢٠٦	٣٣٦.٥	٣٣
٣	٠.١٥٤	٣٩٦.١	١٢
٤	٠.٣٧٨	٥٠٠<	٢٥
٥	٠.٣٥٢	٣٨٣.٩	١٢.٦
٦	٠.٣١٧	٥٠٠<	١٨.٧

عناصر الحماية

١ ١- تركيب صيدلي عبارة عن:

٢ 7-methyl-5-(3-piperazin-1-ylmethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-(4-trifluo

٣ romethoxybenzyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one

٤ أو ملح منه ، أو hydrate ، أو ذوابة solvate مقبولة صيدلانياً ، أو توليفات من ذلك.

١ ٢ - تركيب صيدلي يشتمل على مركب أو ملح منه مقبول صيدلانياً طبقاً لعنصر الحماية

٢ (١) ومادة حاملة carrier أو excipient مقبول صيدلانياً من ذلك.

١ ٣ - استخدام المركب طبقاً لعنصر الحماية (١) كدواء medicament .

١ ٤ - استخدام المركب طبقاً لعنصر الحماية (١) أو ملح منه، أو hydrate ، أو ذوابة

٢ solvate مقبولة صيدلانياً ، أو توليفات من ذلك في تصنيع دواء لعلاج اضطرابات عصبية

٣ ونفسية neurological and psychiatric disorders مصاحبة لخلل في وظيفة glutamate .

١ ٥ - الاستخدام طبقاً لعنصر الحماية (٤)، حيث تختار الاضطرابات العصبية والنفسية

٢ neurological and psychiatric disorders من القصور المخي cerebral deficit بعد

٣ جراحة تحويل قلبية subsequent to cardiac bypass surgery وبعد التطعيم grafting ،

٤ السكتة stroke ، فقر الدم المخي cerebral ischemia ، جرح الحبل الشوكي spinal cord

٥ trauma ، جرح الرأس head trauma ، نقص الأكسجين قبل الولادة perinatal hypoxia

السكتة القلبية cardiac arrest ، تلف الوحدات العصبية بسبب تدني سكر الدم hypoglycemic neuronal damage ، العته dementia (بما في ذلك العته المستحث بمرض الإيدز AIDS-induced dementia)، مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، رقص هنتنجتون Huntington's Chorea ، التصلب الضموري الجانبي amyotrophic lateral sclerosis ، تلف مقلة العين ocular damage ، اعتلال الشبكية retinopathy ، اضطرابات المعرفة cognitive disorders ، مرض باركنسون مجهول السبب والمستحث بالعقاقير idiopathic and drug-induced Parkinson's disease، التشنجات العضلية والاضطرابات المصاحبة للتشنج العضلي disorders associated with muscular spasms بما في ذلك الرعاش tremors ، الصرع epilepsy التشنجات العضلية muscular spasticity ، القصور المخي cerebral deficit بعد حالات الصرع epilepsy الطويلة، convulsions ، صداع النصفي migraine ، صداع الرأس النصفي migraine headache ، سلس البول urinary incontinence ، إطاقة المواد substance tolerance ، التوقف عن استخدام المواد المخدرة substance withdrawal، الزهان psychosis، الفصام schizophrenia، اضطراب القلق العام generalized anxiety disorder واضطراب الذعر panic disorder، الرهبة الاجتماعية social phobia ، اضطراب الوسواس القهري obsessive compulsive disorder ، واضطراب الإجهاد بعد الجروح الرضحية post-traumatic stress disorder (PTSD)، اضطرابات المزاج mood disorders ، الاكتئاب depression ، الهوس mania، الاضطرابات مزدوجة القطبية bipolar disorders، اضطرابات النظم اليومي circadian rhythm disorders ، اضطرابات الرحلات الجوية الطويلة jet lag ، نوبات العمل shift work ، ألم العصب ثلاثي التوائم trigeminal neuralgia ، فقد السمع hearing loss ،

الطنين tinnitus، التحلل البقعي بالعين macular degeneration of the eye، القيء emesis، أديما المخ brain edema ، الألم الحاد acute pain ، الألم المزمن chronic pain، الألم الشديد severe pain ، الألم الذي يصعب تسكينه intractable pain، ألم الإعتلال العصبي neuropathic pain ، الألم الالتهابي inflammatory pain ، وألم ما بعد الجروح post-traumatic pain ، عسر الحركة المتأخر tardive dyskinesia ، اضطرابات النوم sleep disorders ، اضطرابات النوم المزمن narcolepsy ، اضطراب نقص الانتباه attention deficit / النشاط المفرط hyperactivity disorder، واضطراب السلوك conduct disorder .