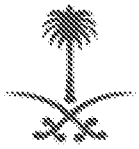


المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

براءة اختراع

إن الرئيس التنفيذي للهيئة السعودية للملكية الفكرية و بموجب أحكام نظام براءات الإختراع و التصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة و الأصناف النباتية و النماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/27 وتاريخ 1425/05/29هـ و المعدل بقرار مجلس الوزراء رقم 536 و تاريخ 1439/10/19هـ ، و لائحته التنفيذية.
يقرر منح :

بويهرينجر انجيلهيم انترناشيونال جي إم بي إتش
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

هيدرا بيوساينسيز، ال ال سي
HYDRA BIOSCIENCES, LLC

براءة اختراع رقم : SA 12553

بتاريخ : 1444/08/06 هـ
الموافق : 2023/02/26 م

عن الإختراع المسمى :

مشتقات زانثين بها استبدال جديدة

Novel Substituted Xanthine Derivatives

وفق ما هو موضح في وصف الاختراع المرفق، ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق النظامية في المملكة العربية السعودية خلال فترة سريان الحماية.

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

[19] **الهيئة السعودية للملكية الفكرية**
[11] **رقم البراءة:** SA 12553 B1

[12] **براءة اختراع**

[45] **تاريخ المنح:** 1444/08/06 هـ
الموافق: 2023/02/26 م

[21] رقم الطلب: 519410851
[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1441/04/21 هـ
الموافق: 2019/12/18 م
[30] بيانات الأسبقية:
17180721.7 EP 2017/07/11 م
[72] اسم المخترع: كاي جيرلاتش ، كريستيان إيكمير ، اتشيم ساور ، ستيفان جست ، بيرتراند ال. تشينارد
[73] مالك البراءة: 1)بويهرينجر انجيلهيم انترناشيونال جي إم بي إتش ، 2)هيدرا بيوساينسيز، ال ال سي
عنوانه: 1)بينجر ستريت 173 55216 انجيل هيم أم رهين ، المانيا، 2)405 كونكورد افينيو، بيلمونت ، امريكا
جنسيته: 1)المانية ، 2)امريكية
[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/EP2018/068366
تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2018/07/06 م
[87] رقم النشر الدولي: WO/2019/011802
تاريخ النشر الدولي: 2019/01/17 م
[51] التصنيف الدولي(IPC⁸):
A61K 031/522, A61K 031/519
C07D 487/004
[56] المراجع:
WO 2014143799

الفاحص: خالد بن احمد بن حسين الحازمي

[54] اسم الاختراع: مشتقات زانثين بها استبدال جديدة

Novel Substituted Xanthine Derivatives

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات من زانثين xanthine derivatives بها استبدال، تركيبات صيدلانية تحتوي عليها واستخدامها في العلاج therapy ، تحديدًا في معالجة حالات لها ارتباط مع TRPC5 يحتوي على قنوات أيون ion channels.

عدد عناصر الحماية (17)

مشتقات زانثين بها استبدال جديدة

Novel Substituted Xanthine Derivatives

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات من زانثين xanthine derivatives بها استبدال، تركيبات صيدلانية تحتوي عليها واستخدامها في العلاج، تحديدًا في معالجة حالات لها ارتباط مع قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 TRANSIENT RECEPTOR (TRPC5) POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 يحتوي على قنوات أيون ion channels.

توجد مجموعة متنوعة من بروتينات القنوات الأيونية ion channel التي تتدخل في تدفق أيون عبر الأغشية الخلوية cellular membranes. يعد التعبير الوراثي proper expression والوظائف المناسبة لبروتينات قنوات الأيونات ion channel proteins أمرًا ضروريًا للحفاظ على وظيفة الخلية، والتواصل داخل الخلايا. يعد العديد من الأمراض ناجمًا عن سوء تنظيم الغشاء المحتمل أو معالجة الكالسيوم calcium handling بشكل غير طبيعي. بالنظر إلى الأهمية المركزية للقنوات الأيونية ion channels في تعديل إمكانات الغشاء وتدفق الأيونات في الخلايا، فإن تحديد العوامل التي يمكن أن تعزز أو تمنع قنوات أيون ion channels معينة له أهمية كبيرة كأدوات بحث وكعوامل علاجية ممكنة.

تساعد قنوات الكاتيونات Cation channels مثل العائلة الفرعية من قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) transient receptor potential cation channel subfamily C, member 5 على تعديل تدفق أيونات الكالسيوم calcium ions والصوديوم sodium ions عبر الأغشية الخلوية cellular membranes. يؤدي تدفق الصوديوم Sodium والكالسيوم calcium يؤدي إلى إزالة استقطاب الخلية. ومن المحتمل أن يؤدي ذلك إلى وصول قنوات الأيونات ion channels محكومة الجُهد الكهربي ببوابات إلى القيمة الحدية اللازمة

للتنشيط. نتيجةً لذلك، يمكن أن يؤدي تنشيط قنوات الكاتيون cation channels غير الانتقائية إلى زيادة الإثارة الكهربائية وزيادة تواتر الأحداث التي تعتمد على الجهد. تشمل الأحداث التي تعتمد على الجهد، على سبيل المثال لا الحصر، إمكانات التأثير العصبي neuronal action potentials، وإمكانات التأثير القلبي cardiac action potentials ، وتقلص العضلات الملساء smooth muscle contraction ، وتقلص العضلات القلبية cardiac muscle contraction ، وتقلص العضلات الهيكلية skeletal muscle contraction .

كما يؤدي تدفق الكالسيوم الناجم عن تنشيط قنوات الكاتيون cation channels غير الانتقائية مثل قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 إلى تغيير تركيز الكالسيوم الحر داخل الخلايا. يُعرف الكالسيوم بأنه جزيء مرسال ثانٍ واسع الانتشار داخل الخلية ويكون لتغيير مستويات الكالسيوم داخل الخلايا آثار عميقة على نقل الإشارات والتعبير الجيني. وبالتالي، قد يؤدي تنشيط قنوات الكاتيون cation channels غير الانتقائية مثل TRPC5 إلى تغييرات في التعبير الجيني والنمط الظاهري الخلوي. تتضمن أحداث التعبير الجيني، على سبيل المثال لا الحصر، إنتاج مستقبلات سطح الخلية المشفرة لـ mRNAs وقنوات الأيونات ion channels وإنزيمات الكيناز .kinases قد تؤدي تغييرات التعبير الجيني هذه إلى فرط استثارة هذه الخلية.

تعد قنوات أيون ion channels قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 متجانسة الوحدات عبارة عن قنوات منفذة لـ Ca^{2+}، بوابية للتحول العارض يتم التعبير عنها بشكل سائد في الخلايا العصبية. تشكل TRPC5 بنيات متعددة الوحدات المتجانسة مثل وحدات رباعية (أي، متعدد الوحدات المتجانس قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5) وبنيات متعددة الوحدات غير المتجانسة مثل رباعي الوحدات (أي، متعددة الوحدات غير المتجانس TRPC5-TRPC1). ما لم تتم الإشارة إلى ما هو خلاف ذلك صراحة، عندما يتم استخدام المصطلح TRPC5

في هذا الطلب، على سبيل المثال، عند تحديد عامل تعديل TRPC5 مثل عامل مضاد لـ TRPC5، يتم استخدام المصطلح TRPC5 بشكل عام بحيث يتضمن أي من أو كلا متعدد وحدات متجانس أو متعدد وحدات غير متجانس من قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 (مثل متعدد وحدات غير متجانس TRPC5-TPRC1 أو TRPC5-TRPC4). تتضمن أمثلة TRPC5 في وثائق الدراسات ما يلي: Nature 2008 Jan. 3; 451 (7174):69-72; Mol Pharmacol. 2008 Jan.; 73 (1):42-9; J Biol Chem. 2007 Nov. 16; 282 (46):33868-78; Biochem Biophys Res Commun. 2008 Jan. 11; 365 (2):239-45; J Biol Chem. 2006 Nov. 3; 281 (44):33487-96; Eur J Pharmacol. 2005 Mar. 14; 510 (3):217- 22; J Biol Chem. 2006 Feb. 24; 281 (8):4977-82; Biochem Soc Trans. 2007 February; 35 (Pt.1):101-4; Handb Exp Pharmacol. 2007; (179):109-23; J Biol Chem. 2005 Mar. 25; 280 (12):10997-1006; J Physiol. 2006 Jan. 15; 570 (Pt 2):219-35; and Nat Neurosci. (2003) 6: 837- 45.

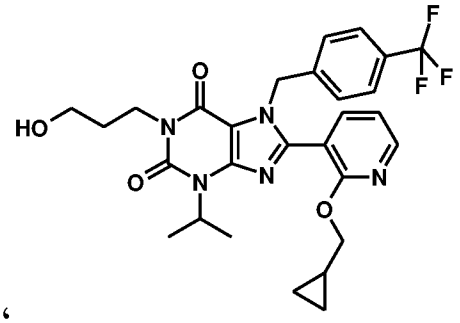
يوفر تعديل وظيفة بروتينات قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 وسيلة لتعديل توازن الكالسيوم، توازن الصوديوم، استقطاب الغشاء، و/أو مستويات الكالسيوم داخل الخلايا، وتعد المركبات التي يمكنها تعديل وظيفة قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 مفيدة في العديد من الجوانب، بما في ذلك، على سبيل المثال لا الحصر، الحفاظ على توازن الكالسيوم، وتعديل مستويات الكالسيوم داخل الخلايا، وتعديل الاستقطاب الغشائي، وعلاج أو الوقاية من الأمراض، أو الاضطرابات، أو الحالات المرتبطة بتوازن أو خلل التوازن للكالسيوم و/أو الصوديوم.

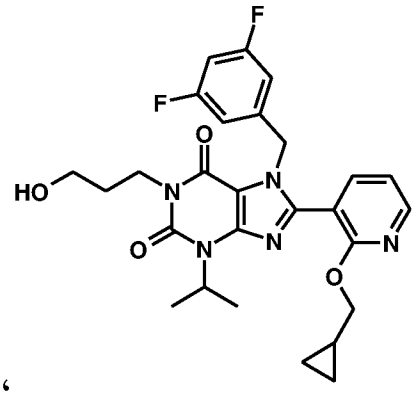
تعد مركبات تثبط قنوات أيون ion channels ية تحتوي على قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 على سبيل المثال مفيدة في معالجة حالات مثل الاضطراب العصبي النفسي neuropsychiatric disorder، اضطراب ضموري عصبي اعتلال كلوي neurodegenerative disorder، واضطراب الصرع seizure disorder بواسطة تعديل نشاط المجموعة الفرعية من قناة الكاتيون المحتملة للمستقبل الانتقالي C، العضو 5 (TRPC5) transient receptor potential cation channel subfamily C, member 5، والتي يمكن أن توجد في صورة متعدد الوحدات المتجانسة كما صورة متعدد الوحدات غير المتجانسة مع قنوات أيون ion channels ية أخرى مثل TRPC1 أو TRPC3 (أي TRPC5- TRPC1 و TRPC 1-TRPC3-TRPC5). يكشف الطلب الدولي 143799/2014 عن مشتقات الزانثين xanthine derivatives التي تثبط TRPC5. فهي تعدل وظيفة TRPC5 بواسطة تثبيط دفق أيوني يتدخل فيه TRPC5 أو بواسطة تثبيط التيار الداخل، التيار الخارج، أو كلا التيارين الذين يتدخل بهما قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5.

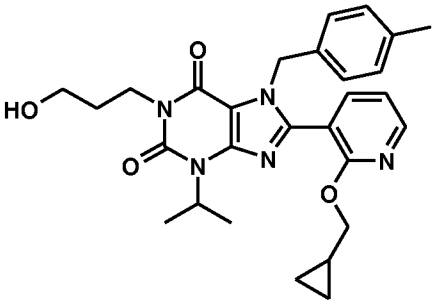
<u>الوصف العام للاختراع</u>

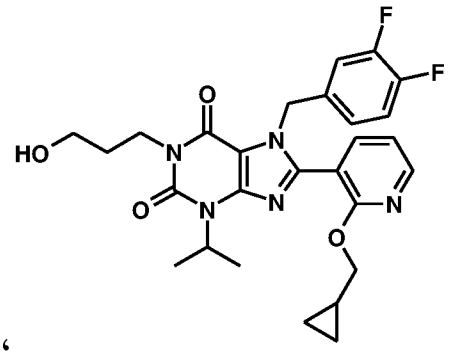
يوفر الاختراع الحالي مشتقات زانثين xanthine derivatives بها استبدال جديدة والتي تعد بشكل غير متوقع عبارة عن مثبطات قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 قوية. تختلف مركبات الاختراع الحالي عن المركبات الأقرب بنيويًا التي تم الكشف عنها في الطلب الدولي رقم 143799/2014 من حيث أنه يتم استبدال الموقع C8 من الزانثين في مركبات الاختراع الحالي بمجموعة أريل غير متجانسة heteroaryl group بالأحرى بمجموعة فينيل phenyl group.

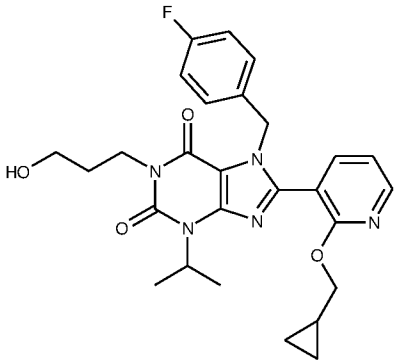
تحديدًا، يوفر الاختراع الحالي المركبات التالية:

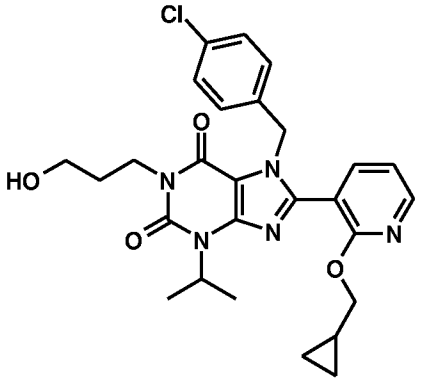


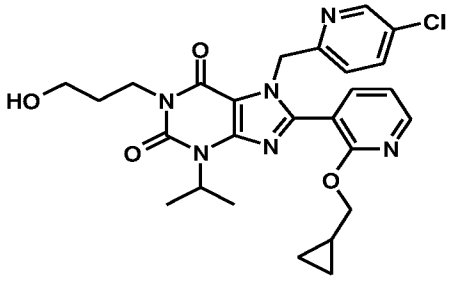


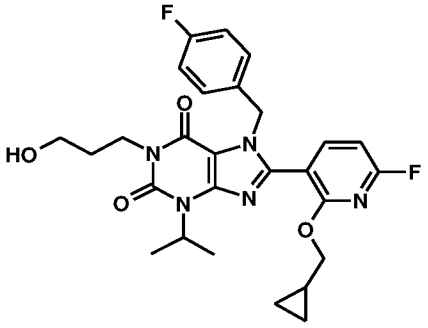


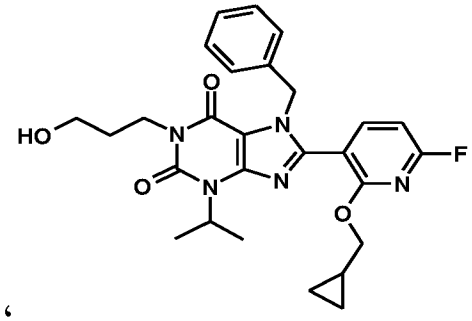




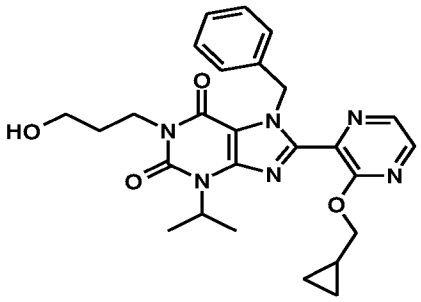




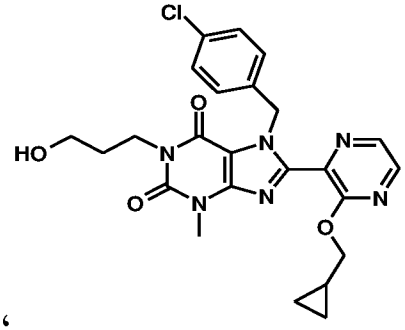




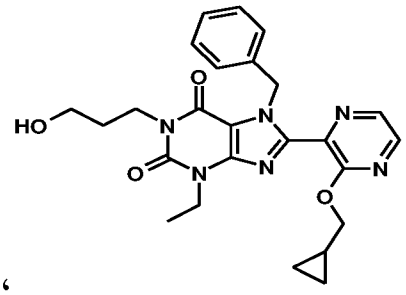
,



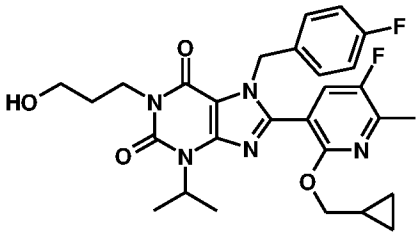
,



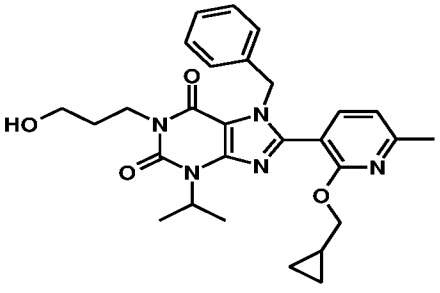
,



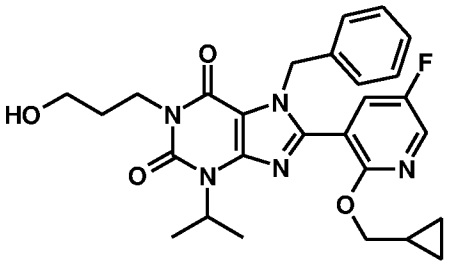
,



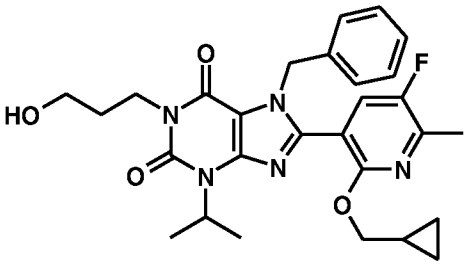
,



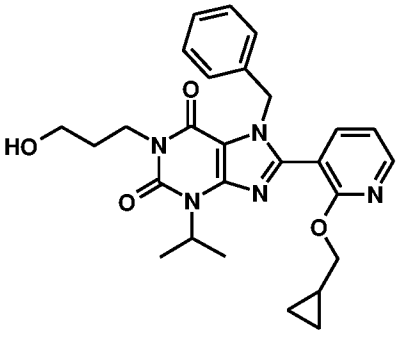
,



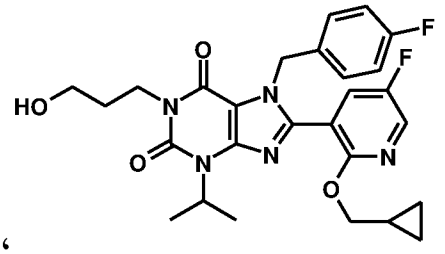
,



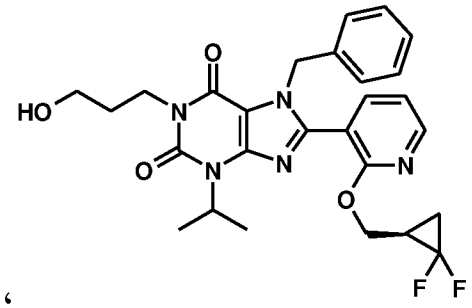
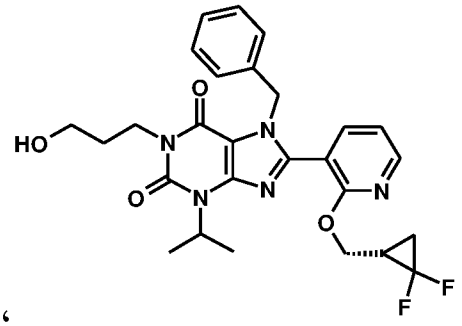
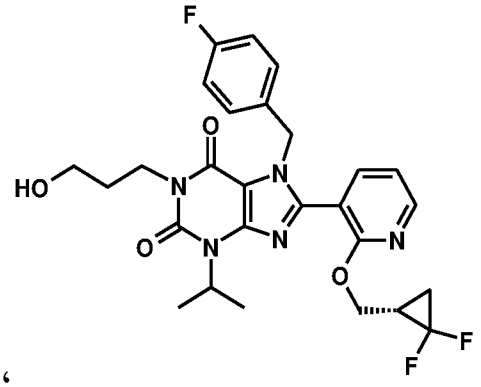
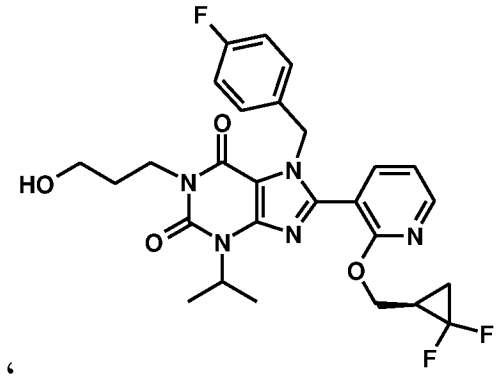
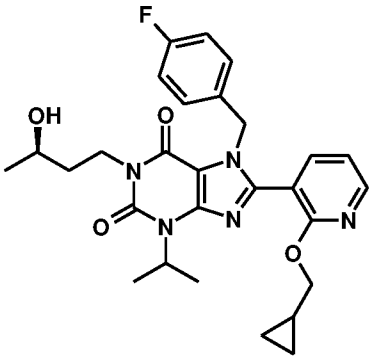
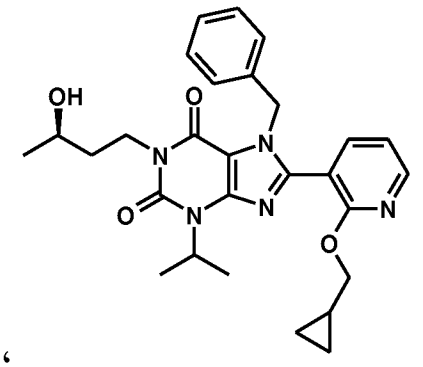
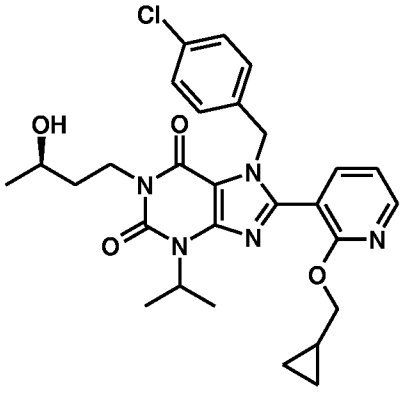
,



,



, 5


،

،

،

،

،

،

؛

5 أو ملح مقبول صيدلانيًا منه.

تعدل مركبات الاختراع الحالي وظيفة قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 بواسطة تثبيط دفق أيوني يتدخل فيه TRPC5 أو بواسطة تثبيط التيار الداخل، التيار الخارج، أو كلا التيارين الذي يتدخل بهما TRPC5. تتميز بدرجة انتقائية أعلى لـ TRPC5 على مستقبلات/قنوات غير مرتبطة، خاصة فيما يتعلق بقناة hERG، عند مقارنتها بالمركبات بالفن السابق الأقرب بالطلب الدولي في 143799/2014 خاصة فيما يتعلق بقناة hERG.

يرتبط تثبيط قناة hERG واستعادة استقطاب قلبي متأخر لاحق مع زيادة خطر حدوث اضطراب ضربات القلب البطيني المتعدد الأشكال، ضفيرة النتوءات، كما حدده Sanguinetti et al (1995, Cell, 81 (2): 299-307) والدليل اللاحق. لتقليل هذا الخطر، يعد الفحص ضد تثبيط قناة hERG في المعمل باستخدام تعبير غير متجانس عن قناة hERG ممارسة شائعة وجزءً مهمًا من التنميط قبل السريري اللاحق وفقًا لتوصيات إرشادات ICH في S 7 B (International Conference on Harmonization (2005): ICH Topic S 7 B; The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals). بالتالي، يعد تثبيط أو تفاعل قناة hERG المنخفض، مثل المتضح بواسطة مركبات الاختراع الحالي، مرغوبًا بشكل كبير. بالتالي، تعد مركبات الاختراع الحالي أكثر حيوية للعلاج البشري.

يوفر الاختراع الحالي بالتالي مركبات للاستخدام في معالجة اضطراب يتدخل فيه قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5.

يوفر الاختراع الحالي كذلك طرق معالجة اضطراب يتدخل فيه TRPC5 في خاضع بشري يشتمل على إعطاء إلى الخاضع مركب أو تركيبة من مركب الاختراع الحالي أو ملح مقبول صيدلانيًا منه.

في أحد الجوانب، يتعلق الاختراع بطريقة لمعالجة حالة يمكن أن يقلل لها نشاط قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR

المنخفض حدة POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 الحالة، بواسطة إعطاء عامل مضاد لـ TRPC5، مثل مركب كما هو موصوف في هذا الطلب يثبط تيار يتدخل فيه TRPC5 و/أو دفق أيوني يتدخل فيه TRPC5. يتم في هذا الطلب الكشف عن المركبات، والتي تعد عوامل مضادة لـ TRPC5 والتي لها IC50 مقاس لتثبيط TRPC5 بمقدار 10 نانومولار أو أقل. في نماذج معينة، تثبط المركبات الموصوفة في هذا الطلب، والتي تعد عوامل مضادة لـ قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 واحد أو كلا تيارين يتدخل فيهما قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 للداخل أو الخارج بمقدار IC50 من 10 نانومولار أو أقل. في نماذج معينة، تثبط المركبات الموصوفة في هذا الطلب على الأقل 95% من تيار يتدخل فيه TRPC5 أو دفق أيوني يتدخل فيه TRPC5 عند إعطائه بمقدار 1 ميكرومولار أو أقل. في الوقت ذاته، لا تتفاعل المركبات الموصوفة في هذا الطلب بشكل عملي مع قناة hERG. يتم في هذا الطلب الكشف عن المركبات، والتي تعد عوامل مضادة لـ قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 ولها قيمة IC50 مقاسة لتثبيط hERG بمقدار 1 ميكرومولار أو أكثر، بشكل مفضل من 5 ميكرومولار أو أكثر ومفضلة تحديدًا من 10 ميكرومولار أو أكثر.

في جانب آخر، يمكن أن يتم استخدام المركبات الموصوفة في هذا الطلب، التي تعد عبارة عن عوامل مضادة قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 لتثبيط وظيفة TRPC5، على سبيل المثال تيار يتدخل فيه TRPC5 و/أو دفق أيوني يتدخل فيه TRPC5. في بعض النماذج، يمكن أن يتم استخدام المركبات الموصوفة في هذا الطلب لتثبيط تيار يتدخل فيه TRPC5 في المعمل، على سبيل المثال في الخلايا في المزرعة. في نماذج أخرى، يمكن أن يتم استخدام المركبات الموصوفة في هذا الطلب لتثبيط تيار يتدخل فيه

TRPC5 في الجسم الحي. في نماذج معينة، تثبط المركبات الموصوفة في هذا الطلب كل من تيار يتدخل فيه قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 للداخل أو الخارج.

الوصف التفصيلي:

يجب إعطاء المصطلحات غير المحددة على وجه التحديد في هذه الوثيقة المعاني التي ستعطى لها من قبل شخص ماهر في الفن في ضوء الكشف والسياق.

يتم استخدام مصطلحي "عامل مضاد" و "مثبط" بالتبادل للإشارة إلى عامل يقلل أو يكبح أي نشاط بيولوجي، مثل كبح نشاط قناة أيونية، مثل قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة (TRP) C، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5. تتضمن قنوات أيون ion channels TRPC5 كما هو موصوف في هذا الطلب بنيات متعددة الوحدات المتجانسة ومتعددة الوحدات غير المتجانسة (مثل TRPC5 متعدد الوحدات المتجانسة و TRPC5-TRPC1 غير متجانسة الوحدات أو TRPC5-TRPC4 غير متجانسة الوحدات). تتضمن العوامل المضادة TRPC5 مثبطات لها أي توليفة من الخواص البنيوية و/أو الوظيفية التي تم الكشف عنها في هذا الطلب.

يشير "مقدار فعال" من، على سبيل المثال عامل مضاد قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5، فيما يتعلق بطرق التثبيط أو العلاج، إلى مقدار العامل المضاد في المستحضر الذي، عند استخدامه كجزء من نظام الجرعة المرغوب فيه، يؤدي إلى نتيجة سريرية أو وظيفية مرغوبة. بدون التقيد بنظرية، يتضمن مقدار فعال من عامل مضاد لـ TRPC5 للاستخدام في طرق الاختراع الحالي مقدار من عامل مضاد لـ TRPC5 فعال في تقليل واحدة أو أكثر من وظيفة قناة TRPC5 في المختبر أو في الجسم الحي. تتضمن الوظائف النموذجية، على سبيل المثال لا الحصر، استقطاب الغشاء (على سبيل المثال، قد يساعد العامل المضاد على تعزيز الاستقطاب في الخلية)، وتدفق الأيونات، وتركيز الأيونات في خلية، والتيار الخارجي، والتيار

الداخلي. تتضمن المركبات التي تضاد وظيفة TRPC5 المركبات التي تضاد في المختبر أو في الجسم الحي النشاط الوظيفي لـ قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5. عندما يكون نشاط وظيفي معين يمكن ملاحظته بسهولة فقط في اختبار في المختبر، فإن قدرة المركب على تثبيط وظيفة قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 في ذلك الاختبار المختبري تعد بمثابة وكيل معقول لنشاط ذلك المركب. في نماذج معينة، يعد مقدار فعال عبارة عن مقدار كافٍ لتثبيط تيار يتدخل فيه TRPC5 و/أو مقدار كافٍ لتثبيط تدفق أيون يتدخل فيه قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5.

يمكن تمييز عوامل مضادة TRPC5 للاستخدام في طرق الاختراع الحالي وفقًا لنشاطها، أو قلة نشاطها، ضد قناة أو أكثر من القنوات الأيونية ion channel الأخرى. عندما تتم الإشارة إلى قنوات أيون ion channels أخرى، يتم تعريف تثبيط وظيفة مثل هذه القنوات الأيونية ion channel الأخرى بشكل مشابه. على سبيل المثال، يعني تثبيط قناة أيونية أو نشاط قناة أيونية أن العامل المضاد يثبط واحد أو أكثر من الأنشطة الوظيفية للقناة الأيونية الأخرى. تشتمل هذه الوظائف على التيار الذي تتدخل فيه القناة الأيونية المعينة، أو تدفق الأيون، أو استقطاب غشاء.

يتم استخدام المصطلحات "مركب" و"عامل" بشكل متبادل للإشارة إلى مثبطات/عوامل مضادة وفق الاختراع.

يمكن أن تكون المركبات الموصوفة في هذه الوثيقة غير متماثلة (مثل، لها واحد أو أكثر من المراكز الفراغية). وتدخل كل المتجاسمات، مثل المتشاكلات ومزدوجات التجاسم، ما لم يشار إلى غير ذلك. يمكن فصل مركبات الاختراع الحالي التي تحتوي على ذرات كربون بها استبدال بشكل غير متماثل في صور نشطة ضوئياً أو راسيمية. تعد طرق تحضير الصور النشطة ضوئياً من المواد البادئة النشطة ضوئياً معروفة في هذا المجال، مثل استخدام تحلل الخلائط الراسيمية racemic mixtures أو بالتخليق ذي الانتقائية الفراغية.

يمكن إجراء تحلل للخلائط الراسيمية للمركبات بأي من الطرق العديدة المعروفة في هذا المجال. تتضمن أمثلة الطرق على إعادة بلورة جزيئية باستخدام "حمض تحلل عديم التناظر (كيرالي)" الذي يعد حمض عضوي مشكل للملح، نشط ضوئياً. ومن أمثلة عوامل التحلل المناسبة لطرق إعادة البلورة الجزيئية، على سبيل المثال، الأحماض النشطة ضوئياً، مثل صور D و L من حمض طرطريك tartaric acid، وحمض الداي أسيتيل طرطريك diacetyltartaric acid، وحمض الداي بنزيويل طرطريك dibenzoyltartaric acid، وحمض الماندليليك mandelic acid ، وحمض الماليك malic acid ، وحمض اللاكتيك lactic acid، وأحماض كامفور سلفونيك camphorsulfonic acids مختلفة نشطة ضوئياً مثل حمض α-كامفور سلفونيك α-camphorsulfonic acid. تشتمل عوامل التحلل الأخرى المناسبة لطرق إعادة البلورة الجزيئية على الصور النقية من ناحية الكيمياء الفراغية من α-ميثيل بنزيل أمين α-methylbenzylamine (مثل، صور S و R، أو الصور النقية بشكل مزدوج التجاسم)، أو 2-فينيل جليسينول 2-phenylglycinol، والنورفيدرين norephedrine، والإفيدرين ephedrine ، و N-ميثيل فيدرين N-methylephedrine ، والسيكلو هكسيل إيثيل أمين cyclohexylethylamine ، و 1، 2-داي أمينو سيكلو هكسان 1,2- diaminocyclohexane.

يمكن إجراء تحلل الخلائط الراسيمية racemic mixtures أيضاً بالفصل التتابعي على عمود محشو بعامل تحلل نشط ضوئياً (مثل، داي نتروبنزويل فينيل جليسين dinitrobenzoylphenylglycine). يمكن تحضير تركيبة مذيب الفصل التتابعي المناسب بواسطة شخص ماهر في هذا المجال. يمكن أن تتضمن المركبات وفقاً للاختراع أيضاً على الصيغ الصنوانية، مثل مركب صنوي من الكيتو-ينول.

ما لم تتم الإشارة تحديدًا، طوال المواصفة وفي عناصر الحماية الملحقة، ينبغي أن تشم صيغ كيميائية محدد أو اسم محدد المركبات الصنوية وجميع المتجاسمات، بما في ذلك الأيزومرات الهندسية والبصرية (مثل، المتشاكلات، مزدوجات التجاسم، الأيزومرات E/Z) وراسيميات منها، وخلائط منها بنسب مختلفة من المتشاكلات المنفصلة، خلائط من مزدوجات التجاسم، أو خلائط من أي من الصور السابقة حيث توجد هذه الأيزومرات والمتشاكلات، كما الأملاح المقبولة صيدلانيًا منها.

يمكن كذلك أن تتضمن مركبات الاختراع جميع النظائر الذرية من الذرات الحادثة في المركبات الوسيطة أو المركبات النهائية. على سبيل المثال المركب، من الاختراع يمكن أن يتم ترقيمه بشكل إشعاعي بالنظائر الذرية النشطة إشعاعيًا، مثل على سبيل المثال التريتيوم tritium (3H) أو الكربون-14 carbon-14 (14C). تهدف هذه الصور المتغيرة النظائرية، سواء النشطة إشعاعيًا أم لا، إلى أن يتم تضمينها في مجال الاختراع الحالي.

كما هو مستخدم في هذا الطلب، تشير "الأملاح المقبولة صيدلانيًا" إلى مشتقات من المركبات التي تم الكشف عنها حيث يشكل المركب الرئيسي ملح مع حمض أو قاعدة.

تتضمن الأمثلة على الأحماض التي تشكل ملح مقبول صيدلانيًا مع مركب رئيسي يحتوي على جزء قاعدي الأحماض المعدنية أو العضوية مثل حمض بنزين سولفونيك benzenesulfonic acid، حمض البنزويك benzoic acid، حمض السيتريك citric acid، حمض إيثان سلفونيك ethanesulfonic acid حمض الفيوماريك fumaric acid، حمض الجنتيسيك gentisic acid، حمض الهيدروبروميك hydrobromic acid، حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid، حمض الماليك maleic acid، حمض الماليك malic acid، حمض المالونيك malonic acid، حمض الماندليك mandelic acid، حمض الميثان سلفونيك methanesulfonic acid، حمض 4-ميثيل-بنزين سلفونيك 4-methyl-benzenesulfonic acid، حمض الفوسفوريك phosphoric acid، حمض الساليسيليك salicylic acid، حمض السكسينيك succinic acid، حمض الكبريتيك sulfuric acid أو حمض الطرطريك tartaric acid. كما يتم تضمين أملاح الأحماض الأمينية amino acids مثل الأرجينيت arginate، وأملاح الأحماض العضوية organic acids مثل أحماض الجلوكورونيك glucuronic أو الجالاكتونوريك galactunoric acids

(انظر، على سبيل المثال، Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19).

تتضمن أمثلة الكاتيونات والقواعد المشكلة لملح مقبول صيدلانيًا بمركب رئيسي يحتوي على جزء حمضي أيون الصوديوم sodium ion (Na+) و أيون البوتاسيوم potassium ion (K+) ، أيون الكالسيوم Calcium ion (Ca2+) ، أيون المغنيسيوم Magnesium ion (Mg2+) ، كاتيون

الأمونيوم (+NH4) ammonium cation ، L-أرجنين L-arginine ، 2، 2'-إيمينوباي إيثانول 2,2'-iminobisethanol ، L-ليسين L-lysine ، N-ميثيل-D-جلوكامين N-methyl-D-glucamine أو تريس (هيدروكسي ميثيل)-أمينوميثان tris(hydroxymethyl)-aminomethane.

يفضل إعادة تكوين الصورة المحايدة لمركبات الاختراع عن طريق التلامس الملح مع قاعدة أو حمض وعزل المركب الأصلي بالطريقة التقليدية. تختلف الصورة الأصلية للمركب عن صور الملح المختلفة في خواص فيزيائية معينة، مثل قابلية الذوبان في المذيبات القطبية، ولكن خلاف ذلك فإن الأملاح تعد مكافئة للصورة الأصلية للمركب لأغراض الاختراع الحالي.

يتم استخدام مصطلحات "TRPC5"، "بروتين TRPC5"، و "قناة TRPC5" بشكل متبادل طوال الطلب. ما لم يتم التعبير عن ذلك بوضوح، يتضمن المصطلح TRPC5 بنيات من وحدات متعددة متجانسة (مثل TRPC5 متعدد الوحدات متجانس) وبنيات وحدات متعددة غير متجانسة (مثل TRPC5-TRPC1 متعدد الوحدات غير متجانس).

الاختبارات الحيوية

يتم تحديد النشاط الحيوي للمركبات بواسطة الطرق التالية:

التجربة أ: تحديد تثبيط قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5

تسمح تجارب تثبيت الرقعات باكتشاف التيارات من خلال قناة TRPC5 في سلالة الخلية. في تسجيلات تثبيت الرقعات على خلايا بأكملها، يتم ملامسة قطب زجاجي بخلية واحدة ويتم تكوين مانع تسريب (جيجا أوم) عالي المقاومة مع غشاء الخلية. يتم بعد ذلك تمزيق الغشاء لتهيئة الخلايا بأكملها، ومن ثم السماح بالتحكم في جهد غشاء الخلية وقياس التيارات التي تتدفق عبر الغشاء باستخدام مكبر للصوت المتصل بالإلكترود وبالتالي استبدال السيتوبلازم بمحلول الماصة. يسمح نظام التروية بالتحكم في المحلول الواقع خارج الخلية، بما في ذلك إضافة معيقات ومنشطات للتيار. يمكن تنشيط التيار بتضمين 1.4 ميكرو متر Ca2 حر في محلول ماصة (واقع داخل الخلايا)،

و80 ميكرو متر كلوريد اللانثانم lanthanum(iii) chloride (LaCl3) (III) في المحلول الواقع خارج الخلية.

تم حث خلايا قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 لفترة تراوحت من 20 إلى 48 ساعة، وإزالتها من صفائح النمو، وإعادة وضعها في أطباق بكثافة منخفضة (لتحقيق فصل فيزيائي جيد للخلايا الأحادية) على ساترة زجاجية لإجراء القياس. في بعض الحالات، تم زراعة الخلايا بكثافة منخفضة على ساترة زجاجية طوال الليل. تم تسجيل تثبيت الرقعات في وضع الخلية بأكملها بقدرة احتجاز −40 مللي فولت. في كل 5 ثوانٍ، تم زيادة الجهد من −120 إلى +100 مللي فولت، لفترة 400 مللي ثانية. تم احتساب كمية التيارات المستحثة في −80 مللي فولت و+80 مللي فولت. وقد تألف المحلول الداخلي من 140 مللي مولار أسبارت سيزيوم، و10 مللي مولار حمض هيدروكسي إيثيلين دياميتريا سيتيك (HEDTA) HYDROXYETHYLETHYLENEDIAMINETRIACETIC ACID، و2 مللي مولار كلوريد الكالسيوم Calcium chloride (cacl2)، و2.27 مللي مولار كلوريد المغنسيوم (MgCl2) magnesium chloride، و10 مللي مولار أمريكي HEPES، برقم هيدروجيني 7.2، مع 1400 نانو مولار +Ca2 الحر الذي تم احتسابه. وقد تألف المحلول الخارجي من 150 مللي مولار كلوريد الصوديوم Sodium chloride (Nacl)، 5.4 مللي مولار 15 كلوريد البوتاسيوم (kcl) potassium chloride، 1 مللي مولار كلوريد المغنسيوم magnesium chloride (MgCl2)، 2 مللي مولار كلوريد الكالسيوم Calcium chloride (cacl2)، و10 مللي مولار HEPES، 10 مللي مولار جلوكوز، 1 مللي مولار EGTA، برقم هيدروجيني 7.4. عند إضافة كلوريد اللانثانم lanthanum(iii) chloride (LaCl3) (III)، تم حث تيار قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 فقط في الخلايا التي تعبر عن TRPC5 وليس في خلايا HEK293 TREx الأبوية. تؤدي إزالة منبه LaCh يؤدي تلاشي معظم التيار. تم اختبار المعيقات المحتملة لدراسة قدرتها على إعاقة كل من التيارات الداخلية والخارجية في استمرار وجود كلوريد اللانثانم lanthanum(iii) chloride (LaCl3) (III).

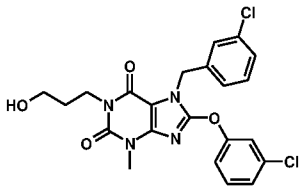
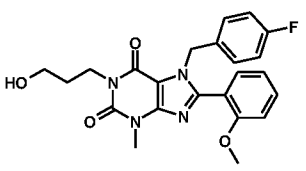
تم تقدير IC50 لمركب الاختراع باختبار المركب 500 نانومتر. وإذا أظهر 500 نانو مولار من المركب عدم وجودٍ للكتلة، تم تقدير IC50 أكبر من 1 ميكرو مولار. تم إعادة اختبار المركبات التي كانت تعيق 50% أو أكثر عند 500 نانو مولار بتركيزات متعددة، واحتساب النسبة المئوية للإعاقة بمعادلات قياسية لتحديد IC50 بدقة، من خلال تجربة الاستجابة التركيز عند 6/5.

الاختبار (ب): تحديد تثبيط hERG

تم تحديد تثبيط قناة hERG كما هو موصوف في Rast G، Guth BD، تقييم القابلية للذوبان وتأكيد التعرض عبر الإنترنت في اختبار تثبيت على التصحيح من أجل تثبيط قناة البوتاسيوم hERG (تثبيط الجين البشري المرتبط بالإيثر والتنقل (ether-a-go-go))، J Pharmacol Toxicol Methods. 2014 Sep.-Oct.; 70(2):182-7.

البيانات الحيوية

الجدول 1 قدرات في المعمل: لمركبات الطلب الدولي رقم 143799/2014 المحددة في الاختبارين (أ) و(ب) (الموصوفة أعلاه)

المركب	البنية	اختبار (أ) تثبيط TRPC5	اختبار (ب) تثبيط hERG
المركب برقم تعريف 260 في الطلب الدولي رقم 143799/2014		< 10 نانومولار	1.9 ميكرومولار
المركب برقم تعريف 415 في الطلب الدولي رقم 143799/2014		معضد	> 10 ميكرومولار

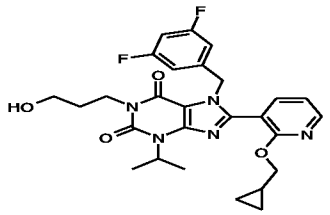
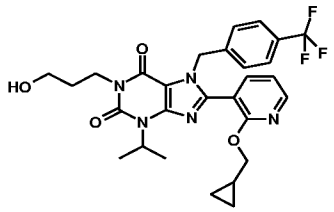
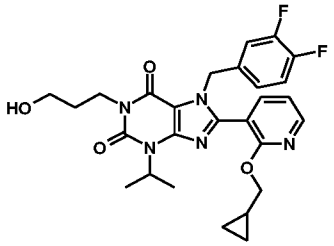
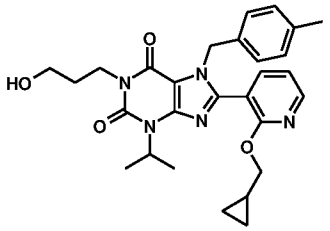
بينما يوضح المركب الذي له رقم تعريف 260 في الطلب الدولي رقم 143799/2014 تثبيط قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 قوي، يظهر كذلك تثبيط hERG في نطاق منخفض من الميكرومولار. يثبط المركب الذي له رقم تعريف 415 في الطلب الدولي رقم 143799/2014، المركب بالفن السابق الأقرب بنيويًا، hERG بتركيز مرتفع (> 10 ميكرومولار)، مع ذلك، يظهر تعضيد (تنشيط) في قناة قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 ، والذي يعد على النقيض بالكامل لنشاط TRPC5 بالمقارنة مع المركبات الواردة حاليًا، والتي تعد عوامل مضادة لـ TRCP5 (مثبطات).

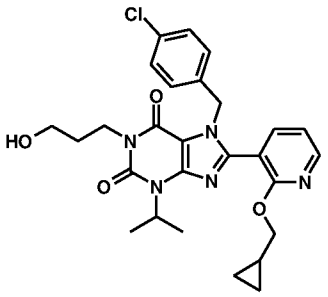
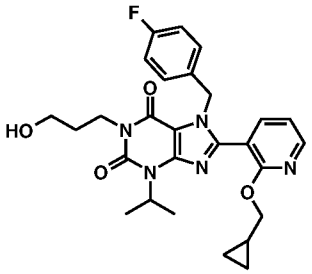
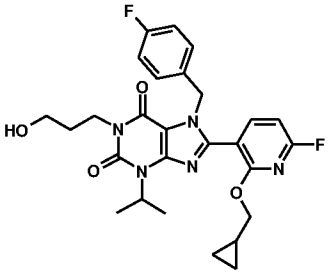
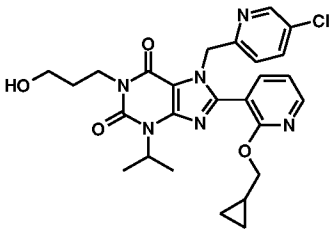
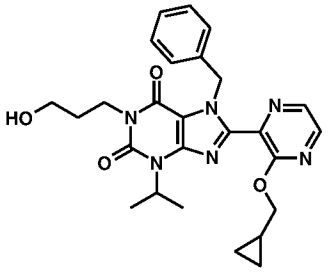
تختلف مركبات الاختراع الحالي هيكلياً عن المثال 415 في الطلب الدولي رقم 143799/2014، أي مركب أقرب فن سابق، حيث يتم استبدال موضع C8 الخاص بالزانثين في المركبات الواردة حاليًا بمجموعة أريل غير متجانسة heteroaryl group تتضمن 3-بيريديل pyridyl-3 و 2-بيرازينيل pyrazinyl-2 بدلاً من مجموعة فينيل phenyl group كما في المثال 415 من الطلب الدولي رقم 143799/2014. علاوة على ذلك، يتم استبدال مجموعة أريل غير متجانسة heteroaryl group في المركبات الواردة حاليًا بمجموعة سيكلوبروبيل ميثيل-O-أو داي فلوروسيكلوبروبيل ميثيل-O- cyclopropylmethyl-O- or difluorocyclopropylmethyl-O-group بدلاً من مجموعة ميثوكسي methoxy-group، كما في المثال 415 من الطلب الدولي رقم 143799/2014. تؤدي هذه الاختلافات الهيكلية بشكل غير متوقع إلى تثبيط قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 القوي في توليفة مع خواص انتقائية محسنة فيما يتعلق بتثبيط قناة hERG (الجدول 2).

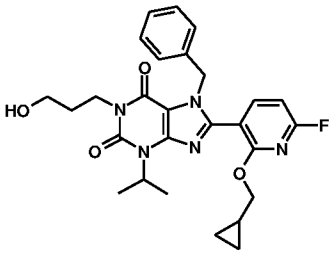
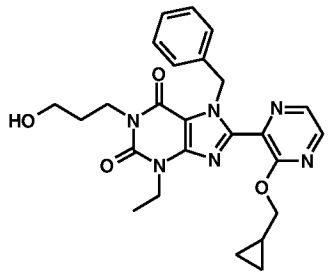
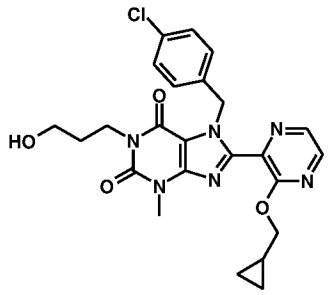
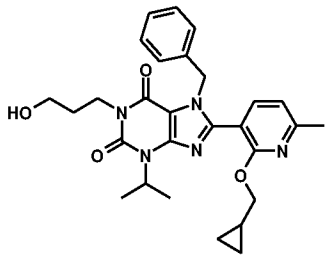
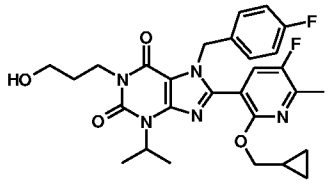
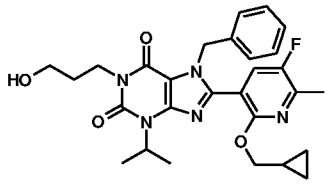
توضح هذه النتائج، بشكل غير متوقع، أن مركبات الاختراع الحالي تفوق المثال الأكثر تشابهًا من الناحية الهيكلية الذي تم الكشف عنه في الطلب الدولي رقم 143799/2014 (مركب أقرب فن سابق) مع التوليفة من تثبيط مرتفع الفعالية لـ قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة (TRP)

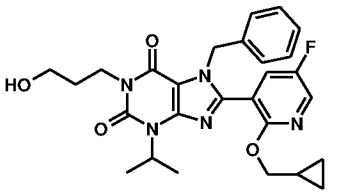
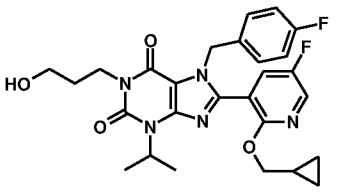
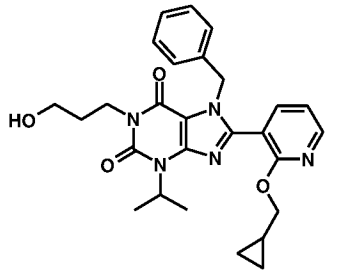
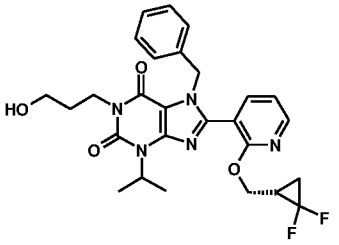
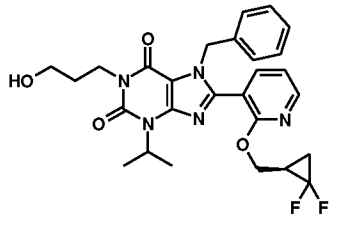
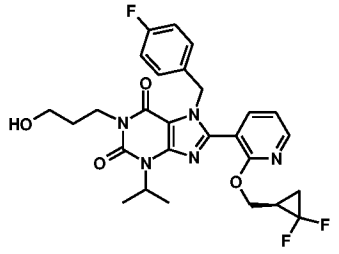
C، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 وتقليل تثبيط قناة hERG. وبالتالي، فإن مركبات الاختراع الحالي أكثر قابلية للتطبيق للاستخدام البشري.

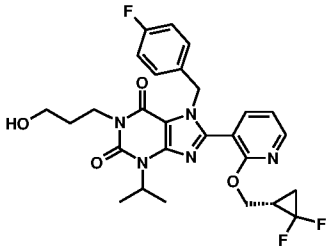
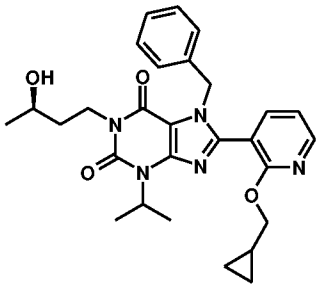
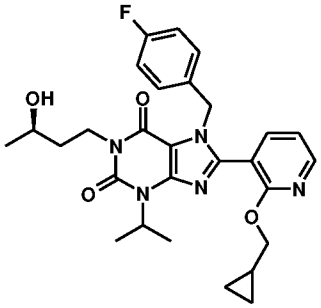
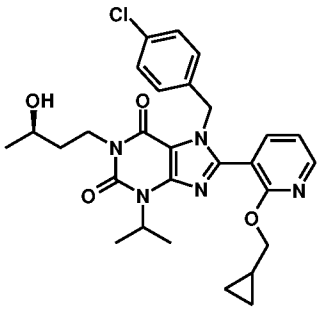
الجدول 2: قدرات في المعمل لمركبات الاختراع الحالي المحددة في الاختبارين (أ) و(ب) (الموصوفة أعلاه)

المثال	البنية	اختبار (أ) تثبيط TRPC5	اختبار (ب) تثبيط hERG
1		< 10 نانومولار	> 10 ميكرومولار
2		< 10 نانومولار	8.3 ميكرومولار
3		< 10 نانومولار	> 10 ميكرومولار
4		< 10 نانومولار	> 10 ميكرومولار

5		< 10 نانومولار	< 10 ميكرومولار
6		< 10 نانومولار	< 10 ميكرومولار
7		< 10 نانومولار	< 10 ميكرومولار
8		< 10 نانومولار	< 10 ميكرومولار
9		< 10 نانومولار	< 10 ميكرومولار

10		< 10 نانومولار	> 10 ميكرومولار
11		< 10 نانومولار	> 10 ميكرومولار
12		< 10 نانومولار	> 10 ميكرومولار
13		< 10 نانومولار	> 10 ميكرومولار
14		< 10 نانومولار	5.8 ميكرومولار
15		< 10 نانومولار	5.8 ميكرومولار

16		< 10 نانومولار	< 10 ميكرومولار
17		< 10 نانومولار	< 10 ميكرومولار
18		< 10 نانومولار	< 10 ميكرومولار
19		< 10 نانومولار	< 10 ميكرومولار
20		< 10 نانومولار	< 10 ميكرومولار
21		< 10 نانومولار	< 10 ميكرومولار

22		< 10 نانومولار	> 10 ميكرومولار
23		< 10 نانومولار	> 10 ميكرومولار
24		< 10 نانومولار	> 10 ميكرومولار
25		< 10 نانومولار	7.6 ميكرومولار

الاستخدام في العلاج/طريقة الاستخدام

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات مفيدة في علاج مرض واضطراب وحالة حيث يكون هناك فائدة علاجية لتثبيط نشاط قناة الكاتيون المحتملة TR للمستقبل العابر قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 TRANSIENT RECEPTOR (TRPC5) POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5. ويشمل ذلك،

على سبيل المثال لا الحصر، علاج و/ أو الوقاية من الحالات النفسية أو العصبية أو التنكسية العصبية والألم والنوبات والحالات غير العصبية والسرطان.

تشمل الحالات النفسية الأمراض المرتبطة بالتفاعلات العاطفية المضطربة (على سبيل المثال اضطراب الشخصية الحدي أو اضطرابات الاكتئاب مثل الاكتئاب الشديد والاضطراب الاكتئابي الشديد والاكتئاب النفسي والاكتئاب الجزئي واكتئاب ما بعد الولادة والاضطرابات ثنائية القطب) والقلق والاضطرابات المتعلقة بالخوف (على سبيل المثال، اضطراب الإجهاد التالي للرضح، اضطراب الهلع، رهاب الميادين، الرهاب الاجتماعي، اضطراب القلق العام، اضطراب الهلع، اضطراب القلق الاجتماعي، اضطراب الوسواس القهري، اضطراب الانفصال)، اضطرابات الذاكرة (على سبيل المثال مرض الزهايمر، فقدان الذاكرة، فقدان القدرة على الكلام، إصابة الدماغ، ورم الدماغ، متلازمة التعب المزمن، مرض كروتزفيلد جاكوب (Creutzfeldt–Jakob)، فقدان الذاكرة الانفصالي، فقدان الذاكرة الشرودي، مرض هنتنجتون (Huntington)، اضطرابات التعلم، اضطرابات النوم، اضطراب تعدد الشخصيات، والألم، اضطراب إجهاد ما بعد الصدمة، الفصام، الإصابات الرياضية، والسكتة الدماغية، ومتلازمة فرنيكه وكورساكوف (Wernicke–Korsakoff))، والاضطرابات المرتبطة بضعف السيطرة على الانفعالات والإدمان.

تشمل الحالات العصبية أو التنكسية العصبية، على سبيل المثال، مرض الزهايمر (Alzheimer's (AD)، ومرض باركنسون (Parkinson) ومرض هنتنجتون والتصلب الجانبي الضموري amyotrophic lateral sclerosis (ALS) واضطرابات الدماغ الأخرى الناجمة عن الصدمات أو الاضرار والتي من بينها الشيخوخة.

تشمل اضطرابات الألم ألم مستقبلات الأذية والألم الالتهابي وألم السرطان وألم الأعصاب (على سبيل المثال، ألم السرطان وآلام هشاشة العظام وآلام التهاب المفاصل الروماتويدي وألم عصبي ما بعد الهربس والآلام الناجمة عن الحروق وغيرها من دواعي الاستعمال). قد يكون الألم مزمنًا أو حادًا.

يمكن حث النوبات بإثارة السمية لمجموعة متنوعة من المصادر. يمكن أن يؤدي إطلاق الخلايا العصبية الزائدة بشكل شائع إلى زيادة نشاط النوبات. يكون للمركبات التي تقلل من فرط الإثارة لدى المجموعات العصبية ذات الصلة إمكانات كبيرة في الحد من نشاط النوبات. قد تؤدي مركبات

الاختراع التي تمنع قنوات الكاتيونات المحتملة للمستقبلات العابرة C (TRP)، العضو 5 (TRPC5) TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL SUBFAMILY C, MEMBER 5 إلى الحد من فرط الإثارة وبالتالي الحد من نشاط النوبة.

تشمل الحالات غير العصبية اعتلال الكُلية، مرض الكُلية بروتينية البيلة، أمراض الكبد (على سبيل المثال، اضطراب شحميات الكبد المرتبطة بالركود الصفراوي)، الاضطرابات المرتبطة بخلل الجهاز القلبي الوعائي – الوعائي الدموي أو نفاذية الأوعية الدموية (على سبيل المثال ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) acute respiratory distress syndrome ، إعادة الهيكلة القلبية غير المهايئة)، والاضطرابات المرتبطة بالتحكم في ضغط الدم غير المهايئ مثل ارتفاع أو انخفاض ضغط الدم.

يتعلق جانب آخر للاختراع بتركيبات صيدلية لاستخدامها في مريض بشري، تشتمل على كمية فعالة من المركب الموصوف في هذه الوثيقة (أو ملح منه مقبول صيدلياً)، واحد أو أكثر من السواغ (السواغات) المقبولة صيدلياً. كما يتناول الاختراع استخدام المركبات الموصوفة هنا في تصنيع دواء أو تركيبة صيدلية لعلاج أو الحد من أعراض أيٍ من الأمراض أو الحالات الموضحة في هذه المواصفة. يمكن استخدام المركبات الموصوفة هنا لعلاج مرض أو حالةٍ معينة ويمكن صياغتها لإعطائها عبر مسار يناسب مرضًا أو حالةً بعينها.

قد تتباين الجرعة اليومية الصالحة للاستخدام من مركبات الاختراع الحالي من 0.1 إلى 2000 مجم.

تعتمد الكمية أو الجرعة الحقيقية الفعالة صيدليًا أو علاجيًا على عوامل يعرفها ذو المهارة في المجال مثل عُمر المريض ووزنه، ومسار الإعطاء وشدة المرض. وفي أي حالةٍ، يجب إعطاء مادة العقار عند جرعة وبطريقةٍ تسمح بإيصال كمية فعالة صيدليًا تناسب مع حالة المريض.

التراكيب الصيدلية

تعد التركيبات المناسبة لإعطاء مركبات الاختراع الحالي معروفةً لذوي المهارة العادية في الفن وتشتمل، على سبيل المثال، على أقراص، حبوب، كبسولات، تحاميل، أقراص مص، أقراص طبية، محاليل، أشربة، إكسيرات، أكياس، مواد قابلة للحقن، مواد مستنشقة، ومساحيق. قد يتباين محتوى

المركب (المركبات) الفعالة صيدلياً من 0.1 إلى 95% بالوزن، ويفضل من 5.0 إلى 90% بالوزن من التركيبة ككل.

يمكن الحصول على أقراص مناسبة، على سبيل المثال، بخلط مركب من مركبات الاختراع الحالي مع سواغات معروفة، على سبيل المثال مواد مخففة خاملة، مواد حاملة، مواد مفتِّتة، مواد مساعدة، مواد خافضة للتوتر السطحي، مواد رابطة و/ أو مواد مزلّقة وضغط الخليط الناتج في أقراص.

العلاج المشترك

يمكن استخدام مركبات الاختراع الحالي بمفردها أو في توليفةٍ مع المكونات الصيدلية الفعالة الأخرى. على وجه الخصوص، يمكن دمج المركبات وفقًا للاختراع الحالي مع خيارات علاجية أخرى معروف استخدامها في المجال فيما يتعلق بعلاج أيٍ من الأمراض التي يمثل علاجُها محور الاختراع الحالي.

من بين المكونات الصيدلية الفعالة أو خيارات العلاج التي تعد مناسبةً لاشتراكها مع المركبات والعلاج وفقًا للاختراع الحالي مضادات الاكتئاب ومثبتات المزاج ومضادات الذهان النمطية وغير النمطية ومزيلات القلق والأدوية ومضادات الصرع والعوامل المنوِّمة ومعززات الإدراك والمنبهات والعقاقير الإضافية نفسية المفعول، الأدوية المضادة للالتهاب، الأدوية المسكِّنة، والأدوية الكيميائية العلاجية.

الجزء التجريبي

قائمة الاختصارات

ACN	أسيتو نيتريل
aq	مائي
conc	مركز
d	يوم
DCM	داي كلورو ميثان

DIPEA	N-إيثيل- داي أيزو بروبيل أمين
DMF	N، N- داي ميثيل فورماميد
DMSO	داي ميثيل سلفوكسيد
equiv	مكافئ
h	ساعة (ساعات)
HPLC	كروماتوجراف سائل عالي الأداء
HOAc	حمض أسيتيك
MeOH	ميثانول
min	دقيقة (دقائق)
mL	مللي لتر
N	عادي
PE	إيثر بترولي
rt	درجة حرارة الغرفة (20 إلى 25 درجة مئوية)
tBME	t- بيوتيل ميثيل إيثر
TEA	تراي إيثيل أمين
TFA	حمض تراي فلورو أسيتيك
THF	تترا هيدروفيوران
RT	زمن الاحتجاز (دقيقة)

µl	ميكرولتر

طرق كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY:

اسم الطريقة: أ

العمود: Sunfire C18، 2.1 x 30 مم، 2.5 ميكرومتر

مورد العمود: Waters 5

زمن التدرج/ المذيب [دقيقة]	% المحلول [H2O، 0.1% TFA]	% المحلول [ACN]	التدفق [مل/ دقيقة]	درجة الحرارة [درجة مئوية]
0.00	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

اسم الطريقة: ب

العمود: XBridge BEH Phenyl، 2.1 x 30 مم، 1.7 ميكرومتر

مورد العمود: Waters

زمن التدرج/ المذيب [دقيقة]	% المحلول [H2O، 0.1% NH3]	% المحلول [أسيتونيتريل]	التدفق [مل/ دقيقة]	درجة الحرارة [درجة مئوية]

0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

اسم الطريقة: ج

العمود: XBridge C18، 4.6 x 30 مم، 3.5 ميكرومتر

مورد العمود: Waters

زمن التدرج/ المذيب [دقيقة]	% المحلول [H2O، 0.1% NH3]	% المحلول [ACN]	التدفق [مل/ دقيقة]	درجة الحرارة [درجة مئوية]
0.00	97	3	5	60
0.02	97	3	5	60
1.60	0	100	5	60
1.70	0	100	5	60

اسم الطريقة: د

5 العمود: XBridge BEH C18، 2.1 x 30 مم، 1.7 ميكرومتر

مورد العمود: Waters

زمن التدرج/ المذيب	% المحلول	% المحلول [ACN]	التدفق [مل/ دقيقة]	درجة الحرارة [درجة مئوية]

[دقيقة]	[H2O، 0.1% NH3]			
0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

اسم الطريقة: هـ

العمود: Chiralpak® AD-H، 4.6 x 250 مم، 5 ميكرومتر

مورد العمود: Agilent

زمن التدرج/ المذيب [دقيقة]	% المحلول [scCO2]	% المحلول IPA] 20مللي مولار NH3]	التدفق [مل/ دقيقة]	درجة الحرارة [درجة مئوية]	الضغط العكسي (رطل لكل بوصة مربعة)
0.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	90.0	10.0	4.0	40.0	2175.0

اسم الطريقة: و

العمود: Sunfire C18، 3.0 x 30 مم، 2.5 ميكرومتر 5

مورد العمود: Waters

زمن التدرج/ المذيب [دقيقة]	% المحلول [H2O، 0.1% TFA (حجم/ حجم)]	% المحلول [ACN]	التدفق [مل/ دقيقة]	درجة الحرارة [درجة مئوية]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
1.3	0.0	100.0	1.5	60.0
1.5	0.0	100.0	1.5	60.0

اسم الطريقة: ز

العمود: XBridge BEH C18، 2.1 x 30 مم، 2.5 ميكرومتر

مورد العمود: Waters

زمن التدرج/ المذيب [دقيقة]	% المحلول [H2O، 0.1% NH3]	% المحلول [ACN]	التدفق [مل/ دقيقة]	درجة الحرارة [درجة مئوية]
0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

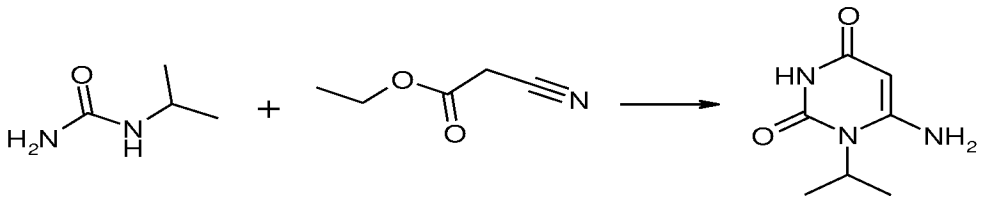
طريقة NMR:

تم تسجيل أطياف NMR على جهاز Bruker AVANCE IIIHD 400 ميجاهرتز باستخدام برنامج TopSpin 3.2 pl6. يتم إجراء التحولات الكيميائية في أجزاء لكل مليون (جزء في المليون) أسفل

المجال من تراي ميثيل سيلان المرجعي الداخلي في وحدات δ. يتم التعبير عن البيانات المحددة بالطريقة التالية: التحول الكيميائي (التعدد، ثوابت الاقتران (J)، عدد من ذرات الهيدروجين). تكون الاختصارات كما يلي: s (حالة منفردة) وd (ثنائية) وt (ثلاثية) وq (رباعية) وspt (سباعية) وm (متعددة) وbr (عريض).

المركبات الوسيطة:

المركب الوسيط 1.1



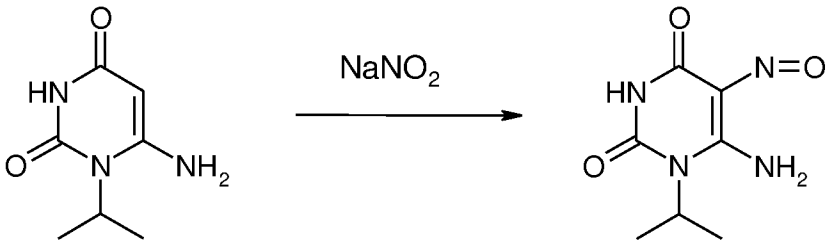
1.1

تم إجراء التفاعل تحت جو من الأرجون argon وفي إناء زجاجي مجفف. تمت إضافة صوديوم Sodium (Na) (4.50 جم، 196 مللي مول) في أجزاء لتجفيف البروبان -2- أول -propan 2-ol (150 مل). تم تقليب الخليط لمدة ساعتين وتسخينه إلى 95 درجة مئوية. بعد أن تمت إذابة صوديوم Sodium (Na) تمامًا، تمت إضافة أيزوبروبيل- يوريا isopropyl-urea (10.0 جم، 97.9 مللي مول) وإستر إيثيل ethyl ester لحمض سيانو - أسيتيك cyano-acetic acid (10.4 مل، 97.9 مللي مول) وتم تقليب الخليط طوال الليل عند 95 درجة مئوية. تم تبريد الخليط وتمت إضافة المياه WATER (H2O) (40.0 مل) وتم ضبط الرقم الهيدروجيني إلى 6 باستخدام كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (Hcl) مركز. استمر التقليب تحت ثلج مبرد وجو من نتروجين NITROGEN (N2) لمدة 12 ساعة. تم ترشيح الراسب الذي تم الحصول عليه وتجفيفه للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 170

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.23 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 2.1



1.1 2.1

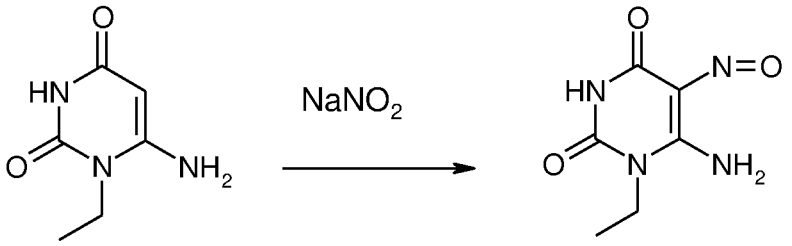
إلى خليط من المركب الوسيط 1.1 (1.00 جم، 5.91 مللي مول) في كلوريد الهيدروجين (Hcl) hydrogen chloride (1 مول/ لتر، 16.5 مل، 16.5 مللي مول) نتريت الصوديوم (NaNO2) Sodium nitrite (571 مجم، 8.28 مللي مول) في المياه WATER (H2O) (6.00 mL) تمت إضافة بالتقطير. تمت إضافة هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (naoh) (4 ع، حوالي 4 مل) حتى وصل الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى الرقم الهيدروجيني =9.

تم ترشيح الراسب الذي تم الحصول عليه، غسله باستخدام ميثانول methanol (meoh) و t-بيوتيل ميثيل إيثر Tert-butylmethylether (tBME) وتجفيفه للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 199

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC): زمن الاحتجاز = 0.24 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 2.2



2.2

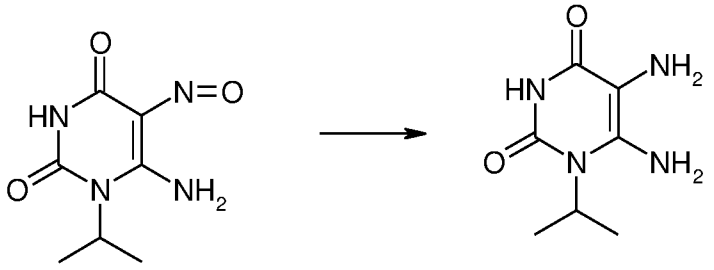
إلى خليط من 6- أمينو -1- إيثيل -H1- بيريميدين -2، 4- دايون 6--amino-1-ethyl 1H-pyrimidine-2,4-dione (41.4 جم، 0.267 مول) في حمض أسيتيك (HOAc) acetic acid (510 مل، 8.74 مول) تمت إضافة نتريت الصوديوم Sodium (NaNO2)

nitrite (25.7 جم، 0.373 مول) في المياه WATER (H2O) (185 مل) بالتقطير. تم تقليب الخليط لمدة 1.5 ساعة عند درجة حرارة الغرفة وتمت إضافة 400 مل من محلول الأمونيا (NH3) AMMONIA (25%) تحت ثلج مبرد. تم ترشيح الراسب الناتج وغسله باستخدام ميثانول (meoh) methanol و t- بيوتيل ميثيل إيثر Tert-butylmethylether (tBME) للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 185

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.10 دقيقة، الطريقة ب

المركب الوسيط 3.1



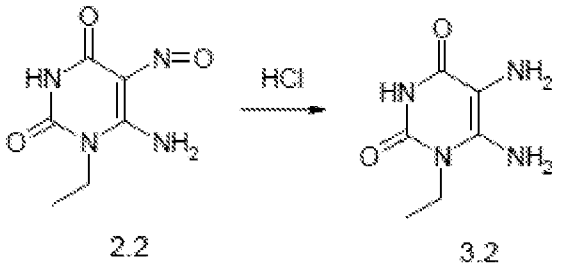
2.1 3.1

تمت هدرجة خليط من المركب الوسيط 2.1 (142 جم، 666 مللي مول)، Pd/C (10%، 14.0 جم) وهيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (naoh) (1 مول/ لتر، 1.00 لتر، 1.00 مول) عند درجة حرارة الغرفة و50 رطل لكل بوصة مربعة من H2 لمدة 3 ساعات. تم فصل الخليط بالترشيح وتم ضبط الرقم الهيدروجيني إلى 7 باستخدام محلول كلوريد الهيدروجين (Hcl) hydrogen chloride مركز (82.0 مل، 864 مللي مول). بعد 30 دقيقة من التقليب تم ترشيح الخليط، غسله باستخدام المياه WATER (H2O) وتجفيفه للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 185

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.14 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 3.2



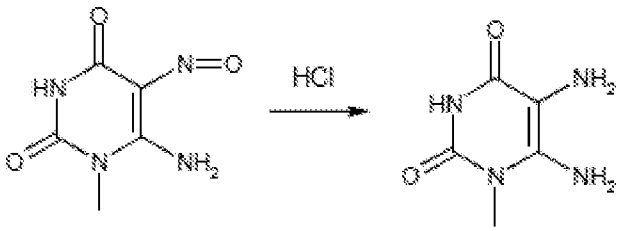
2.2 3.2

تمت هدرجة خليط من المركب الوسيط 2.2 (12.0 جم، 42.4 مللي مول)، Pd/C (10%، 1.50 جم) ومحلول كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (Hcl) (1 مول/ لتر، 72.0 مل، 72.0 مللي مول) عند درجة حرارة الغرفة و50 رطل لكل بوصة مربعة من H2 لمدة 1 يوم. تم ترشيح الخليط، غسله باستخدام محلول كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (Hcl) (1 مول/ لتر)، مركز ومجفف بالتجميد للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 171

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.13 دقيقة، الطريقة د

المركب الوسيط 3.3



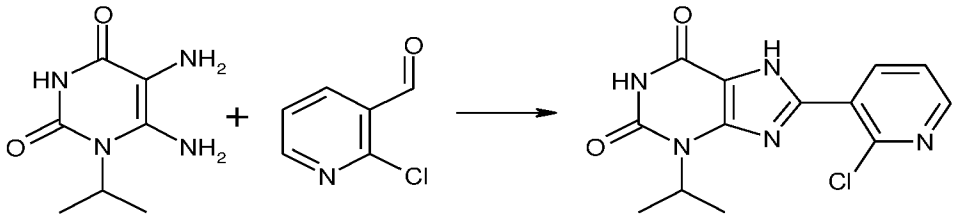
3.3

تمت هدرجة خليط من 6- أمينو -1- ميثيل -5- نيتروسويراسيل 6--5-Amino-1-methyl nitrosouracil (2.00 جم، 11.8 مللي مول)، Pd/C (10%، 600 مجم)، ميثانول (meoh) methanol (24.0 مل)، المياه WATER (H2O) (16.0 مل) ومحلول كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (Hcl) (1 مول/ لتر، 12.9 مل، 12.9 مللي مول) عند درجة حرارة الغرفة و50 رطل لكل بوصة مربعة من H2 لمدة 3.5 ساعة. تم ترشيح الخليط وتركيزه في وسط مفرغ لإعطاء المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 157

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.07 دقيقة، الطريقة ج

المركب الوسيط 4.1



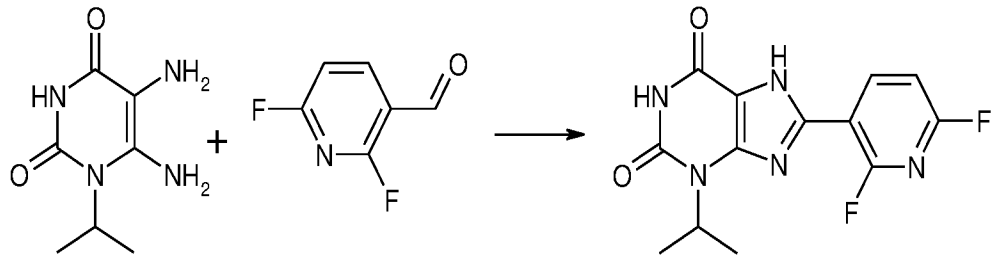
3.1 4.1

إلى خليط من المركب الوسيط 3.1 (1.00 جم، 5.43 مللي مول) فيN، N–داي ميثيل فورماميد N,N–DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (3.00 مل) وداي ميثيل سلفوكسيد (DMSO) DIMETHYLSULFOXIDE (3.00 مل) تمت إضافة محلول كلوريد الهيدروجين (Hcl) hydrogen chloride في دايوكسان dioxane (4 مول/ لتر، 1.36 مل، 5.43 مللي مول). بعد ذلك تمت إضافة 2- كلورو - بيريدين -3- كاربالديهيد (0.769 جم، 5.43 مللي مول) وتم تقليب الخليط 2.5 ساعة عند 70 درجة مئوية. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة ميثانول methanol (meoh) وتم ترشيح الراسب الذي تم الحصول عليه وتجفيفه للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 306

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.58 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 4.2



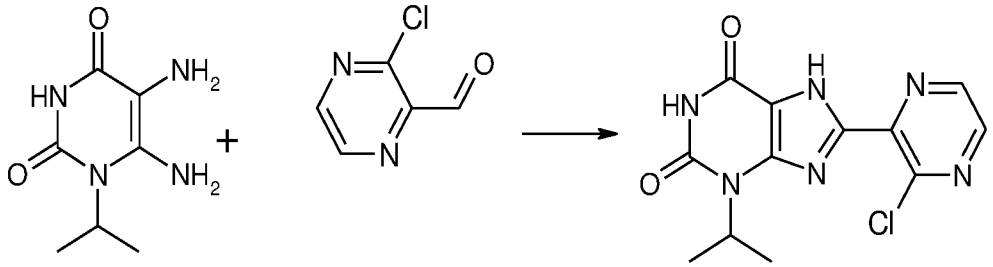
3.1 4.2

إلى خليط من المركب الوسيط 3.1 (500 مجم، 2.71 مللي مول) و2، 6- داي فلورو - بيريدين -3- كاربالديهيد 2,6-difluoro-pyridine-3-carbaldehyde (388 مجم، 2.71 مللي مول) في N،N- داي ميثيل فورماميد N,N-DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (1.00 مل) وداي ميثيل سلفوكسيد DIMETHYLSULFOXIDE (DMSO) (1.00 مل) تمت إضافة بالتقطير محلول كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (Hcl) في دايوكسان dioxane (136 ميكرولتر، 0.543 مللي مول). تم تقليب الخليط لمدة 45 دقيقة عند 100 درجة مئوية، بعد ذلك تمت إضافة المياه WATER (H2O)، تقليبه لمدة 30 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة، تم ترشيح الراسب، غسله باستخدام المياه WATER (H2O) وتجفيفه للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 308

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.68 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 4.3



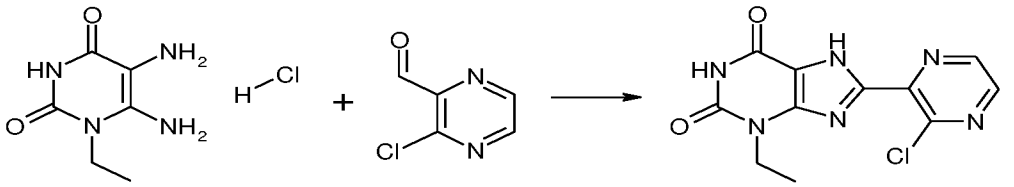
3.1 4.3

تم تحضير المركب الوسيط 4.3 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 4.1 باستخدام المركب الوسيط 3.1 و3- كلورو - بيرازين -2- كاربالديهيد 3-chloro-pyrazine-2-carbaldehyde.

MS (ESI+): (M+H)+ 307

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.73 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 4.4



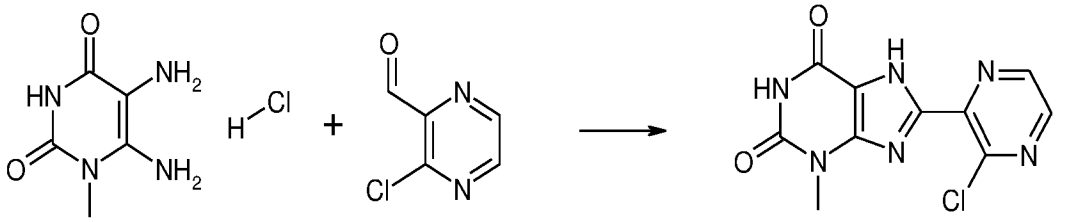
3.2 4.4

تم تحضير المركب الوسيط 4.4 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 4.1 باستخدام المركب الوسيط 3.2 و3- كلورو - بيرازين -2- كاربالديهيد 3-chloro-pyrazine-2-carbaldehyde.

MS (ESI+): (M+H)+ 294

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.49 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 4.5



3.3 4.5

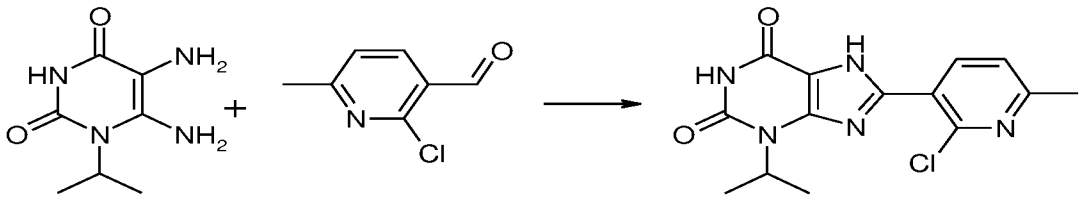
تم تقليب خليط من المركب الوسيط 3.3 (2.00 جم، 10.4 مللي مول) و3- كلورو - بيرازين -2- كاربالديهيد 3-chloro-pyrazine-2-carbaldehyde (1.48 جم، 10.4 مللي مول) في N،N-داي ميثيل فورماميد N,N-DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (10.0 مل) وداي ميثيل سلفوكسيد DIMETHYLSULFOXIDE (DMSO) (5.00 مل) لمدة 45 دقيقة عند 100

درجة مئوية في ميكروويف. تمت إضافة 1، 1، 1- تراي أسيتوكسي -1، 1- داي هيدرو -1، 2- بنزيدوكول -3(H1)- أون 1,1,1--Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (4.40 جم، 10.4 مللي مول) وتم تقليب الخليط لمدة 1 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تم صب خليط التفاعل في المياه WATER (H2O)، ترشيحه، غسله باستخدام المياه WATER (H2O) وتجفيفه للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 279

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.41 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 4.6



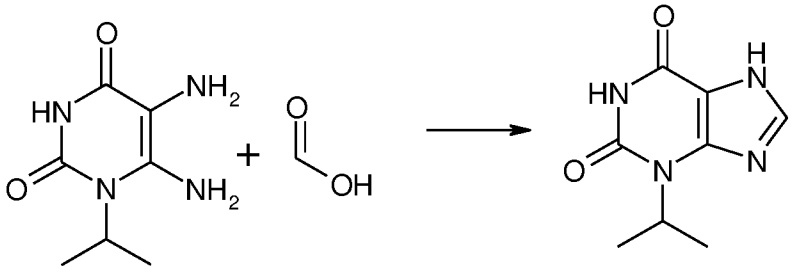
3.1 4.6

تم تحضير المركب الوسيط 4.6 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 4.1 باستخدام المركب الوسيط 3.1 و2- كلورو -6- ميثيل - بيريدين -3- كاربالديهيد 2--3-chloro-6-methyl-pyridine carbaldehyde.

MS (ESI+): (M+H)+ 320

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.64 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 4.7



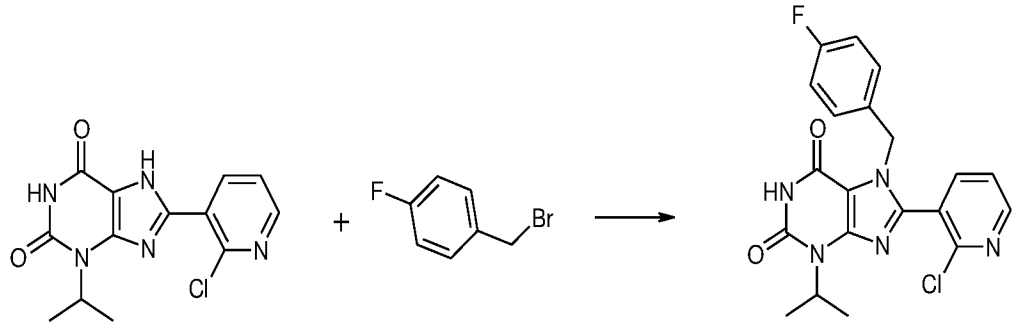
3.1 4.7

إلى خليط من المركب الوسيط 3.1 (3.00 جم، 16.3 مللي مول) في داي إيثوكسي ميثوكسي - إيثان diethoxymethoxy-ethane(25.4 مل، 153 مللي مول) تمت إضافة حمض فورميك formic acid (823 ميكرولتر، 18.8 مللي مول) وتم تقليب الخليط عند 150 درجة مئوية طوال الليل. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، ترشيحه وتم غسل الراسب باستخدام t- بيوتيل ميثيل إيثر Tert-butylmethylether (tBME) وتجفيفه (2.82 جم، 89 %) لإعطاء المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 195

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.36 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 5.1



4.1 5.1

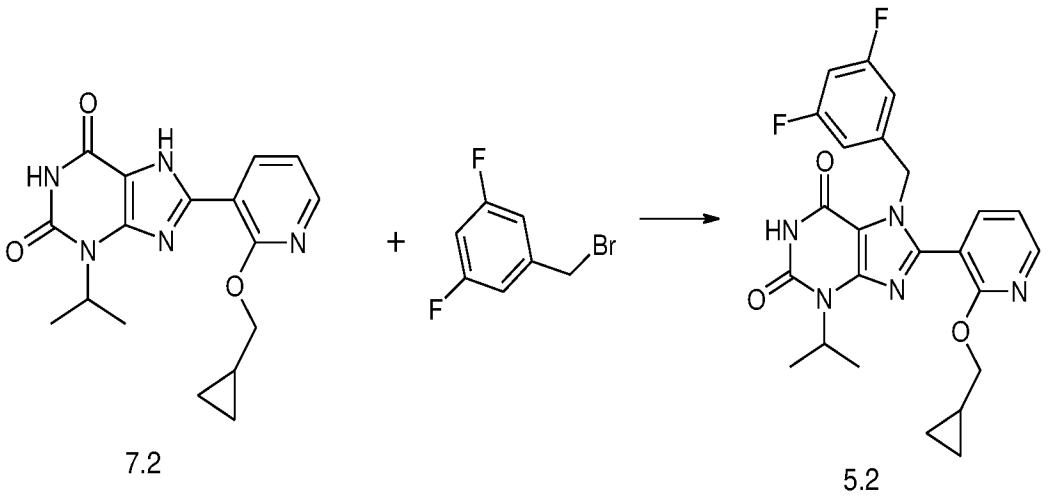
إلى خليط من المركب الوسيط 4.1 (250 مجم، 0.818 مللي مول) في N، N-داي ميثيل فورماميد N,N-DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (7.00 مل) تمت إضافة N-إيثيل- داي أيزو بروبيل أمين N-ETHYL-DIISOPROPYLAMINE (DIPEA) (0.169 مل، 0.981 مللي مول) وتم تقليب الخليط 15 دقيقة عند 55 درجة مئوية. تمت إضافة 1- برومو ميثيل -4-

فلورو - بنزين bromomethyl-4-fluoro-benzene-1 (0.102 مل، 0.818 مللي مول) وتم تقليب الخليط عند 55 درجة مئوية طوال الليل. تمت إضافة المياه WATER (H2O) واستخلاص الخليط الناتج مرتين باستخدام إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc). تم غسل الطبقات العضوية الممزوجة باستخدام محلول كلوريد الصوديوم Sodium chloride (Nacl) مشبع، تجفيفها، تركيزها وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 415

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.79 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 5.2



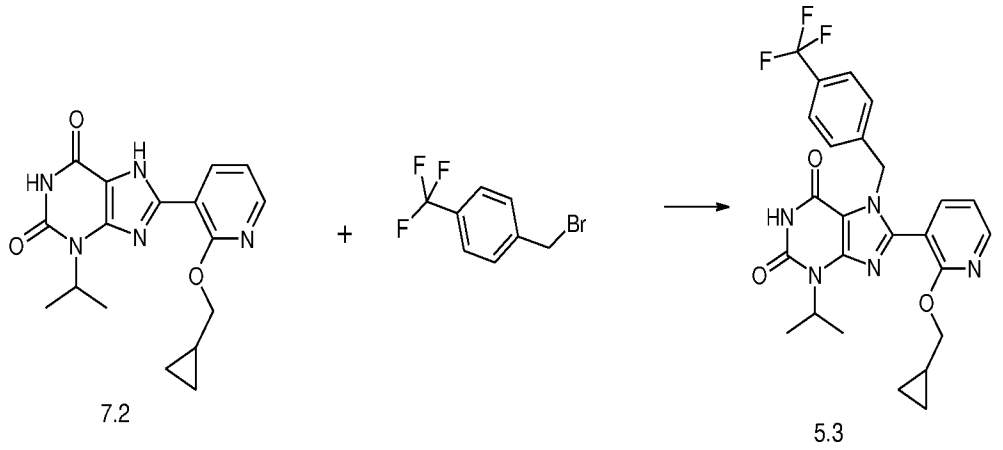
7.2 5.2

تم تحضير المركب الوسيط 5.2 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 7.2 و 1- برومو ميثيل -3، 5- داي فلورو - بنزين bromomethyl-3,5-difluoro-benzene-1.

MS (ESI+): (M+H)+ 468

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.72 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 5.3



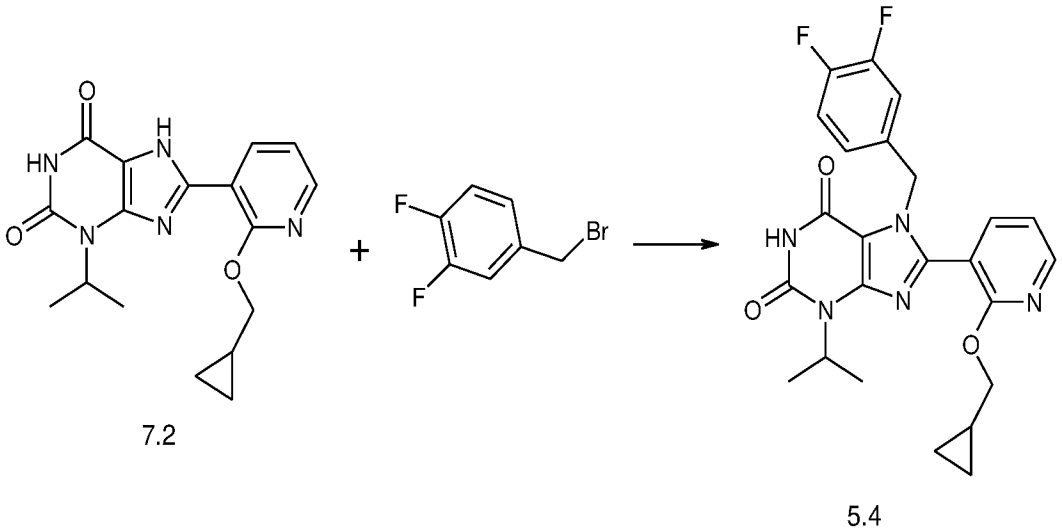
7.2 5.3

تم تحضير المركب الوسيط 5.3 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 7.2 و1- برومو ميثيل -4-تراي فلورو ميثيل - بنزين 1--bromomethyl-4-trifluoromethyl .benzene

MS (ESI+): (M+H)+ 500

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.76 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 5.4



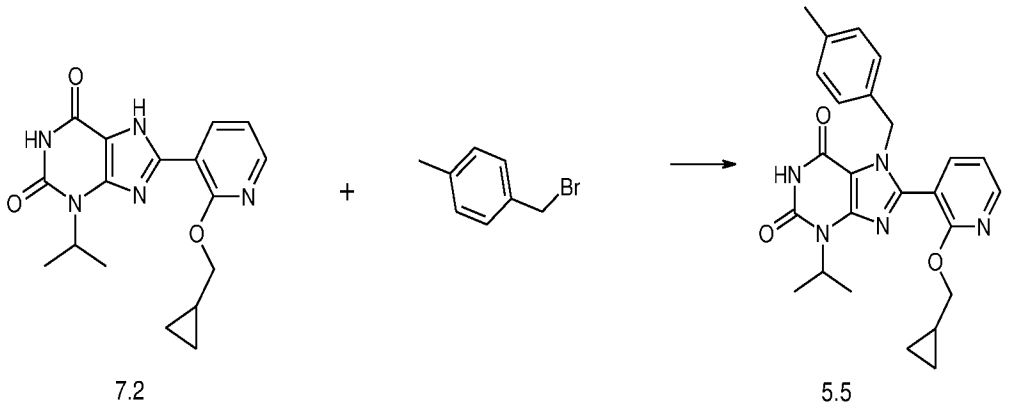
7.2 5.4

تم تحضير المركب الوسيط 5.4 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 7.2 و4- برومو ميثيل -1، 2- داي فلورو - بنزين 4--bromomethyl-1,2-difluoro .benzene

MS (ESI+): (M+H)+ 468

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.72 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 5.5



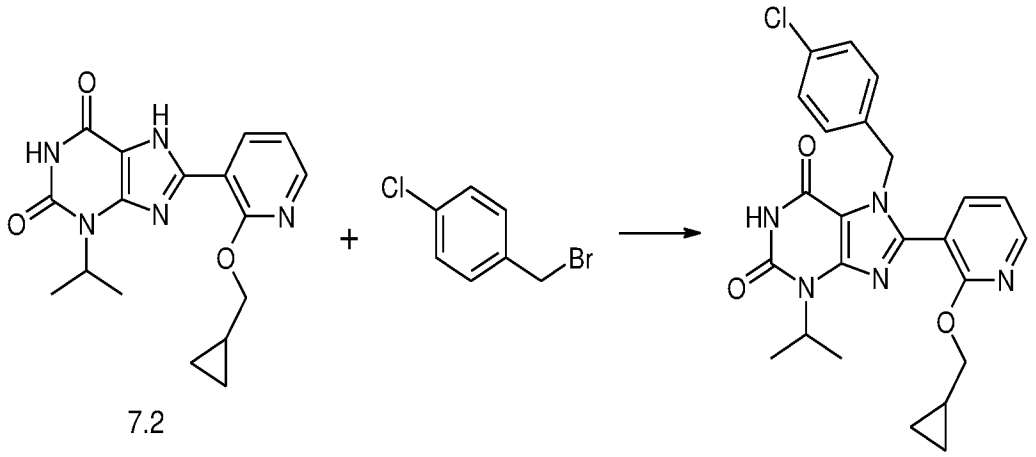
7.2 5.5

تم تحضير المركب الوسيط 5.5 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5. باستخدام المركب الوسيط 7.2 و1- برومو ميثيل -4- ميثيل - بنزين 1-bromomethyl-4-methyl-benzene.

MS (ESI+): (M+H)+ 466

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.74 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 5.6



7.2

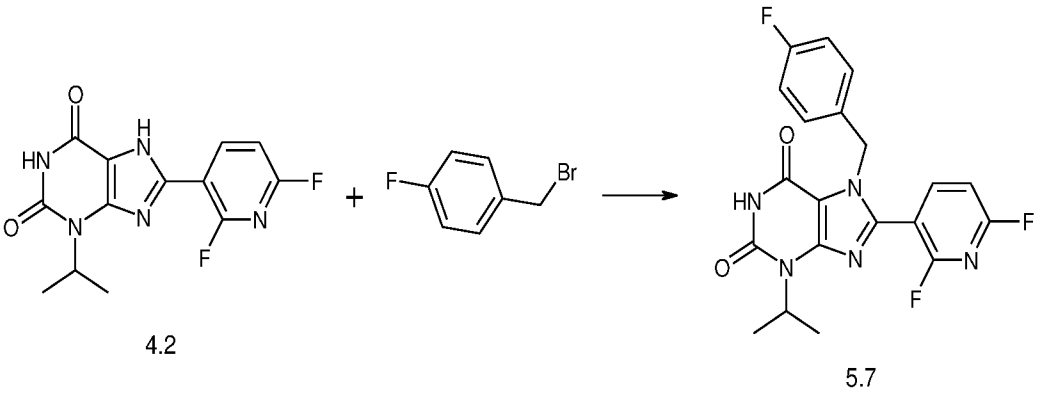
5.6

تم تحضير المركب الوسيط 5.6 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 7.2 و1- برومو ميثيل -4- كلورو - بنزين 1-bromomethyl-4-chloro-benzene.

MS (ESI+): (M+H)+ 467

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.74 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 5.7



4.2

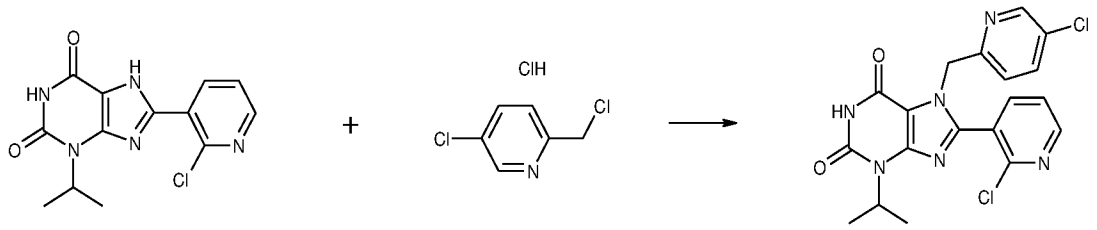
5.7

تم تحضير المركب الوسيط 5.7 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 4.2 و1- برومو ميثيل -4- فلورو - بنزين 1-bromomethyl-4-fluoro-benzene.

MS (ESI+): (M+H)+ 416

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.87 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 5.8



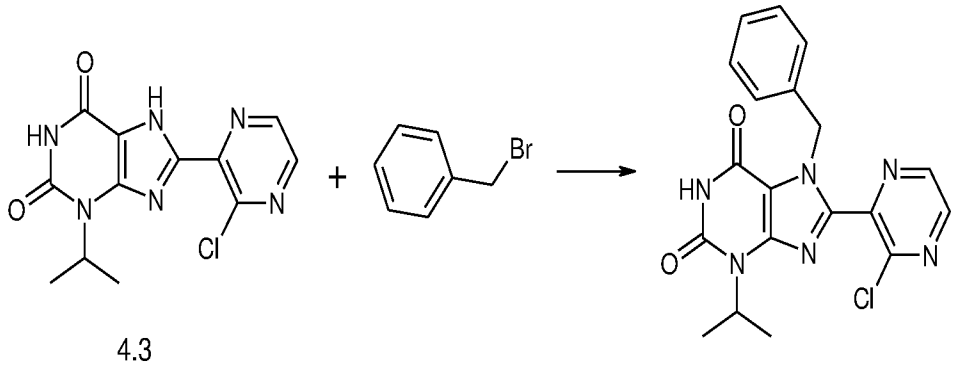
4.1 5.8

تم تحضير المركب الوسيط 5.8 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 4.1 وهيدروكلوريد 5- كلورو -2- كلورو ميثيل - بيريدين 5--chloro-2-chloromethyl pyridine hydrochloride.

MS (ESI+): (M+H)+ 431

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.75 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 5.9



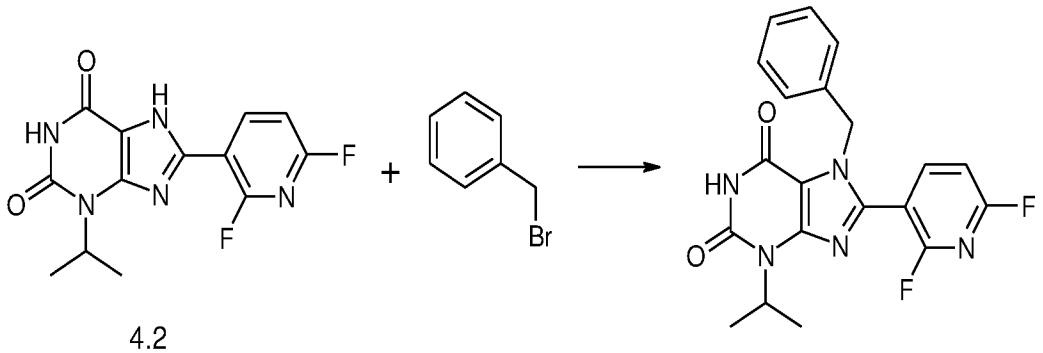
4.3 5.9

تم تحضير المركب الوسيط 5.9 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 4.3 وبرومو ميثيل - بنزين bromomethyl-benzene.

MS (ESI+): (M+H)+ 397

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.81 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 5.10



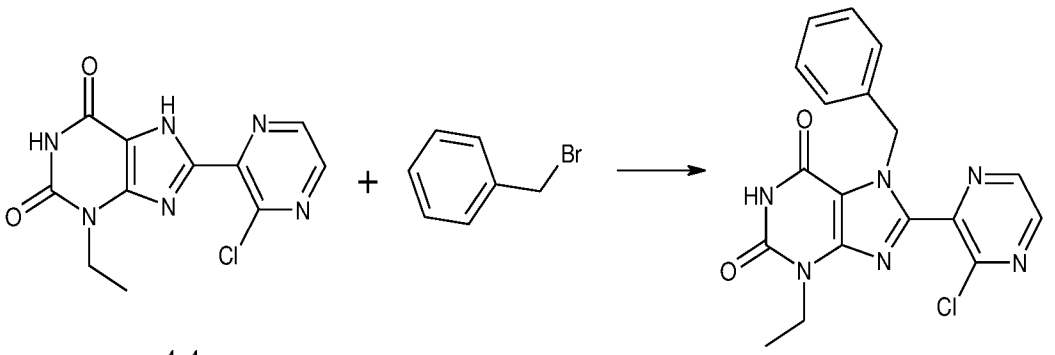
4.2 5.10

تم تحضير المركب الوسيط 5.10 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 4.2 وبرومو ميثيل - بنزين bromomethyl-benzene.

MS (ESI+): (M+H)+ 398

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.86 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 5.12



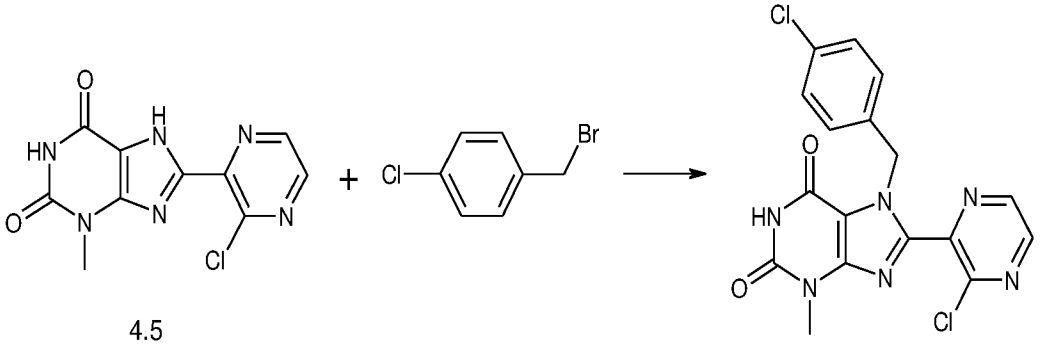
4. 4 5. 12

تم تحضير المركب الوسيط 5.12 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 4.4 وبرومو ميثيل - بنزين bromomethyl-benzene.

MS (ESI+): (M+H)+ 383

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.7 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 5.13



4.5

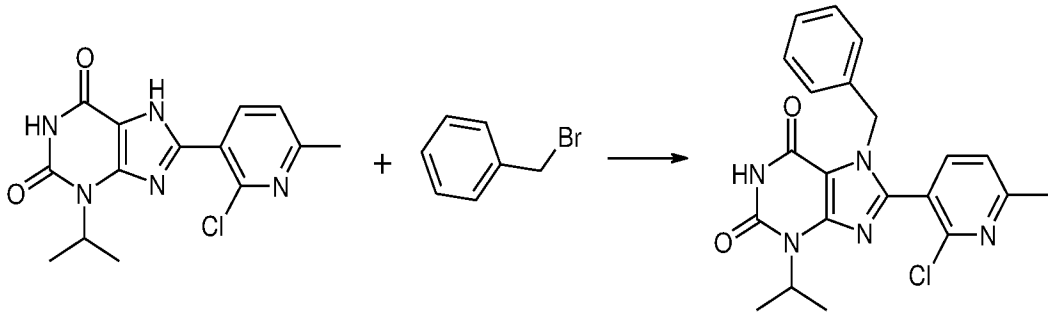
5.13

تم تحضير المركب الوسيط 5.13 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 4.5 و1- برومو ميثيل -4- كلورو - بنزين 1-bromomethyl-4-chloro-benzene.

MS (ESI+): (M+H)+ 403

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.74 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 5.14



4.6

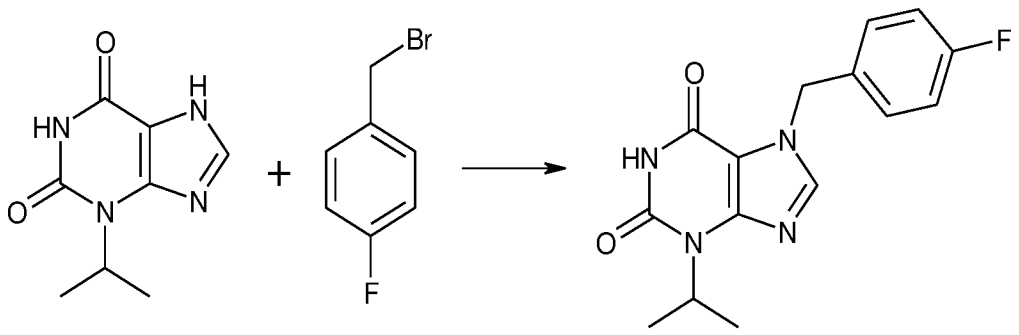
5.14

تم تحضير المركب الوسيط 5.14 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 4.6 وبرومو ميثيل - بنزين bromomethyl-benzene.

MS (ESI+): (M+H)+ 410

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.84 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 5.15



4.7

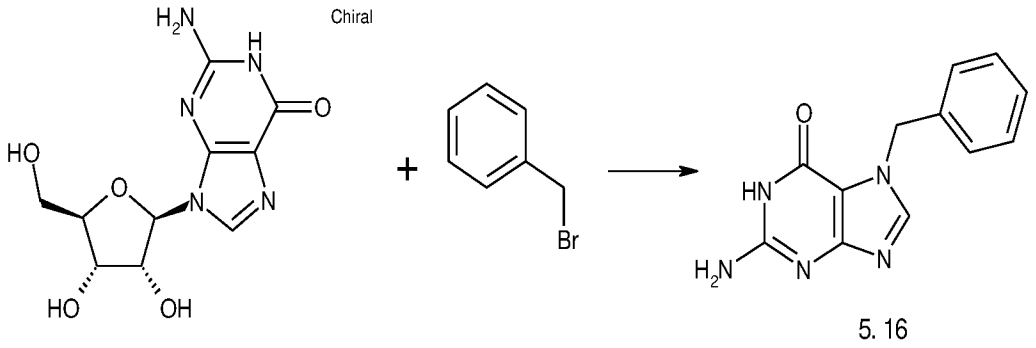
5.15

تم تحضير المركب الوسيط 5.15 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 4.7 و1- برومو ميثيل -4- فلورو - بنزين 1-bromomethyl-4-fluoro-benzene.

MS (ESI+): (M+H)+ 303

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.48 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 5.16



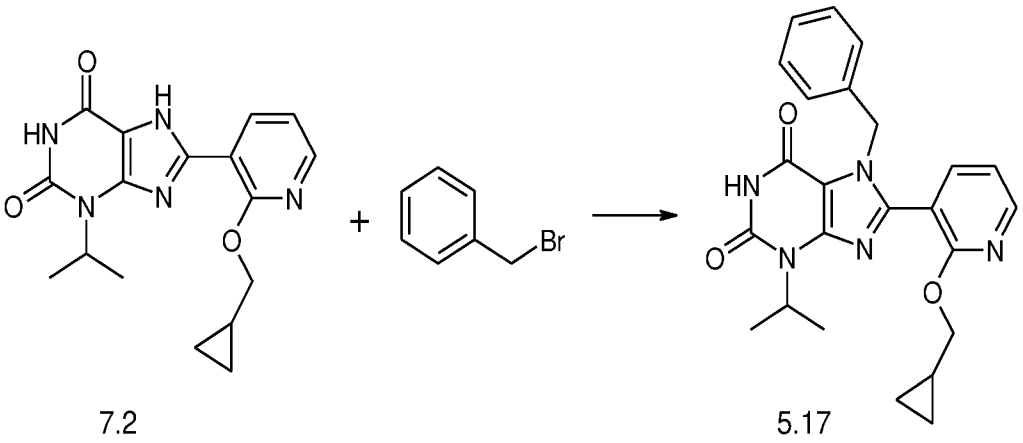
5. 16

إلى خليط من 2- أمينو -9-(2R)، R3، S4، 35-(R)، 4- داي هيدروكسي -5-هيدروكسي ميثيل - تتراهيدرو - فيوران -2-يل)-1، 9- داي هيدرو - بيورين -6- أون 2--9-amino ((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)- 1,9-dihydro-purin-6-one (50.0 جم، 177 مللي مول) في داي ميثيل سلفوكسيد DIMETHYLSULFOXIDE (DMSO) (133 مل) تمت إضافة برومو ميثيل - بنزين bromomethyl-benzene (25.2 مل، 212 مللي مول) بالتقطير. تم تقليب الخليط الناتج لمدة 3 ساعات عند 50 درجة مئوية. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتمت إضافة محلول كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (Hcl) (4 مول/ لتر، 102 مل، 406 مللي مول) بالتقطير. تم تقليب الخليط لمدة 5 ساعات عند 70 درجة مئوية، ثم عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم ترشيح الراسب الذي تم الحصول عليه، غسله باستخدام ميثانول methanol (meoh) بارد وتجفيفه للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 242

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.28 دقيقة، الطريقة د

المركب الوسيط 5.17



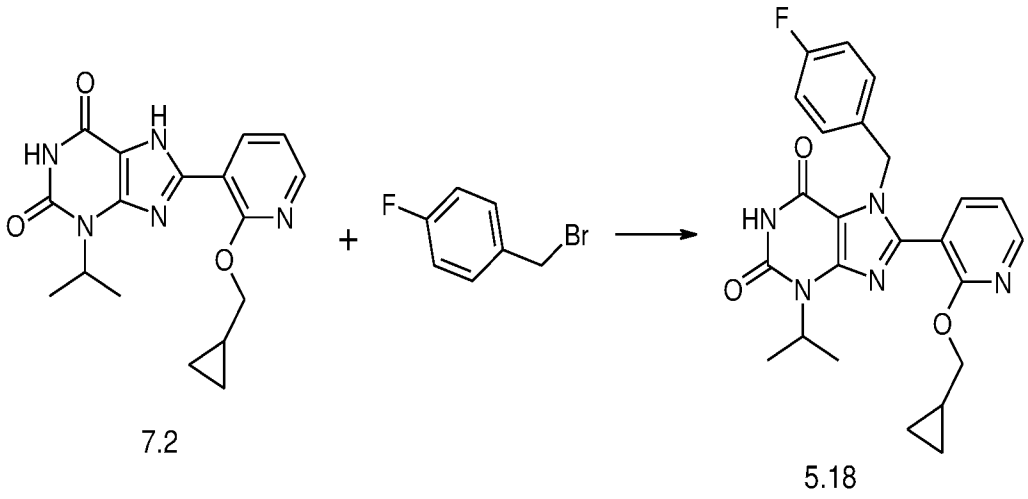
7.2 5.17

تم تحضير المركب الوسيط 5.17 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 7.2 وبرومو ميثيل - بنزين bromomethyl-benzene.

MS (ESI+): (M+H)+ 432

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.69 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 5.18



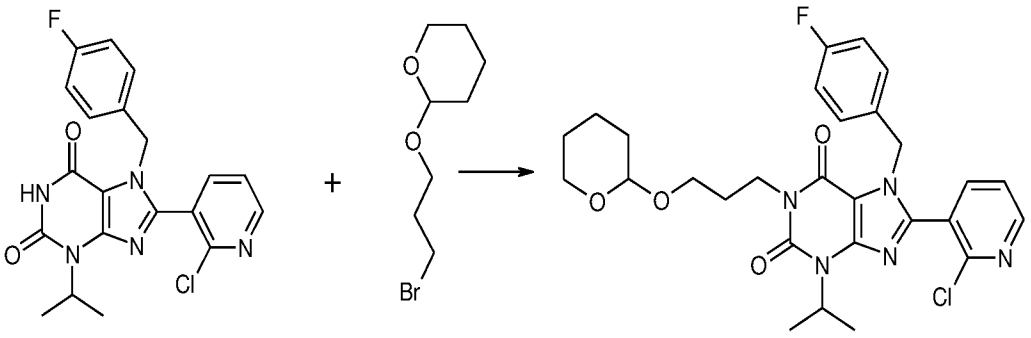
7.2 5.18

تم تحضير المركب الوسيط 5.18 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.1 باستخدام المركب الوسيط 7.2 و1- برومو ميثيل -4- فلورو - بنزين 1-bromomethyl-4-fluoro-benzene.

MS (ESI+): (M+H)+ 450

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.70 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 6.1



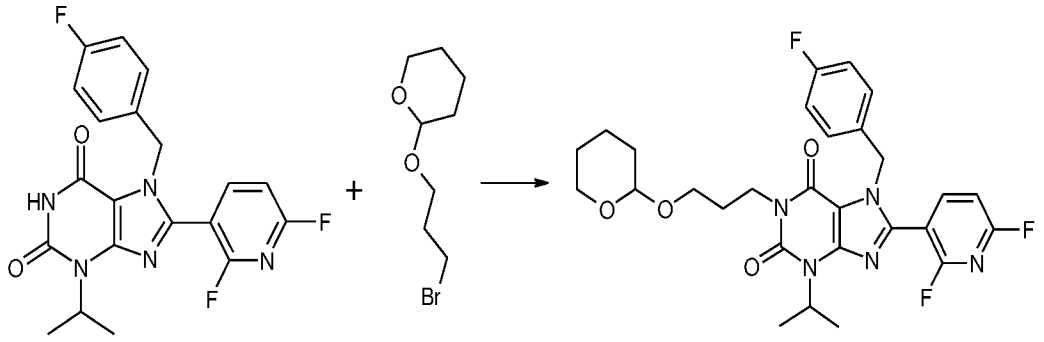
5.1 6.1

إلى خليط من المركب الوسيط 5.1 (1.32 جم، 3.19 مللي مول) في N، N–داي ميثيل فورماميد N,N–DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (40.0 مل) تمت إضافة كربونات البوتاسيوم (POTASSIUM CARBONATE K2CO3) (0.882 جم، 6.38 مللي مول) و2–(3– برومو – بروبوكسي)– تتراهيدرو – بيران 2–tetrahydro–pyran–(3–bromo–propoxy) (0.809 مل، 4.79 مللي مول) وتم تقليب الخليط عند 50 درجة مئوية طوال الليل. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة المياه WATER (H2O) واستخلاصه باستخدام إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc). تم غسل الطبقات العضوية الممزوجة باستخدام محلول كلوريد الصوديوم Sodium chloride (Nacl) مشبع، تجفيفها، تركيزها في وسط مفرغ وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 557

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.78 دقيقة، الطريقة د

المركب الوسيط 6.2



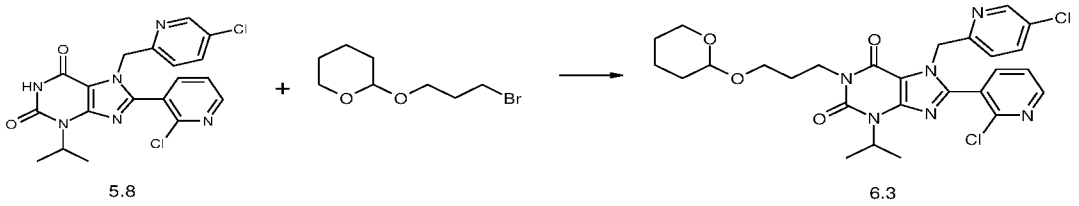
5.7 6.2

تم تحضير المركب الوسيط 6.2 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 6.1 باستخدام المركب الوسيط 5.7.

MS (ESI+): (M+H)+ 558

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.81 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 6.3



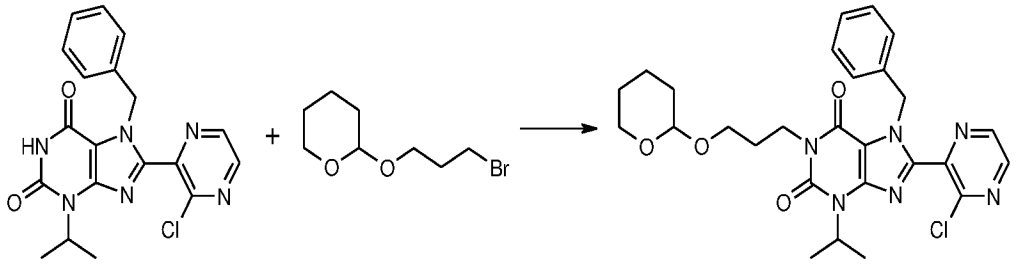
5.8 6.3

تم تحضير المركب الوسيط 6.3 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 5.8 باستخدام المركب الوسيط 5.7.

MS (ESI+): (M+H)+ 573

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 1.04 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 6.4



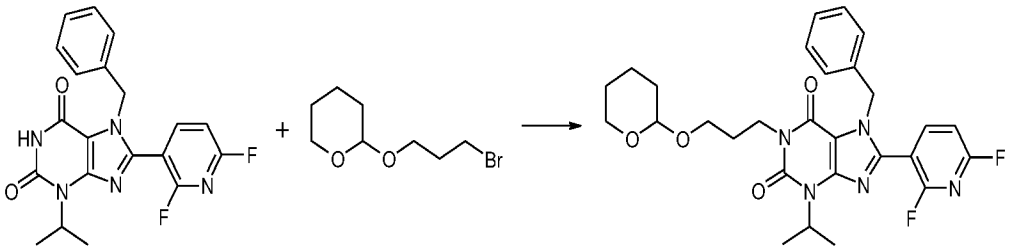
5.9 6.4

تم تحضير المركب الوسيط 6.4 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 6.1 باستخدام المركب الوسيط 5.9.

MS (ESI+): (M+H)+ 539

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.78 دقيقة، الطريقة د

المركب الوسيط 6.5



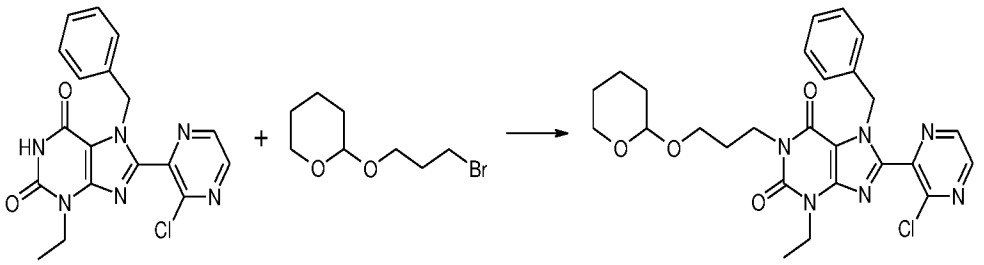
5.10 6.5

تم تحضير المركب الوسيط 6.5 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 6.1 باستخدام المركب الوسيط 5.10.

MS (ESI+): (M+H)+ 540

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.81 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 6.6



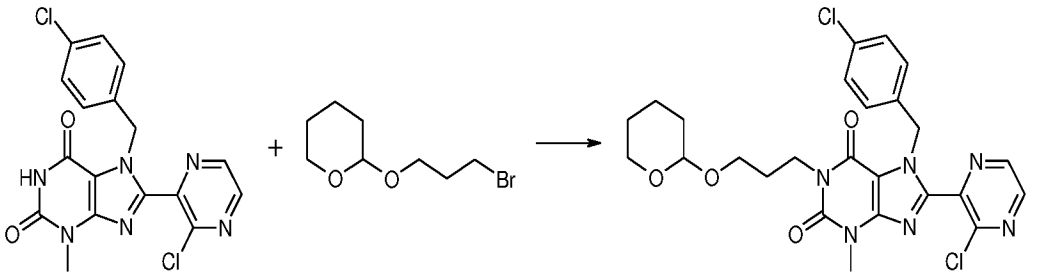
5.12 6.6

تم تحضير المركب الوسيط 6.6 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 6.1 باستخدام المركب الوسيط 5.12.

MS (ESI+): (M+H)+ 525

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 1.26 دقيقة، الطريقة ج

المركب الوسيط 6.7



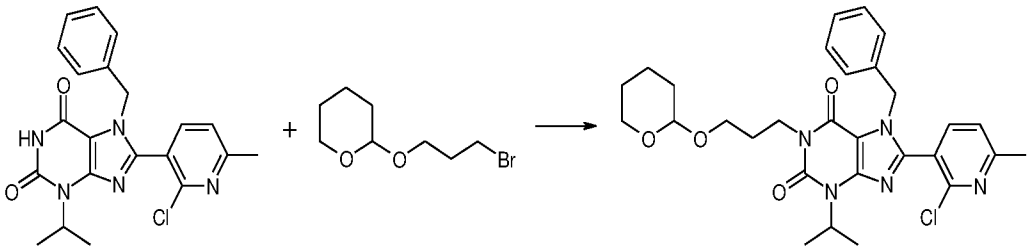
5.13 6.7

تم تحضير المركب الوسيط 6.7 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 6.1 باستخدام المركب الوسيط 6.7.

MS (ESI+): (M+H)+ 545

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.74 دقيقة، الطريقة د

المركب الوسيط 6.8



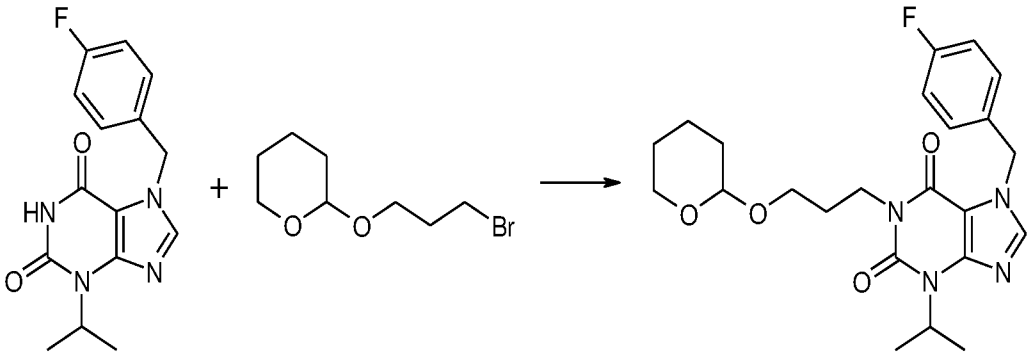
5.14 6.8

تم تحضير المركب الوسيط 6.8 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 6.1 باستخدام المركب الوسيط 5.14.

MS (ESI+): (M+H)+ 552

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.80 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 6.9



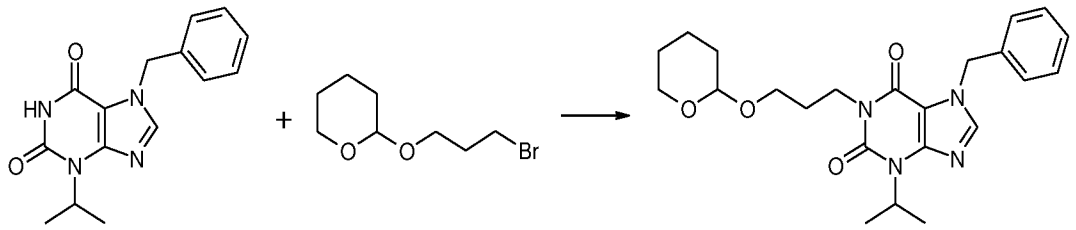
5.15 6.9

تم تحضير المركب الوسيط 6.9 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 6.1 باستخدام المركب الوسيط 5.15.

MS (ESI+): (M+H)+ 446

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.70 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 6.10



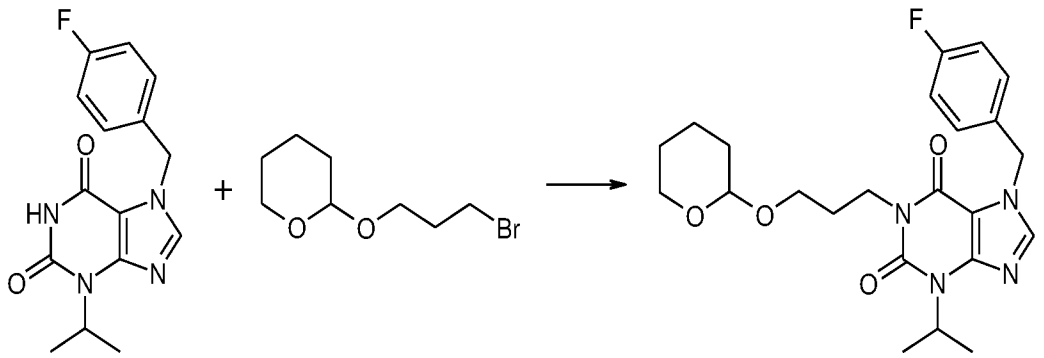
10.1 6.10

تم تحضير المركب الوسيط 6.10 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 6.1 باستخدام المركب الوسيط 10.1.

MS (ESI+): (M+H)+ 428

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.97 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 6.11



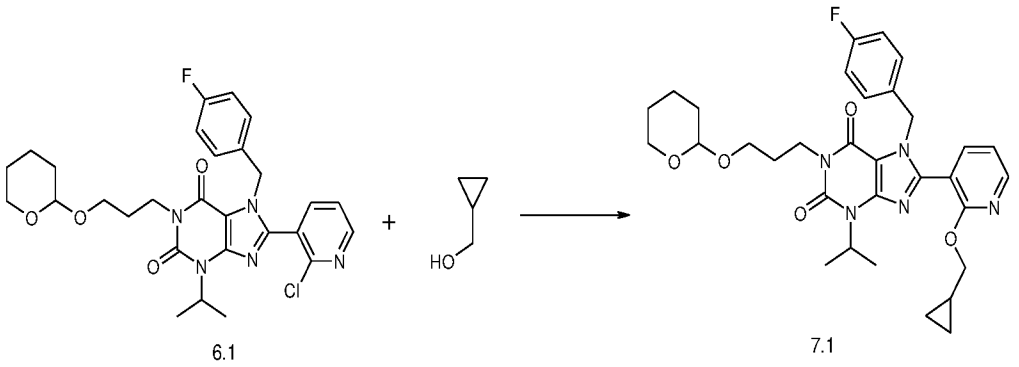
5.15 6.11

تم تحضير المركب الوسيط 6.11 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 6.1 باستخدام المركب الوسيط 5.15.

MS (ESI+): (M+H)+ 446

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.70 دقيقة، الطريقة ز

7.1 الوسيط المركب

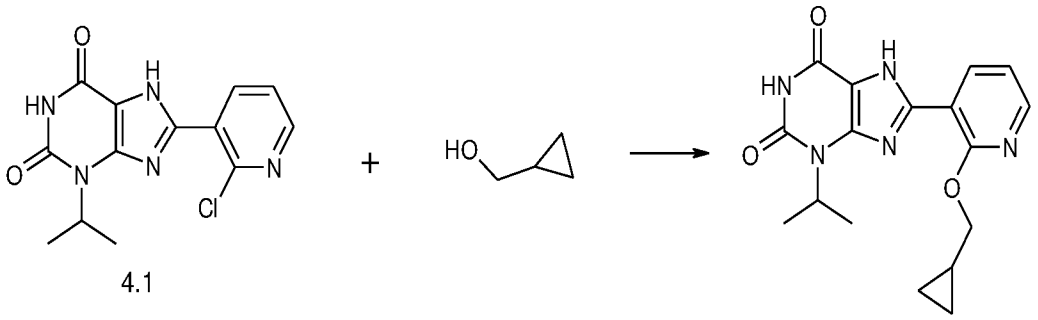


إلى خليط من المركب الوسيط 6.1 (1.48 جم، 2.66 مللي مول) وسيكلو بروبيل – ميثانول cyclopropyl–methanol (5.00 مل، 63.1 مللي مول) تمت إضافة صوديوم هيدريد (NaH) sodium hydride (55 %، 0.232 جم، 5.32 مللي مول). تم تقليب الخليط 4 ساعات عند 100 درجة مئوية. تمت إضافة المياه WATER (H2O) (100 مل) ومحلول كلوريد الأمونيوم Ammonium chloride (NH4Cl) (27 %، 50 مل) وتم استخلاص الخليط الناتج باستخدام إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc). تم غسل الطبقات العضوية الممزوجة باستخدام محلول كلوريد الصوديوم Sodium chloride (Nacl) مشبع (50 مل)، تجفيفها، تركيزها في وسط مفرغ وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 593

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.87 دقيقة، الطريقة د

المركب الوسيط 7.2



4.1

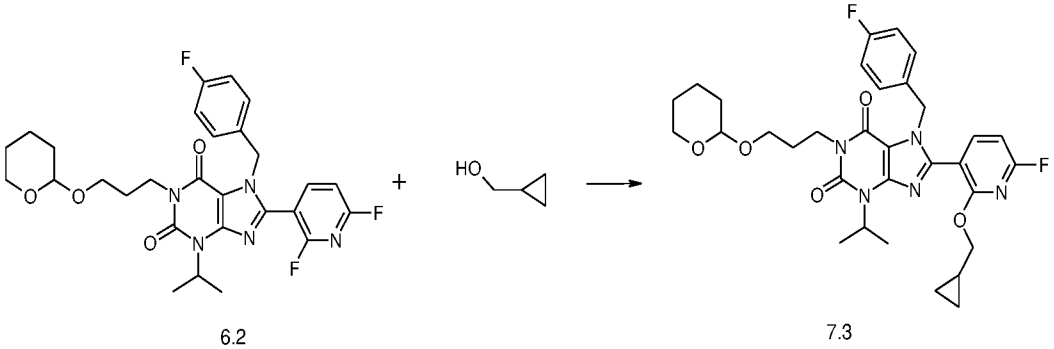
7.2

إلى خليط من المركب الوسيط 4.1 (1.36 جم، 4.43 مللي مول) في سيكلو بروبيل – ميثانول cyclopropyl–methanol (4.00 مل، 49.4 مللي مول) تمت إضافة صوديوم هيدريد (NaH) sodium hydride (60 %، 0.621 جم، 15.5 مللي مول) على أجزاء تحت حمام ثلج مبرد. تم تقليب الخليط عند 120 درجة مئوية لمدة 8 ساعات وطوال الليل عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة المياه WATER (H2O) وإيثر بترولي PETROLEUM ETHER (PE)وتم فصل الطبقات. تم ضبط الرقم الهيدروجيني للطبقة المائية إلى الرقم الهيدروجيني =4–5 بواسطة إضافة حمض أسيتيك acetic acid (HOAc). تم تقليب الخليط طوال الليل، ترشيحه وتجفيف الراسب الذي تم الحصول عليه لإعطاء المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 342.

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.88 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 7.3



6.2

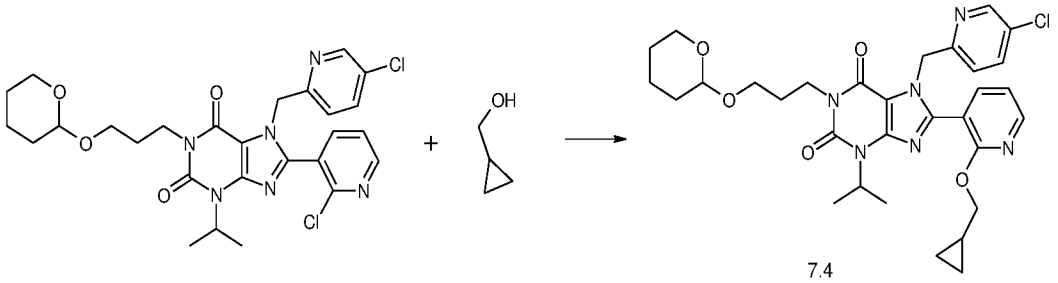
7.3

إلى خليط من المركب الوسيط 6.2 (362 مجم، 0.487 مللي مول) في دايوكسان dioxane (3.00 مل) تمت إضافة سيكلو بروبيل - ميثانول cyclopropyl-methanol (39.5 ميكرولتر، 0.487 مللي مول) وبوتاسيوم 2- ميثيل - بروبان -2- أولات potassium 2-methyl-propan-2-olate (54.7 مجم، 0.487 مللي مول). تم تقليب الخليط لمدة 2 ساعات عند 40 درجة مئوية. تم ترشيح الخليط وتنقيته بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 610

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.91 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 7.4



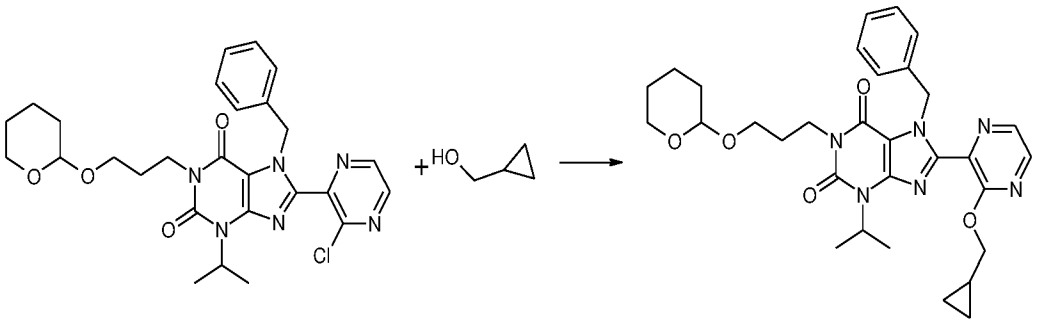
6.3 7.4

تم تحضير المركب الوسيط 7.4 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 7.1 باستخدام المركب الوسيط 6.3.

MS (ESI+): (M+H)+ 609

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 1.17 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 7.5



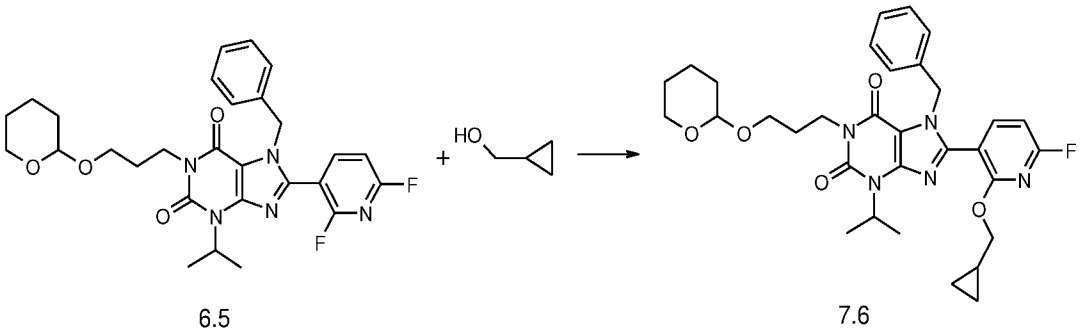
6.4 7.5

تم تحضير المركب الوسيط 7.5 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 7.1 باستخدام المركب الوسيط 6.4.

MS (ESI+): (M+H)+ 575

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.84 دقيقة، الطريقة د

المركب الوسيط 7.6



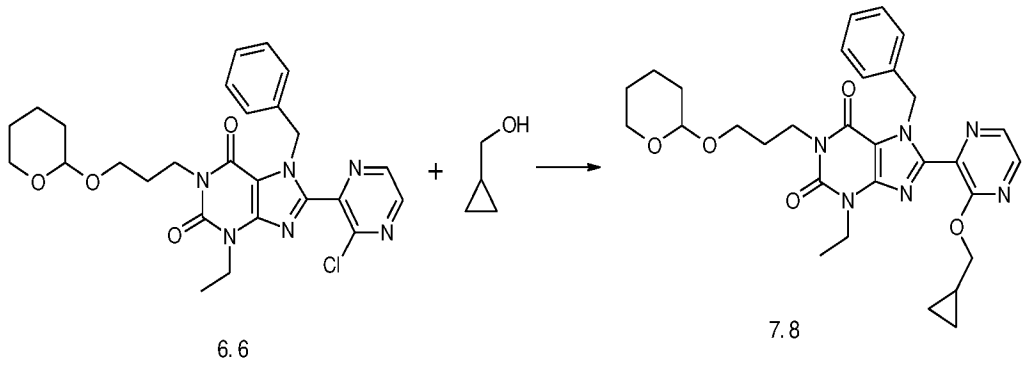
6.5 7.6

تم تحضير المركب الوسيط 7.6 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 7.3 باستخدام المركب الوسيط 6.5.

MS (ESI+): (M+H)+ 592

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.91 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 7.8



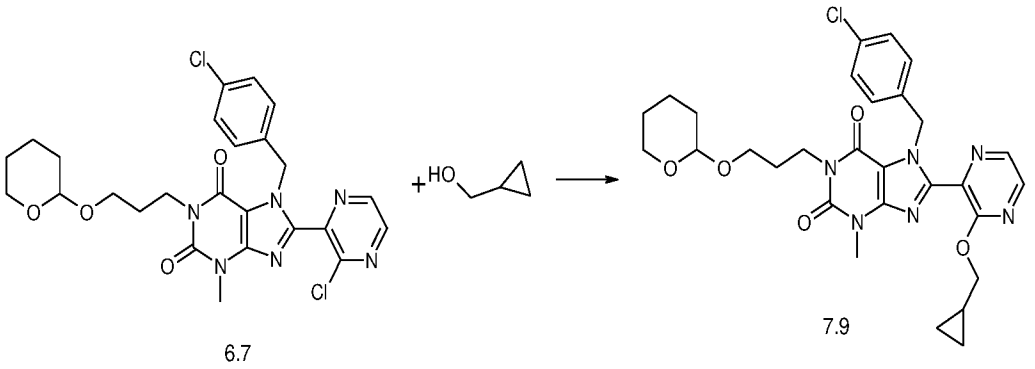
6.6 7.8

تم تحضير المركب الوسيط 7.8 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 7.3 باستخدام المركب الوسيط 6.6.

MS (ESI+): (M+H)+ 562

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.79 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 7.9



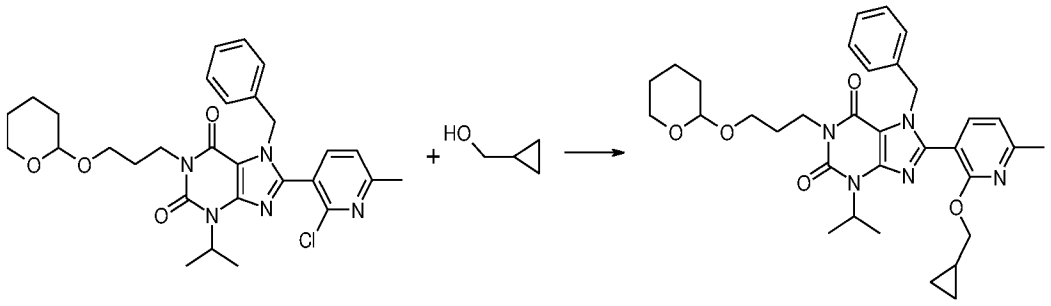
6.7 7.9

تم تحضير المركب الوسيط 7.9 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 7.1 باستخدام المركب الوسيط 6.7.

MS (ESI+): (M+H)+ 582

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.81 دقيقة، الطريقة د

المركب الوسيط 7.10



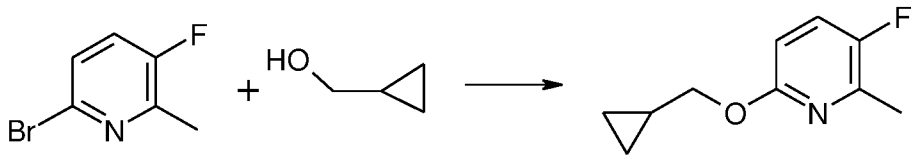
6.8 7.10

تم تحضير المركب الوسيط 7.10 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 7.1 باستخدام المركب الوسيط 6.8.

MS (ESI+): (M+H)+ 588

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.93 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 7.11



7.11

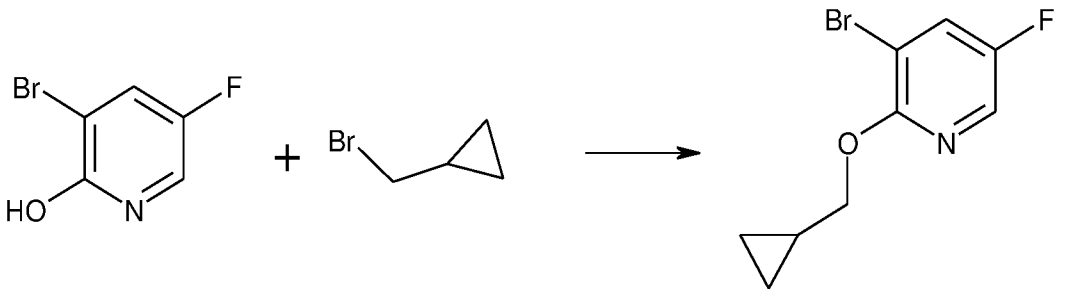
تم إجراء التفاعل تحت جو من الأرجون argon. تم تقليب خليط من راسيمي -2-(داي-t- بيوتيل فوسفينو)-1، 1'-بينافثيل rac-2-(di-t-butylphosphino)-1,1'-binaphtyl (210 مجم، 0.526 مللي مول) وأسيتات بالاديوم palladium(II) acetate (II) (118 مجم، 0.526 مللي مول) لمدة 5 دقائق. تمت إضافة 6- برومو -3- فلورو -2- ميثيل - بيريدين 6--3-bromo fluoro-2-methyl-pyridine (1.00 جم، 5.26 مللي مول)، سيكلو بروبيل - ميثانول cyclopropyl-methanol (820 ميكرولتر ، 10.5 مللي مول) وكربونات كالسيوم (Ca2Co3) Calcium carbonate (1.72 جم، 5.26 مللي مول) وتم تقليب الخليط لمدة 45 دقيقة عند 140 درجة مئوية في فرن ميكروويف. تم ترشيح الخليط وتركيزه. تمت إضافة داي كلورو ميثان (DCM)

DICHLOROMETHANE والمياه WATER (H2O) وتم فصل الطبقات. تم تركيز الطبقة العضوية وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 182

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.98 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 7.12



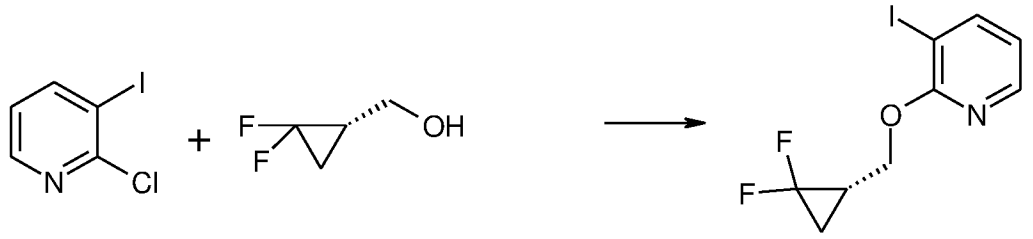
7.12

تم تقليب خليط من 3- برومو -5- فلورو - بيريدين -2- أول (500 مجم، 2.60 مللي مول)، سيكلو بروبيل - ميثانول cyclopropyl-methanol (505 ميكرولتر، 5.21 مللي مول) وكربونات الفضة Silver carbonate (Ag2CO3) (862 مجم، 3.13 مللي مول) في n- هكسان (20.0 مل) لمدة 10 دقيقة عند 400 وات في فرن ميكروويف. تم فصل الخليط بالترشيح، غسله باستخدام n- هكسان وتركيزه للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 247

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 1.04 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 7.13



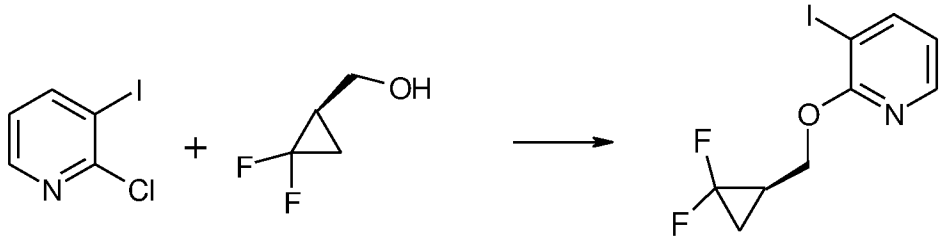
7.13

إلى خليط من ((S1)-2، 2- داي فلورو - سيكلو بروبيل)- ميثانول (تم تحضيره وفقًا لـ الطلب الدولي 2016/041845) تمت إضافة (298 مجم، 0.76 مللي مول) في تترا هيدروفيوران (TETRAHYDROFURAN (THF) (2.50 مل) صوديوم هيدريد sodium hydride (NaH) (150 مجم، 3.76 مللي مول). تم تقليب الخليط لمدة 15 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة، بعد ذلك تمت إضافة 2- كلورو -3- يودو - بيريدين (600 مجم، 2.51 مللي مول). تم تقليب الخليط طوال الليل عند 50 درجة مئوية وتبريده إلى درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة المياه (H2O) WATER وتم استخلاص الخليط باستخدام إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc). تم تجفيف الطبقات العضوية الممزوجة، تركيزها في وسط مفرغ وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج

MS (ESI+): (M+H)+ 312

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.97 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 7.14



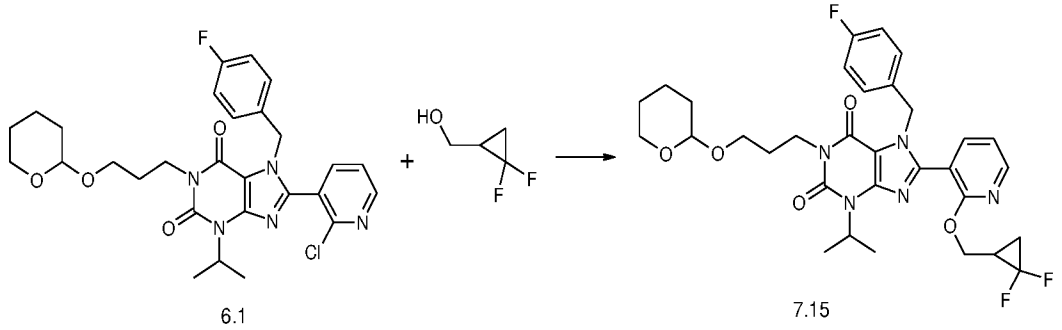
7.14

تم تحضير المركب الوسيط 7.14 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 7.13 باستخدام ((R1)-2، 2- داي فلورو - سيكلو بروبيل)- ميثانول (تم تحضيره وفقًا لـ الطلب الدولي 2016/041845).

MS (ESI+): (M+H)+ 312

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.97 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 7.15



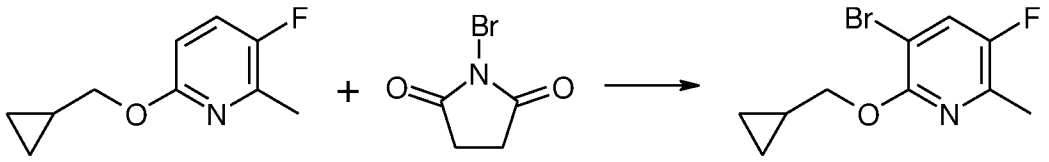
6.1 7.15

إلى خليط من (2، 2- داي فلورو - سيكلو بروبيل)- ميثانول (117 مجم، 1.08 مللي مول) في N، N-داي ميثيل فورماميد N,N-DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (1.00 مل) تمت إضافة المركب الوسيط 6.1 (300 مجم، 0.540 مللي مول). تم تقليب الخليط 1 ساعات عند 50 درجة مئوية. تمت إضافة المياه WATER (H2O) وداي كلورو ميثان (DCM) DICHLOROMETHANE، تم فصل الطبقات وتم تجفيف الطبقة العضوية وتركيزها في وسط مفرغ للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 629

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.85 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 8.1



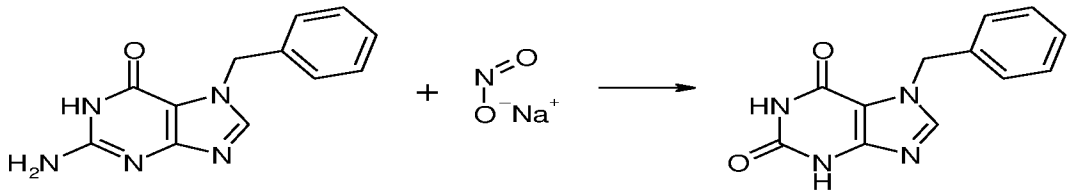
7.11 8.1

تمت إضافة 1- برومو - بيروليدين -2، 5- دايون (633 مجم، 3.56 مللي مول) إلى المركب الوسيط 7.11 (537 مجم، 2.96 مللي مول) في N، N-داي ميثيل فورماميد N,N- (DMF) DIMETHYLFORMAMIDE (5.00 مل). تم تقليب الخليط لمدة 2 ساعات عند 60 درجة مئوية. تمت إضافة محلول ثيوكبريتات الصوديوم (10 %) وداي كلورو ميثان (DCM) DICHLOROMETHANE وتم فصل الطبقات. تم تجفيف الطبقة العضوية، تركيزها في وسط مفرغ وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 261

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 1.15 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 9.1



5.16 9.1

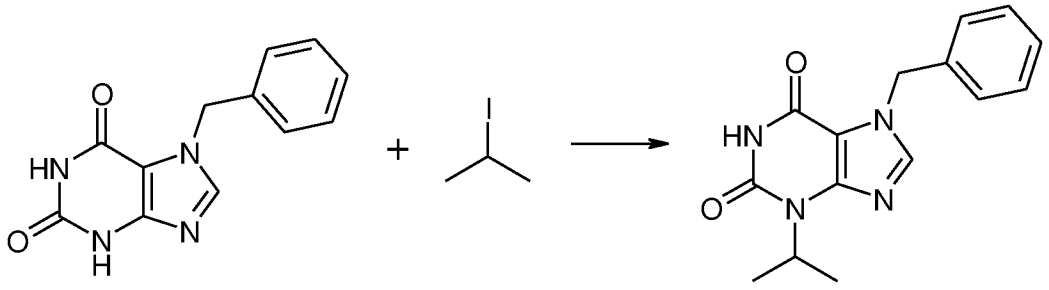
إلى خليط من المركب الوسيط 5.16 (5.76 جم، 23.9 مللي مول) في حمض أسيتيك (HOAc) acetic acid (80.0 مل) والمياه WATER (H2O)، تمت إضافة محلول من نتريت الصوديوم Sodium nitrite (NaNO2) (3.30 جم، 47.8 مللي مول) في المياه WATER (H2O) بالتقطير عند 50 درجة مئوية. تم تقليب الخليط لمدة 30 دقيقة عند 50 درجة مئوية. تمت إضافة مكافئ آخر لـ نتريت الصوديوم Sodium nitrite (NaNO2) (1 مكافئ) في المياه (H2O) WATER بالتقطير. تم تقليب الخليط لمدة 30 دقيقة عند 50 درجة مئوية وتبريده إلى درجة حرارة

الغرفة. تم فصل الراسب الناتج بالترشيح، غسله باستخدام المياه WATER (H2O)، تعليقه في المياه WATER/ACN (H2O) وتجفيفه بالتجميد لإعطاء المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 243.1

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.37 دقيقة، الطريقة أ

المركب الوسيط 10.1



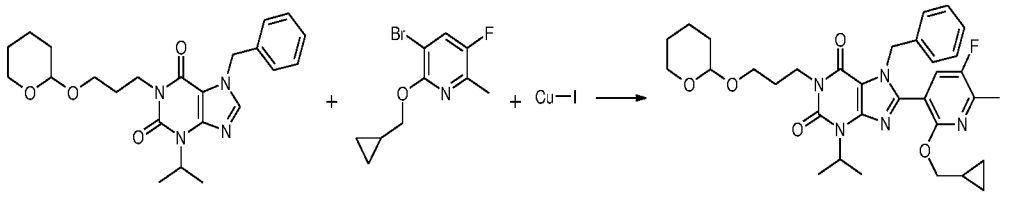
9.1 10.1

تم تسخين خليط من المركب الوسيط 9.1 (2.64 جم، 10.9 مللي مول) في N، N–داي ميثيل فورماميد N,N–DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (45.0 مل) إلى 50 درجة مئوية، بعد ذلك تمت إضافة صوديوم هيدريد sodium hydride (NaH) (476 مجم، 10.9 مللي مول). تم تقليب الخليط لمدة ساعتين. تمت إضافة 2– يودو – بروبان (5.45 مل، 54.5 مللي مول) وتم تقليب الخليط لمدة 2 ساعات عند 80 درجة مئوية. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتنقيته بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 285

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.65 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 11.1



6.10 8.1 11.1

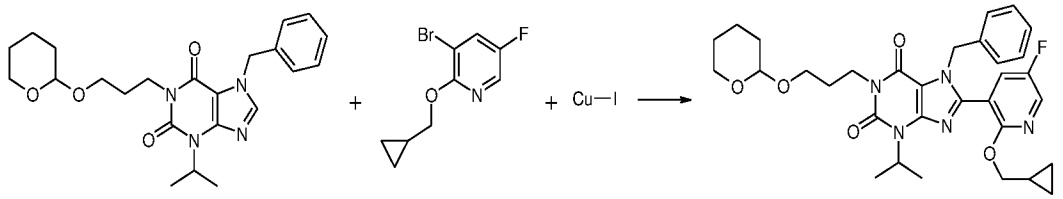
تم تقليب خليط من المركب الوسيط 8.1 (61.0 مجم، 0.234 مللي مول)، المركب الوسيط 6.10 (100 مجم، 0.234 مللي مول)، يوديد نحاس (I) (134 مجم، 0.703 مللي مول)، أسيتات بالاديوم (10.5 مجم، 0.047 مللي مول)، تراي سيكلو هيدروكسي فوسفين (26.3 مجم، 0.094 مللي مول) وكربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3) (64.8 مجم، 0.469 مللي مول) في تترا هيدروفيوران TETRAHYDROFURAN (THF) (207 ميكرولتر) و N، N–داي ميثيل فورماميد N,N–DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (438 ميكرولتر) عند 130 درجة مئوية طوال الليل.

تمت إضافة ميثانول methanol (meoh)، تم ترشيح الخليط الناتج، تركيزها في وسط مفرغ وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 607

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC): زمن الاحتجاز = 0.96 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 11.2



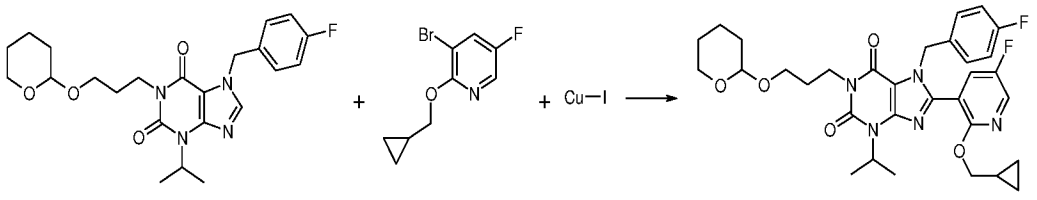
6.10 7.12 11.2

تم تحضير المركب الوسيط 11.2 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 11.1 باستخدام المركب الوسيط 6.10 والمركب الوسيط 7.12.

MS (ESI+): (M+H)+ 593

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.91 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 11.3



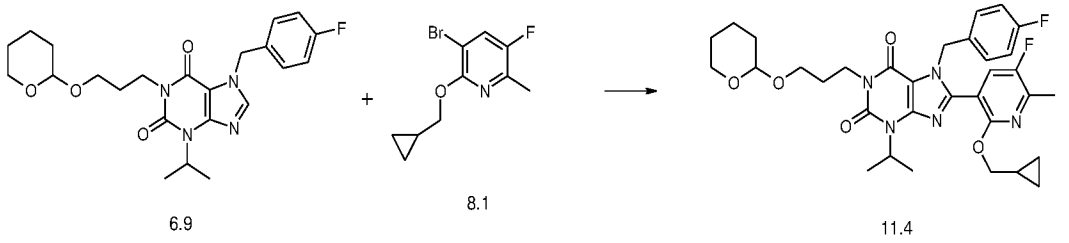
6.11 7.12 11.3

تم تحضير المركب الوسيط 11.3 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 11.1 باستخدام المركب الوسيط 6.11 والمركب الوسيط 7.12.

MS (ESI+): (M+H)+ 611

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.91 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 11.4



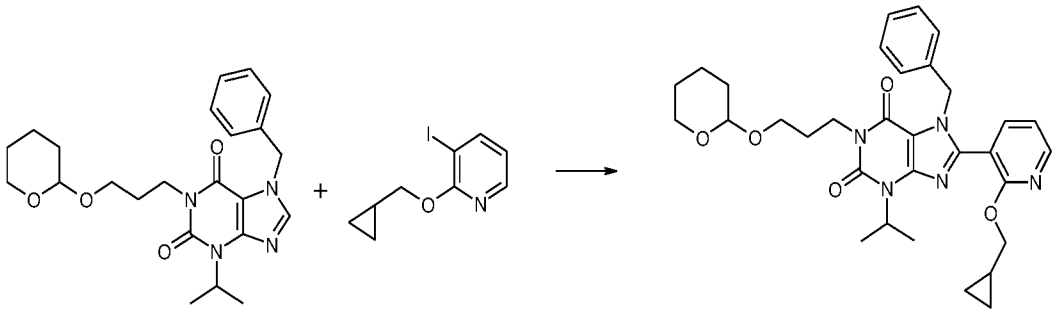
6.9 8.1 11.4

تم تحضير المركب الوسيط 11.4 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 11.1 باستخدام المركب الوسيط 6.9 والمركب الوسيط 8.1.

MS (ESI+): (M+H)+ 625

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.96 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 11.5



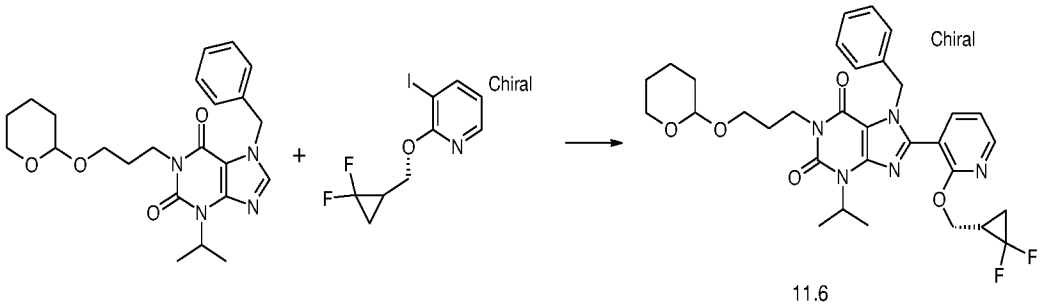
6.10 11.5

تم إجراء التفاعل تحت جو من الأرجون argon. تم تقليب خليط من المركب الوسيط 6.10 (200 مجم، 0.469 مللي مول)، 2- سيكلو بروبيل ميثوكسي -3- يودو - بيريدين (258 مجم، 0.938 مللي مول)، يوديد نحاس (I) (268 مجم، 1.41 مللي مول)، أسيتات بالاديوم (21.1 مجم، 0.094 مللي مول)، تراي فينيل فوسفين (49.2 مجم، 0.188 مللي مول) وكربونات البوتاسيوم (K2CO3) POTASSIUM CARBONATE (130 مجم، 0.938 مللي مول) في تترا هيدروفيوران (TETRAHYDROFURAN (THF) (6.02 مل) و N، N-داي ميثيل فورماميد N,N- (DMF) DIMETHYLFORMAMIDE (3.05 مل) عند 180 درجة مئوية لمدة 3 ساعات و44 دقيقة في ميكروويف. تم فصل الخليط بالترشيح وتنقيته بواسطة كروماتوجراف لإعطاء المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 574.3

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 1.21 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 11.6



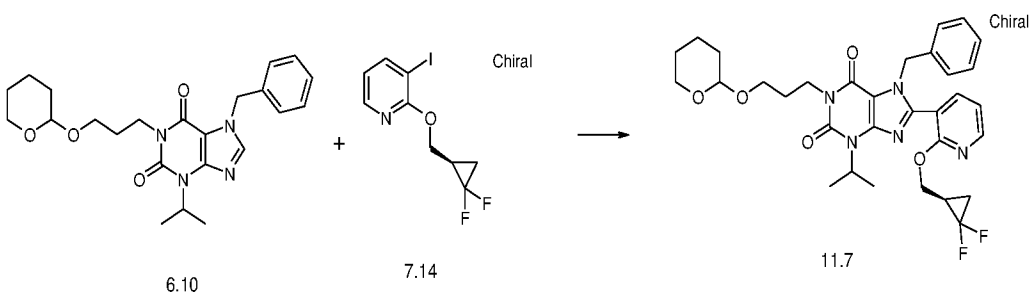
6.10 7.13 11.6

تم إجراء التفاعل تحت جو من الأرجون argon. تم تقليب خليط من المركب الوسيط 6.10 (200 مجم، 0.469 مللي مول)، المركب الوسيط 7.13 (201 مجم، 0.647 مللي مول)، يوديد نحاس (I) (268 مجم، 1.41 مللي مول)، أسيتات بالاديوم (21.1 مجم، 0.094 مللي مول)، تراي سيكلو هيدروكسي فوسفين (52.6 مجم، 0.188 مللي مول) وكربونات البوتاسيوم (K2CO3) POTASSIUM CARBONATE (260 مجم، 1.88 مللي مول) في تترا هيدروفيوران (THF) TETRAHYDROFURAN (469 ميكرولتر) و N، N–داي ميثيل فورماميد N,N– (DMF) DIMETHYLFORMAMIDE (938 ميكرولتر) عند 130 درجة مئوية لمدة 12 ساعة. تمت إضافة محلول الأمونيا AMMONIA (NH3) مخفف واستخلاصه ثلاث مرات باستخدام إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc). تم تجفيف الطبقات العضوية وتركيزها في وسط مفرغ لإعطاء المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 610

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 1.16 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 11.7



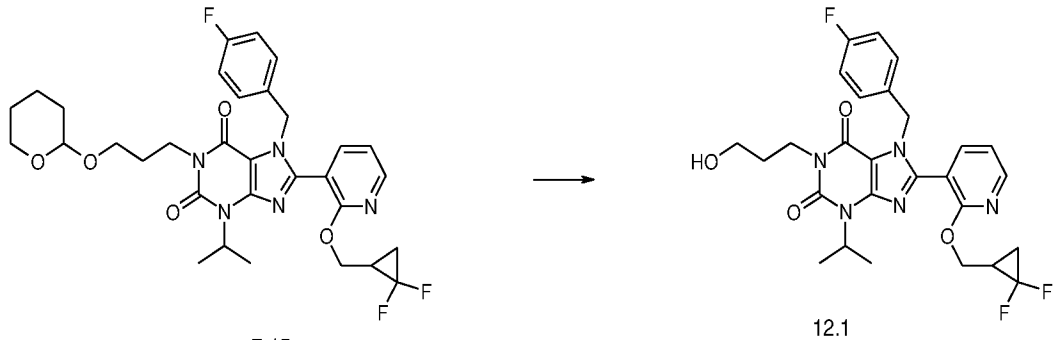
6.10 7.14 11.7

تم تحضير المركب الوسيط 11.7 بطريقة مماثلة للمركب الوسيط 11.6 باستخدام المركب الوسيط 6.10 والمركب الوسيط 7.14.

MS (ESI+): (M+H)+ 610.8

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 1.15 دقيقة، الطريقة و

المركب الوسيط 12.1

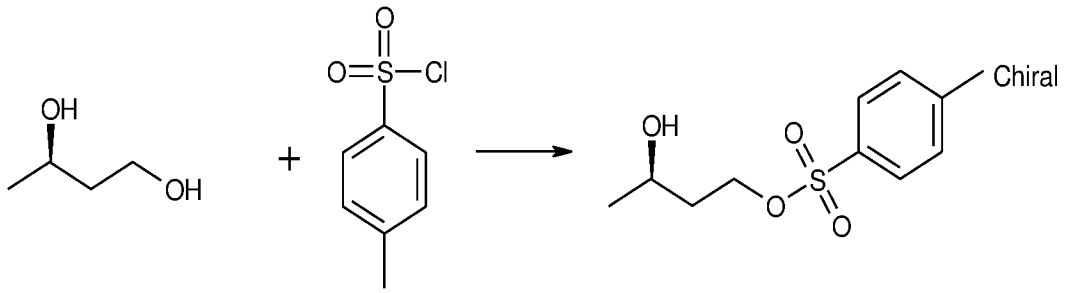


إلى خليط من المركب الوسيط 7.15 (338 مجم، 0.539 مللي مول) في ميثانول (meoh) methanol (3.00 مل) تمت إضافة مونوهيدرات لحمض تولوين -4- سلفونيك (512 مجم، 2.69 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 545

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.71 دقيقة، الطريقة ز

المركب الوسيط 13.1



13.1

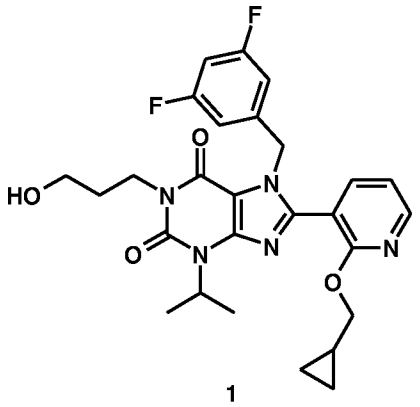
إلى خليط من (R3)- بيوتان -1، 3- ديول (500 مجم، 5.55 مللي مول) في داي كلورو ميثان DICHLOROMETHANE (DCM) (16.3 مل) تمت إضافة تراي إيثيل أمين (TEA) TRIETHYLAMINE (3.19 مل، 22.7 مللي مول). تم تبريد الخليط باستخدام حمام ثلج، كلوريد 4- ميثيل - بنزين سلفونيل (1.16 جم، 6.10 مللي مول) تمت إضافة وتقليبه عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تمت إضافة محلول كلوريد الأمونيوم Ammonium chloride (NH4Cl) مشبع وداي كلورو ميثان DICHLOROMETHANE (DCM) وتم فصل الطبقات. تم استخلاص الطبقة المائية مرتين باستخدام داي كلورو ميثان DICHLOROMETHANE (DCM). تم غسل الطبقات العضوية الممزوجة باستخدام المياه WATER (H2O)، تركيزها في وسط مفرغ وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 245

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.68 دقيقة، الطريقة و

الأمثلة

المثال 1



1

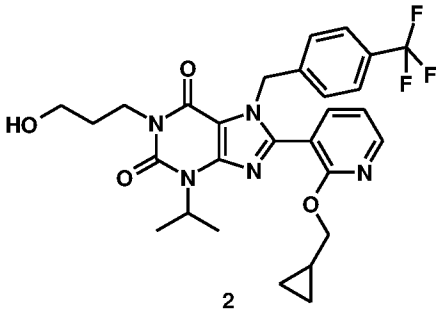
إلى خليط من المركب الوسيط 5.2 (80.0 مجم، 0.171 مللي مول) في ACN (1.00 مل) تمت إضافة K3PO4 (54.5 مجم، 0.257 مللي مول). بعد ذلك تمت إضافة 3- برومو - بروبان -1- أول (29.7 مجم، 0.214 مللي مول) وتم تقليب الخليط عند 90 درجة مئوية لمدة 3 ساعات و15 دقيقة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتنقيته بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 526

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.74 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (dd, J=1.89, 4.93 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=1.89, 7.45 Hz, 1H), 7.05-7.14 (m, 2H), 6.61-6.66 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.11 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, J=5.18 Hz, 1H), 4.13 (d, J=7.07 Hz, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 3.34-3.47 (m, 2H), 2.52-2.54 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.11-1.21 (m, 1H), 0.45-0.52 (m, 2H), 0.25-0.30 (m, 2H).

المثال 2



2

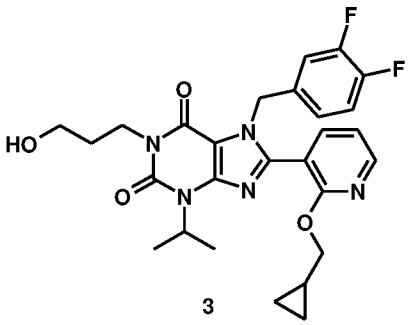
تم تحضير المثال 2 بطريقة مماثلة للمثال 1 باستخدام المركب الوسيط 5.3.

MS (ESI+): (M+H)+ 558

زمن الاحتجاز = 0.79 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 (dd, J=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.08-7.16 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 5.11 (sept, J=6.9 Hz, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.09 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.18 (br s, 1H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.08-1.20 (m, 1H), 0.44-0.51 (m, 2H), 0.23-0.28 (m, 2H).

المثال 3



3

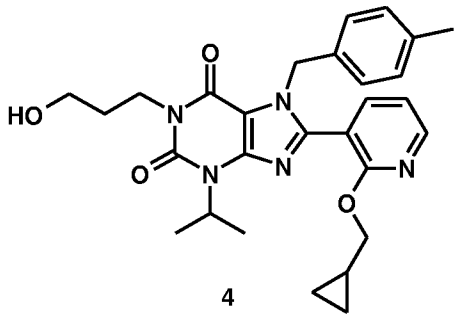
تم تحضير المثال 3 بطريقة مماثلة للمثال 1 باستخدام المركب الوسيط 5.4.

MS (ESI+): (M+H)+ 526

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY زمن الاحتجاز = 0.74 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.35 (dd, J=2.0, 5.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.28 (td, J=8.5, 10.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=4.9, 7.5 Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 6.73 (ddd, J=1.9, 4.1, 6.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.10 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.42 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.36-3.47 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.13-1.23 (m, 1H), 0.44-0.53 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 2H).

المثال 4



4

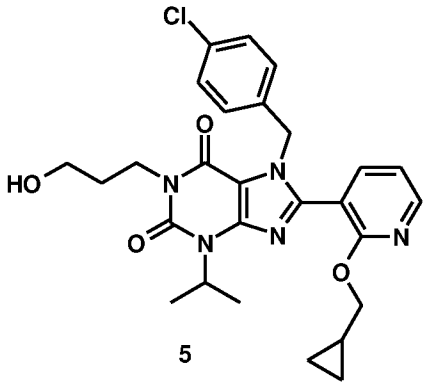
تم تحضير المثال 4 بطريقة مماثلة للمثال 1 باستخدام المركب الوسيط 5.5.

MS (ESI+): (M+H)+ 504

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.76 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.35 (dd, J=1.9, 5.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=5.0, 7.4 Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, J=8.0 Hz, 2H), 6.75-6.79 (m, J=8.0 Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.09 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.19 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.45 (br d, J=3.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.17-1.28 (m, 1H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.29-0.37 (m, 2H).

المثال 5



5

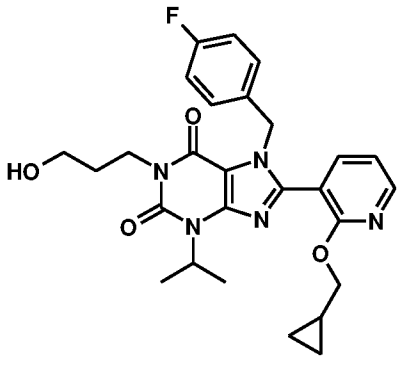
تم تحضير المثال 5 بطريقة مماثلة للمثال 1 باستخدام المركب الوسيط 5.6.

MS (ESI+): (M+H)+ 524

زمن الاحتجاز = 0.77 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.34 (dd, J=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.11 (dd, J=5.0, 7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.10 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.42 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.35-3.47 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.14-1.24 (m, 1H), 0.45-0.54 (m, 2H), 0.25-0.35 (m, 2H).

المثال 6



6

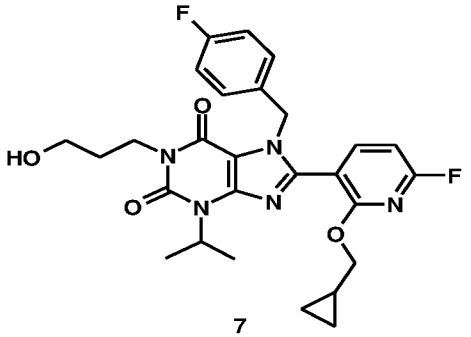
إلى خليط من المركب الوسيط 7.1 (58.0 مجم، 0.10 مللي مول) في ميثانول (meoh) methanol (2.0 مل) وتترا هيدروفيوران TETRAHYDROFURAN (THF) (4.0 مل) تمت إضافة حمض p- تولوين سلفونيك (18.6 مجم، 0.11 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم تحويل الخليط للصورة القاعدية باستخدام NH4OH إلى الرقم الهيدروجيني 8، تركيزه في وسط مفرغ وتنقيته بواسطة كروماتوجراف للحصول على المنتج.

MS (ESI+): (M+H)+ 509

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.74 دقيقة، الطريقة د

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.34 (dd, J=1.89, 4.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.00-7.12 (m, 3H), 6.91-6.96 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.10 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=4.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.47-0.53 (m, 2H), 0.28-0.32 (m, 2H).

المثال 7



7

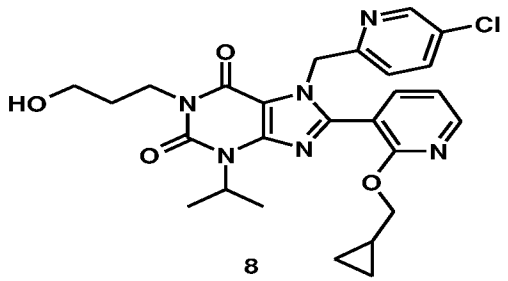
تم تحضير المثال 7 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 7.3.

MS (ESI+): (M+H)+ 526

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.77 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO-d6) δ 7.96 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.95-7.08 (m, 4H), 6.85 (dd, J=2.6, 8.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.09 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.02-1.29 (m, 3H), 0.46-0.57 (m, 2H), 0.28-0.36 (m, 2H).

المثال 8



8

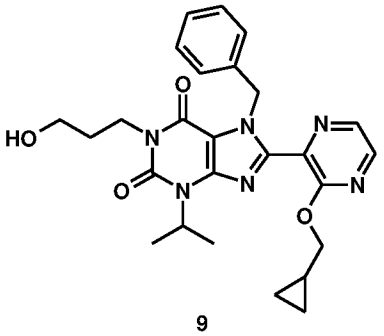
تم تحضير المثال 8 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 7.4.

MS (ESI+): (M+H)+ 525

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.95 دقيقة، الطريقة و

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.42 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.80 (td, J=2.4, 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.1 (dd, J=5.05, 7.33 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.11 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.40 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.38-3.45 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.54 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.12-1.22 (m, 1H), 0.45-0.53 (m, 2H), 0.26-0.32 (m, 2H).

المثال 9



9

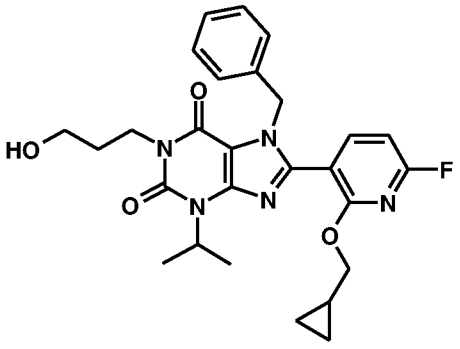
تم تحضير المثال 9 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 7.5.

MS (ESI+): (M+H)+ 491

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.69 دقيقة، الطريقة د

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.39 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 6.93-6.98 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.35-4.46 (m, 1H), 4.17 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.54 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.12-1.22 (m, 1H), 0.45-0.53 (m, 2H), 0.28-0.35 (m, 2H)

المثال 10



10

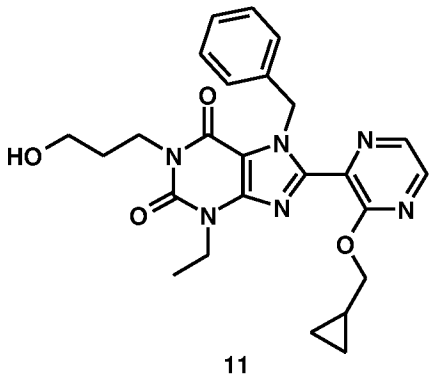
تم تحضير المثال 10 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 7.6.

MS (ESI+): (M+H)+ 508

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.76 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO-d6) δ 7.96 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 6.89-6.95 (m, 2H), 6.84 (dd, J=2.7, 8.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.09 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.33-3.47 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.13-1.25 (m, 1H), 0.49-0.57 (m, 2H), 0.29-0.37 (m, 2H).

المثال 11



11

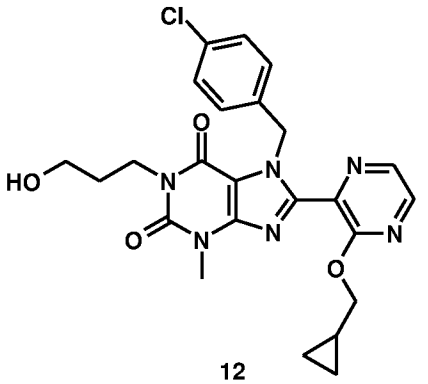
تم تحضير المثال 11 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 7.8.

MS (ESI+): (M+H)+ 477.4

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.62 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.44 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.07 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.91-4.00 (m, 2H), 3.33-3.48 (m, 2H), 1.72 (quin, J=6.9 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.10-1.20 (m, 1H), 0.44-0.54 (m, 2H), 0.29-0.36 (m, 2H).

المثال 12



12

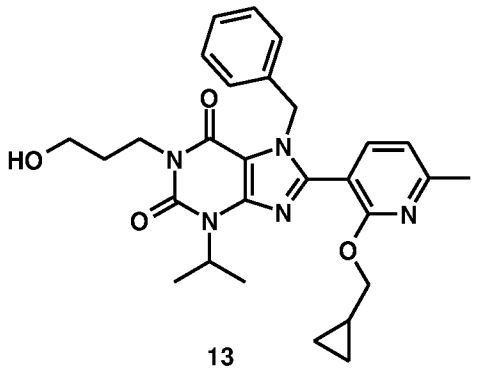
تم تحضير المثال 12 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 7.9.

MS (ESI+): (M+H)+ 497

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.65 دقيقة، الطريقة د

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.40 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.41 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.19 (d, J=6.97 Hz, 2H), 3.93-3.97 (m, 2H), 3.43-3.49 (m, 5H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.12-1.33 (m, 1H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.26-0.37 (m, 2H).

المثال 13



13

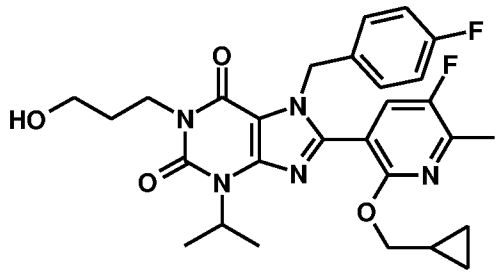
تم تحضير المثال 13 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 7.10.

MS (ESI+): (M+H)+ 504

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.80 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO-d6) δ 7.66 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 6.95 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=1.7, 7.5 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.40 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.70 (quin, J=6.9 Hz, 2H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.06-1.30 (m, 1H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.29-0.37 (m, 2H).

المثال 14



14

تم تحضير المثال 14 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 11.4.

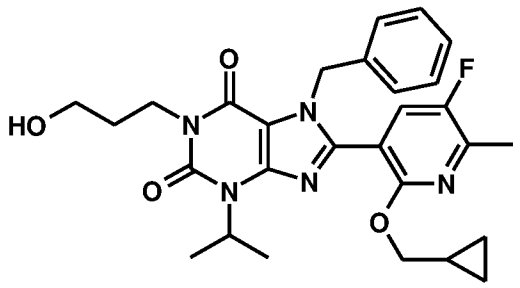
MS (ESI+): (M+H)+ 541

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.83 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO-d6) δ 7.74 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.96-7.09 (m, 4H), 5.52 (s, 2H), 5.09 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 3.41-3.47 (m, 2H), 2.43 (d, J=3.0 Hz, 3H),

1.66-1.74 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.13-1.23 (m, 1H), 0.46-0.52 (m, 2H), 0.26-0.31 (m, 2H).

المثال 15



15

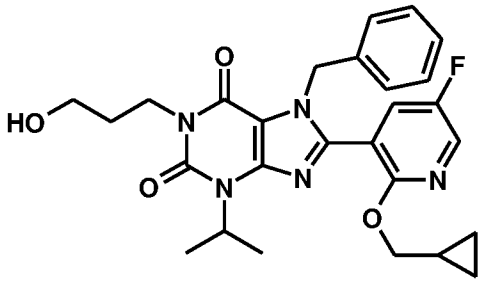
تم تحضير المثال 15 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 11.1.

MS (ESI+): (M+H)+ 522/523

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.83 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO-d6) δ 7.73 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 6.90-6.98 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.09 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.34-4.51 (m, 1H), 4.12 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.89-3.96 (m, 2H), 3.36-3.49 (m, 2H), 2.42 (d, J=3.0 Hz, 3H),, 1.60-1.74 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.14-1.28 (m, 1H), 0.48-0.53 (m, 2H), 0.27-0.33 (m, 2H).

المثال 16



16

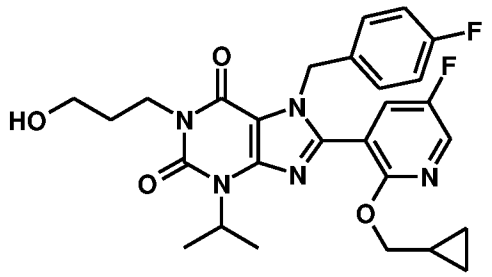
تم تحضير المثال 16 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 11.2.

MS (ESI+): (M+H)+ 509

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.77 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.35 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.8 (dd, J=3.0, 8.1 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 6.92 (dd, J=2.1, 7.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.10 (spt, J=6.1 Hz, 1H), 4.41 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.13-1.24 (m, 1H), 0.46-0.53 (m, 2H), 0.26-0.34 (m, 2H).

المثال 17



17

تم تحضير المثال 17 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 11.3.

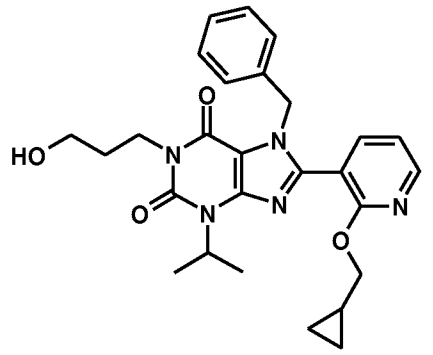
MS (ESI+): (M+H)+ 527

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.77 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.36 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=3.0, 8.1 Hz, 1H), 6.95-7.08 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 5.09 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.94 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.42-3.48

(m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.12-1.25 (m, 1H), 0.46-0.53 (m, 2H), 0.25-0.31 (m, 2H).

المثال 18



18

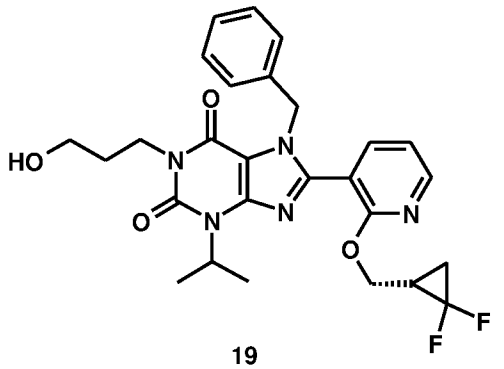
تم تحضير المثال 18 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 11.5.

MS (ESI+): (M+H)+ 490.5

كروماتوجراف سائل عالي الأداء (HPLC) HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.73 دقيقة، الطريقة د

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.33 (dd, J=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=1.8, 7.3 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.09 (dd, J=4.9, 7.3 Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.10 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J=7.10 Hz, 2H), 3.94 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 3.45 (q, J=6.3 Hz, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.12-1.27 (m, 1H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.31 (q, J=4.7 Hz, 2H).

المثال 19



19

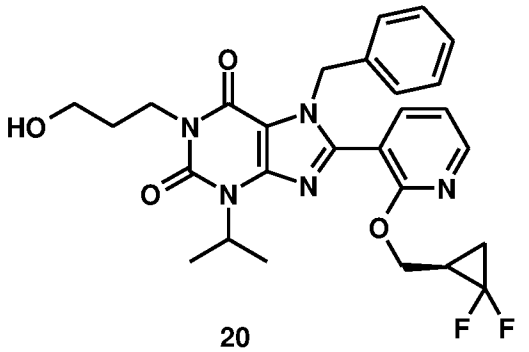
تم تحضير المثال 19 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 11.6.

MS (ESI+): (M+H)+ 526

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.99 دقيقة، الطريقة و

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.36 (dd, J=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 4H), 6.88 (dd, J=2.0, 7.4 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.10 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.41 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 3H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.41-1.49 (m, 1H).

المثال 20



20

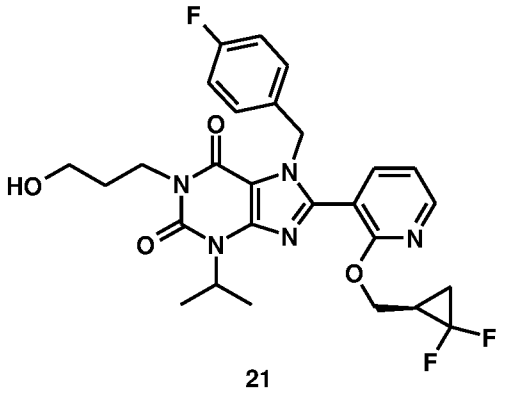
تم تحضير المثال 20 بطريقة مماثلة للمثال 6 باستخدام المركب الوسيط 11.7.

MS (ESI+): (M+H)+ 527

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.95 دقيقة، الطريقة و

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.36 (dd, J=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 4H), 6.88 (dd, J=2.0, 7.4 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.10 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.41 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 3H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.41-1.49 (m, 1H).

المثال 21



21

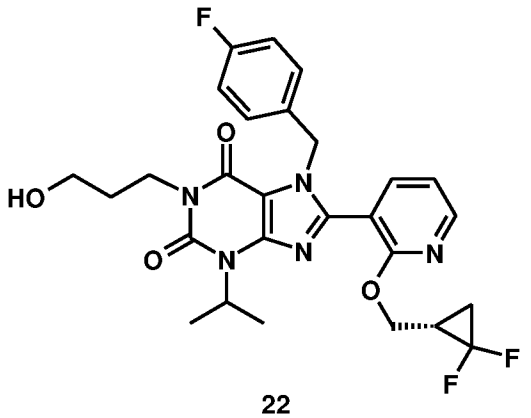
تم الحصول على المثال 21 بواسطة الفصل الكيرالي للمركب الوسيط 12.1 (170 مجم، 0.313 مللي مول) (الطريقة هـ) وهو التصفية التتابعية للمتشاكل. تكون الكيمياء الفراغية المطلقة غير معروفة وتم بشكل اختياري تعيينها. ويتم التعبير عن المتشاكل بواسطة المثال 22.

MS (ESI+): (M+H)+ 544

زمن الاحتجاز = 3.110 دقيقة، الطريقة: هـ

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.37 (dd, J=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=5.0, 7.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.3 Hz, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.09 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.39-4.53 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 3H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.30-1.60 (m, 1H).

المثال 22



22

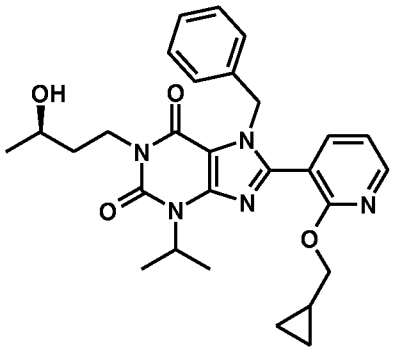
تم الحصول على المثال 22 بواسطة الفصل الكيرالي للمركب الوسيط 12.1 (170 مجم، 0.313 مللي مول) (الطريقة هـ) وهي التصفية التتابعية المتأخرة للمتشاكل. تكون الكيمياء الفراغية المطلقة غير معروفة وتم بشكل اختياري تعيينها. ويتم التعبير عن المتشاكل بواسطة المثال 21.

MS (ESI+): (M+H)+ 544

زمن الاحتجاز = 3.467 دقيقة، الطريقة هـ

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.37 (dd, J=1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=5.0, 7.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.3 Hz, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.09 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.39-4.53 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 3H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.30-1.60 (m, 1H).

المثال 23



23

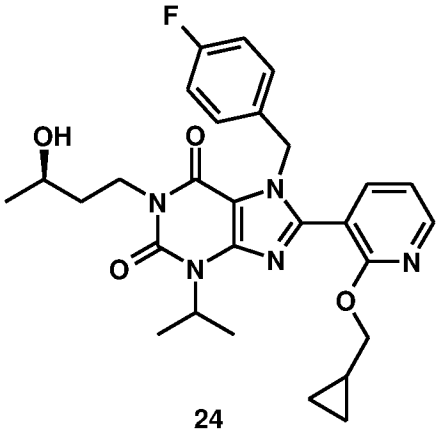
إلى خليط من المركب الوسيط 5.17 (60.0 مجم، 0.139 مللي مول) في N، N–داي ميثيل فورماميد N,N–DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (1.50 مل) تمت إضافة كربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3) (38.0 مجم، 0.278 مللي مول). بعد ذلك تمت إضافة المركب الوسيط 13.1 (37.0 مجم، 0.153 مللي مول) المذاب في N، N–داي ميثيل فورماميد N,N–DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (1.50 مل) وتم تقليب الخليط عند 110 درجة مئوية لمدة 3 ساعات و20 دقيقة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة المياه WATER (H2O) واستخلاصه مرتين باستخدام إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc). تم غسل الطبقات العضوية الممزوجة باستخدام المياه WATER (H2O)، تجفيفها، فصلها بالترشيح، تركيزها في وسط مفرغ وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف (59.4 مجم، 85 %).

MS (ESI+): (M+H)+ 504

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC): زمن الاحتجاز = 0.75 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO–d6) δ 8.33 (dd, J=2.0, 5.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.0, 7.4 Hz, 1H), 7.16–7.23 (m, 3H), 7.09 (dd, J=5.0, 7.4 Hz, 1H), 6.86–6.92 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.10 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.18 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.98–4.06 (m, 1H), 3.82–3.90 (m, 1H), 3.61–3.70 (m, 1H), 1.60–1.68 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.17–1.28 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.46–0.56 (m, 2H), 0.27–0.37 (m, 2H).

المثال 24



24

إلى خليط من المركب الوسيط 5.18 (60.0 مجم، 0.133 مللي مول) في N، N–داي ميثيل فورماميد N,N–DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (1.50 مل) تمت إضافةكربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3) (37.0 مجم، 0.267 مللي مول). بعد ذلك تمت إضافة المركب الوسيط 13.1 (36.0 مجم، 0.147 مللي مول) المذاب في N، N–داي ميثيل فورماميد N,N–DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (1.50 مل) وتم تقليب الخليط عند 110 درجة مئوية لمدة 3 ساعات و40 دقيقة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة المياه WATER (H2O) واستخلاصه باستخدام إيثيل الأسيتات Ethyl (EtOAc) acetate. تم غسل الطبقات العضوية الممزوجة باستخدام المياه WATER (H2O)، تجفيفها، فصلها بالترشيح، تركيزها في وسط مفرغ وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف (58.7 مجم، 84 %).

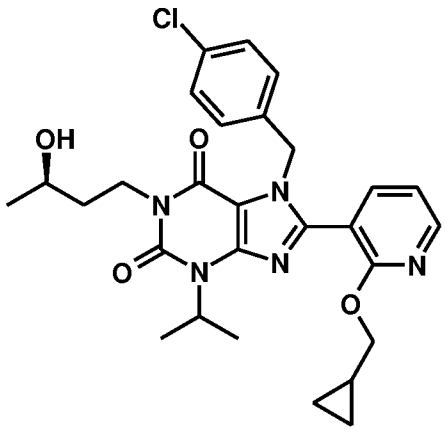
MS (ESI+): (M+H)+ 522

كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID (HPLC) CHROMATOGRAPHY: زمن الاحتجاز = 0.76 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO–d6) δ 8.34 (dd, J=2.0, 5.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=2.0, 7.4 Hz, 1H), 7.01–7.12 (m, 3H), 6.91–6.96 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.09 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.17 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.99–4.06 (m, 1H), 3.83–3.90 (m, 1H), 3.62–3.70 (m, 1H), 1.55–1.68 (m, 2H), 1.51

(d, J=6.9 Hz, 6H), 1.16-1.28 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.25-0.36 (m, 2H).

المثال 25



25

إلى خليط من المركب الوسيط 5.6 (75.0 مجم، 0.161 مللي مول) في N، N-داي ميثيل فورماميد N,N-DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (1.50 مل) تمت إضافة كربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3) (44.0 مجم، 0.322 مللي مول). بعد ذلك تمت إضافة المركب الوسيط 13.1 (43.0 مجم، 0.177 مللي مول) المذاب في N، N-داي ميثيل فورماميد N,N-DIMETHYLFORMAMIDE (DMF) (1.50 مل) وتم تقليب الخليط عند 110 درجة مئوية لمدة ساعتين و30 دقيقة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة المياه WATER (H2O) واستخلاصه باستخدام إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc). تم غسل الطبقات العضوية الممزوجة باستخدام المياه WATER (H2O)، تجفيفها، فصلها بالترشيح، تركيزها في وسط مفرغ وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف (60.3 مجم، 70 %).

MS (ESI+): (M+H)+ 538

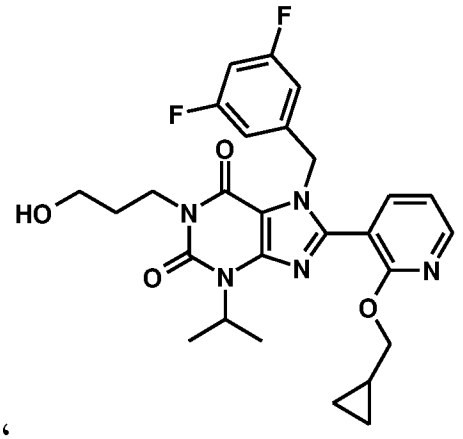
كروماتوجراف سائل عالي الأداء HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC): زمن الاحتجاز = 0.80 دقيقة، الطريقة ز

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.34 (dd, J=2.0, 4.94 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=2.0, 7.4 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.11 (dd, J=5.0, 7.4 Hz, 1H), 6.90-6.94

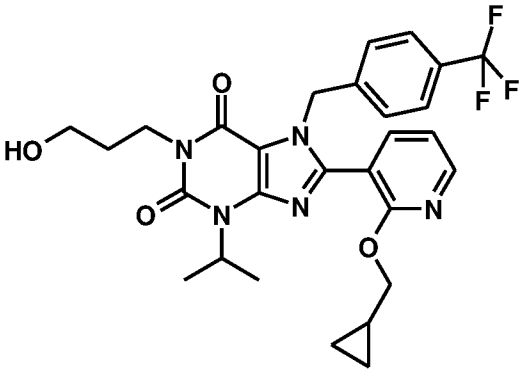
(m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.10 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.97-4.06 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.14-1.24 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.48-0.53 (m, 2H), 0.27-0.31 (m, 2H).

عناصر الحماية

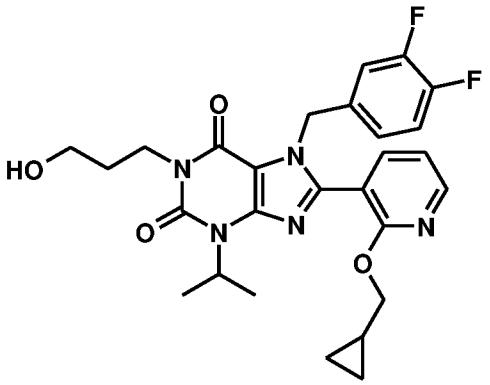
1. مركب مختار من المجموعة المكونة من:



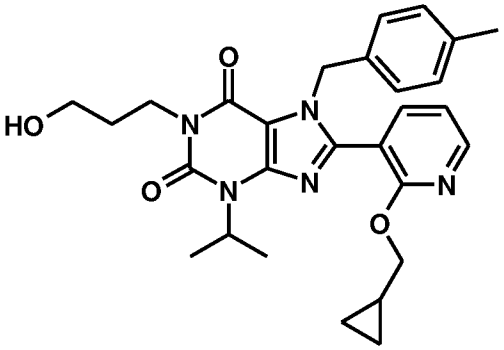
،



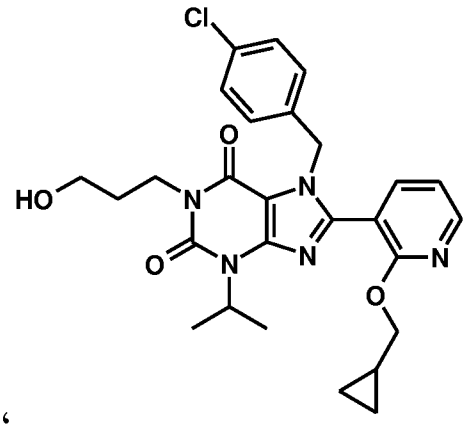
،



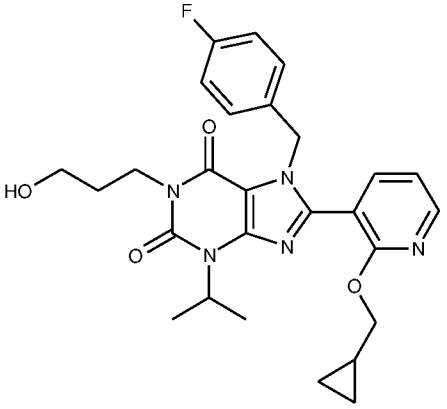
،



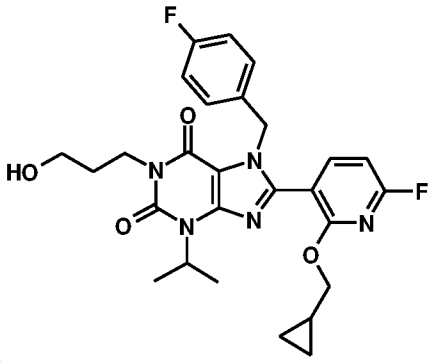
، 5



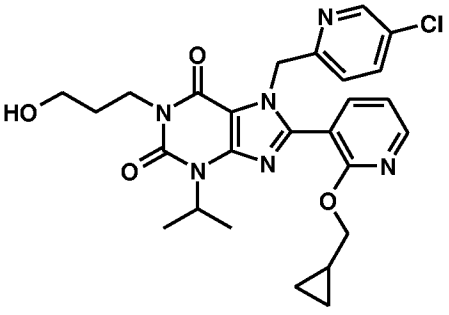
‘



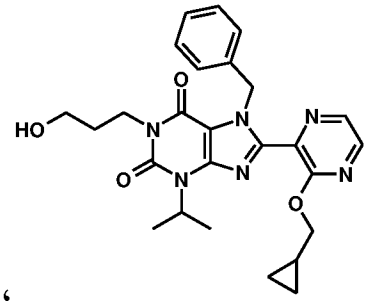
‘



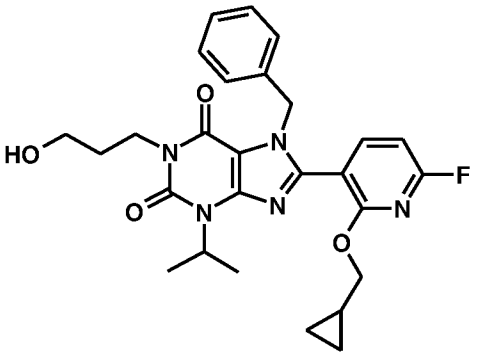
‘



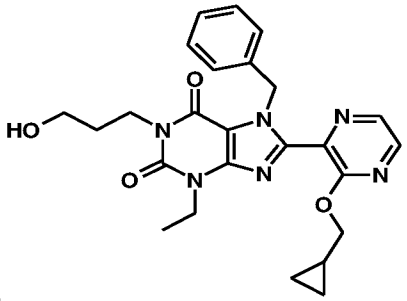
‘



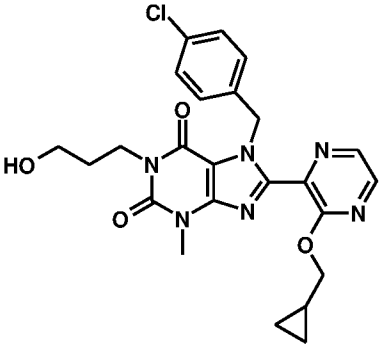
‘



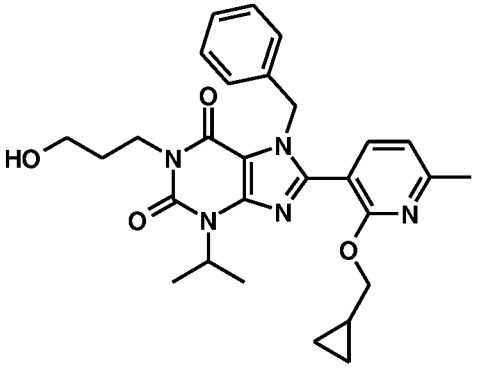
‘



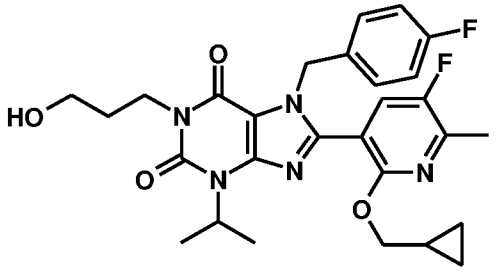
‘



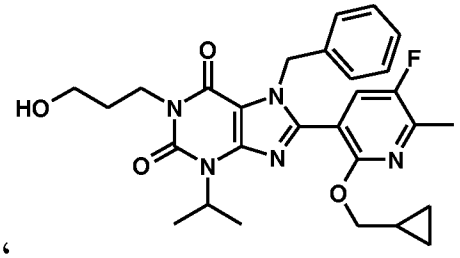
‘



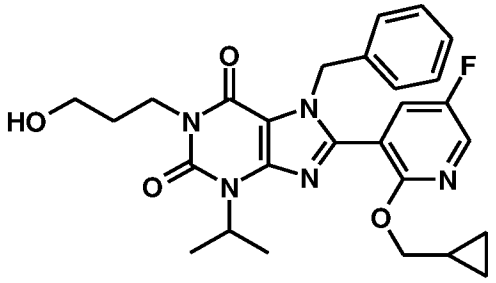
‘ 5



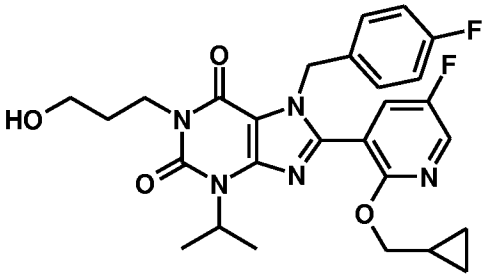
‘



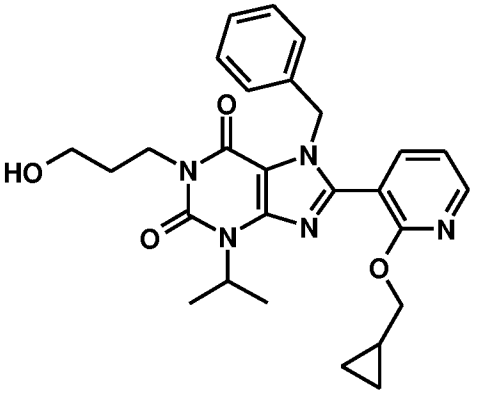
‘



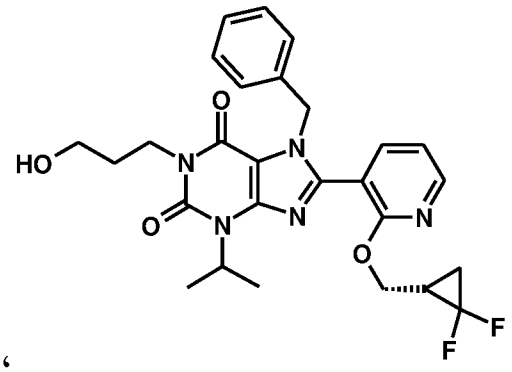
‘



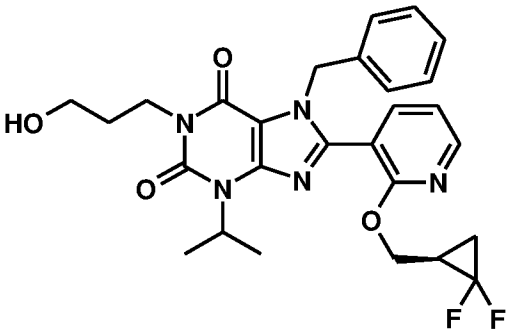
‘



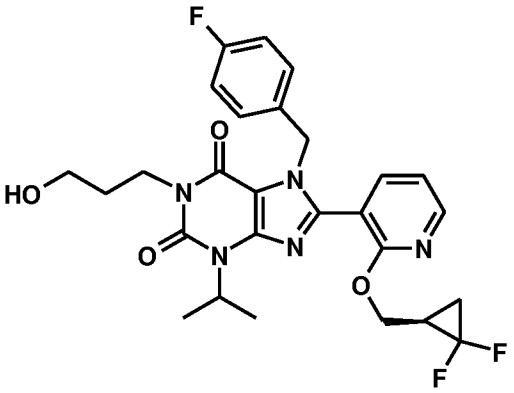
‘ 5



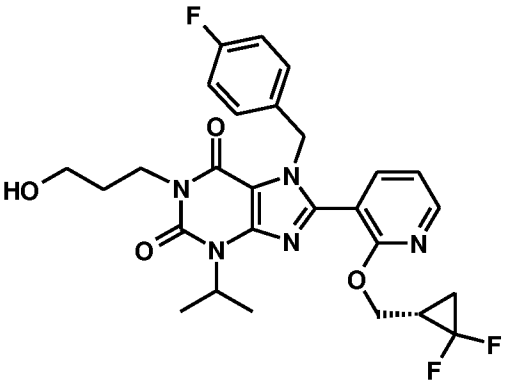
,



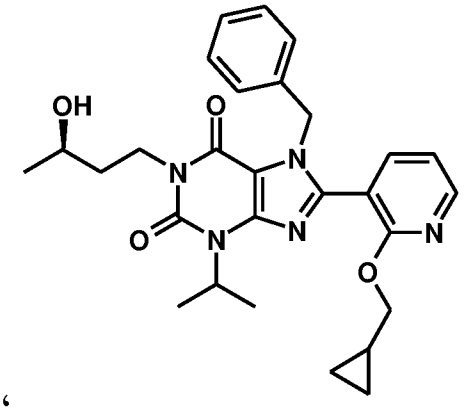
,



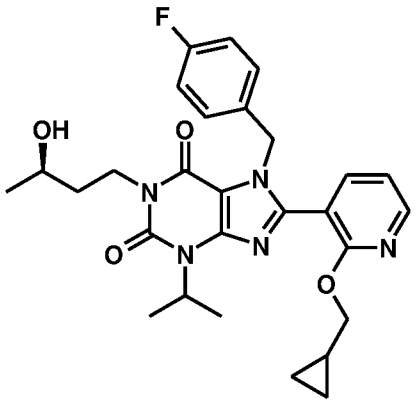
,



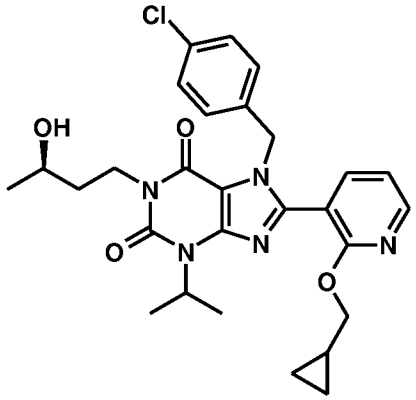
,



،

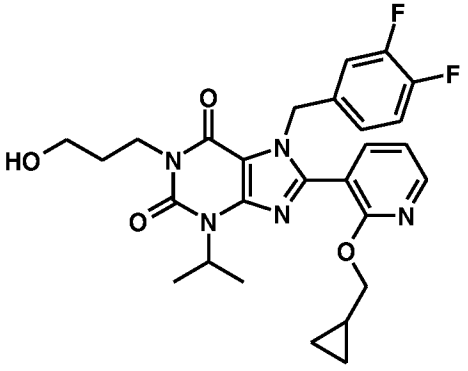


، و



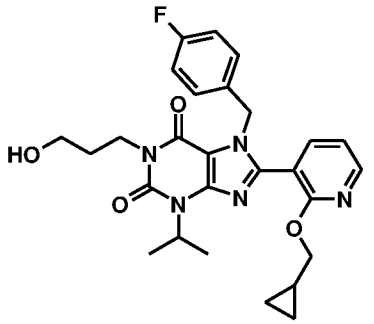
.

2. المركب وفقًا لعنصر الحماية 1، وهو



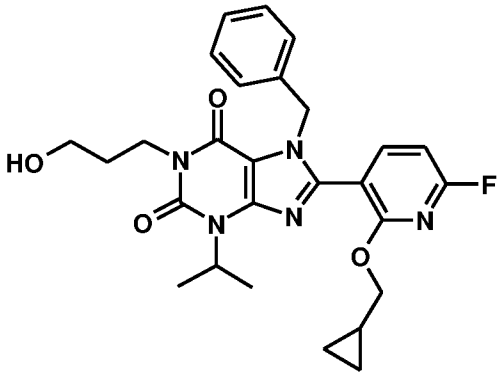
.

3. المركب وفقًا لعنصر الحماية 1، وهو



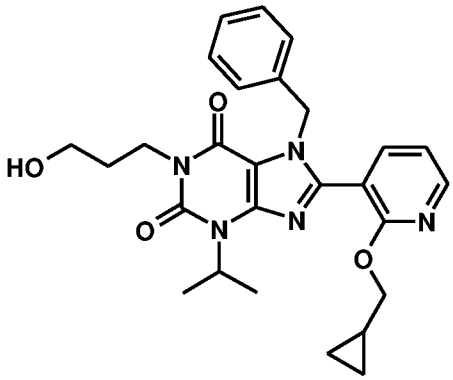
.

4. المركب وفقًا لعنصر الحماية 1، وهو



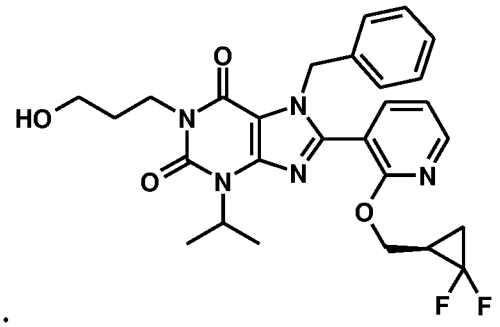
. 5

5. المركب وفقًا لعنصر الحماية 1، وهو



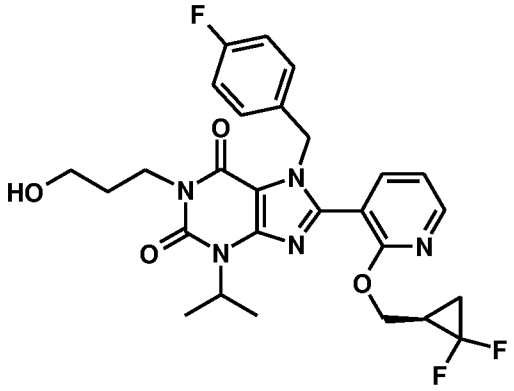
.

6. المركب وفقًا لعنصر الحماية 1، وهو 10



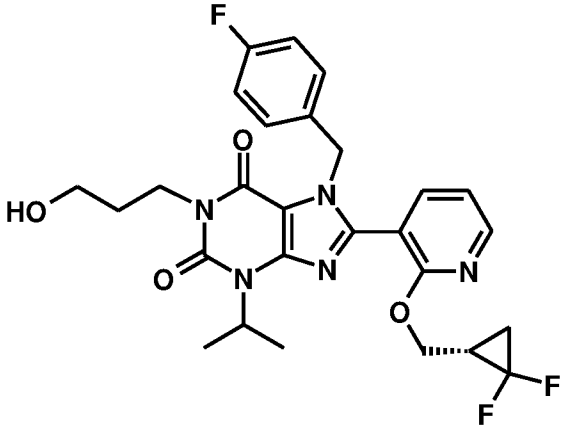
.

7. المركب وفقًا لعنصر الحماية 1، وهو



.

8. المركب وفقًا لعنصر الحماية 1، وهو



.

9. ملح مقبول صيدلانيًا من المركب وفقًا لعنصر الحماية 1.

10. المركب وفقًا لأي من عناصر الحماية 1-8 أو ملح مقبول صيدلانيًا منه للاستخدام كدواء medicament.

11. تركيبة صيدلانية تشتمل على المركب وفقًا لأي من عناصر الحماية 1-8 أو ملح مقبول صيدلانيًا منه.

12. تركيبة صيدلانية تشتمل على المركب وفقًا لأي من عناصر الحماية 1-8 أو ملح مقبول صيدلانيًا منه لعلاج حالة نفسية psychiatric ، عصبية neurological أو ضمورية عصبية neurodegenerative condition ، حيث يُعد تثبيط نشاط قناة الكاتيون المحتملة للمستقبل الانتقالي transient receptor potential cation channel (TRPC5) ذا فائدة علاجية.

13. التركيبة الصيدلانية وفقًا لعنصر الحماية 12، حيث يتم اختيار الحالة النفسية psychiatric ، العصبية neurological أو الضمورية العصبية neurodegenerative من المجموعة المكوّنة من الأمراض المرتبطة بالتفاعلات العاطفية المضطربة diseases associated with dysregulated emotional processing ، القلق والاضطرابات المتعلقة بالخوف anxiety and fear-related disorders ، اضطرابات الذاكرة memory disorders ، الاضطرابات المرتبطة بضعف السيطرة على الانفعالات disorders associated with impaired impulse control والإدمان كما مرض الزهايمر addiction as well as Alzheimer's disease ، مرض باركنسون Parkinson's disease ، مرض هنتنجتون Huntington's disease ، التصلب الجانبي الضموري amyotrophic lateral sclerosis ، واضطرابات الدماغ الأخرى الناجمة brain disorders caused عن الصدمات trauma أو الأضرار الأخرى والتي من بينها الشيخوخة Aging .

14. التركيبة الصيدلانية وفقًا لعنصر الحماية 13، حيث يكون المرض المرتبط بمعالجة عاطفية غير منظمة disease associated with dysregulated emotional processing هو

اضطراب الشخصية الحدية borderline personality disorder أو الاضطرابات الاكتئابية depressive disorders.

15. التركيبة الصيدلانية وفقًا لعنصر الحماية 13، حيث يتم اختيار الحالة النفسية psychiatric ، العصبية neurological أو الضمورية العصبية neurodegenerative من المجموعة المكوّنة من الاكتئاب الشديد major depression ، الاضطراب الاكتئابي الشديد major depressive disorder ، الاكتئاب النفسي psychiatric depression ، الاكتئاب الجزئي dysthymia ، واكتئاب ما بعد الولادة postpartum depression ، والاضطرابات ثنائية القطب bipolar disorders.

16. التركيبة الصيدلانية وفقًا لعنصر الحماية 13، حيث يتم اختيار القلق anxiety والاضطراب المتعلق بالخوف fear-related disorder من المجموعة المكوّنة من اضطراب الإجهاد التالي للرضح post-traumatic stress disorder ، اضطراب الهلع panic disorder ، رهاب الميادين agoraphobia ، الرهاب الاجتماعي social phobias ، اضطراب القلق العام generalized anxiety disorder ، اضطراب القلق الاجتماعي social anxiety disorder ، اضطراب الوسواس القهري obsessive compulsive disorder ، وقلق الانفصال separation anxiety.

17. التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 13، حيث يتم اختيار اضطراب الذاكرة memory disorder من المجموعة المكوّنة من مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، فقدان الذاكرة amnesia ، فقدان القدرة على الكلام aphasia ، إصابة الدماغ brain injury ، ورم الدماغ brain tumor ، متلازمة التعب المزمن chronic fatigue syndrome ، مرض كروتزفيلد جاكوب Creutzfeldt-Jakob disease (Creutzfeldt-Jakob)، فقدان الذاكرة الانفصالي dissociative amnesia ، فقدان الذاكرة الشرودي fugue amnesia ، مرض هنتنجتون Huntington's disease (Huntington)، اضطرابات التعلم learning disorders ، اضطرابات النوم sleeping disorders ، اضطراب تعدد الشخصيات multiple personality

post-traumatic stress disorder اضطراب إجهاد ما بعد الصدمة ، pain الألم ، disorder
stroke السكتة الدماغية ، sports injuries الإصابات الرياضية ، schizophrenia الفصام ،
Wernicke-) Wernicke-Korsakoff syndrome ومتلازمة فرنيكه وكورساكوف ،
.(Korsakoff

12553

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشـرط تسـديد المقابل المالي السـنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سـقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA