مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٣٠٤٣
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٤/٠٣/١٠ هـ
الموافـــق: ٢٠١٣/٠١/٢٢ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: روبرتو بيليكشياري، فلافيو موروني

[73] مالك البراءة : ويث
عنوانـــه: فـــايف جيرالـــدا فـــارمز، ماديســـون، نيوجيرسي ٠٧٩٤٠، الولايات المتحدة الأمريكية
جنسيته: أمريكية

[74] الوكيل: ناصر علي كدسة

[21] رقم الطلب: ١٠٩٣٠٠٣٩٤

[22] تاريخ الإيداع : ١٤٣٠/٠٦/٢٤ هـ
الموافق : ٢٠٠٩/٠٦/١٧

[30] بيانات الأسبقية:

US	٦١/٠٧٣٨٥٧	٢٠٠٨/٠٦/١٩م

[51] التصنيف الدولي(IPC[8]) :
C07D 513/004, A61K 31/4745

[56] المراجع:

WO	٠٢/٣٦٥٩٩	٢٠٠٢/٠٥/١٠م
WO	٢٠٠٧/١٤٩٩٠٧	٢٠٠٧/١٢/٢٧م

Wermuth C G : " Molecular variations based on isosetric replacements" practice of medicinal chemistry, 1 January 1996, pages 203-237, XP002190259

اسم الفاحص: منير بن محمد الرويلي

[54] اسم الاختراع: ثيازوليل- وأوكسازوليل- أيزوكوينولينونات وطرق لاستخدامها
Thiazolyl- and oxazolyl-isoquinolinones and methods for using them

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركبات thiazolyl- and oxazolyl-isoquinolinones المستبدلةالتي تعمل مثلا كمواد ضابطة (modulators) لأجل poly(ADP-ribose) polymerase (PARP). يتعلق أيضا الاختراع الحالي بعمليات (processes) لتحضير مركبات thiazolyl- and oxazolyl- isoquinolinones المستبدلة وباستخدامها في معالجة أمراض واضطرابات عديدة.

عدد عناصر الحماية (١٨)

ثيازوليل- وأوكسازوليل- أيزوكوينولينونات وطرق لاستخدامها

Thiazolyl- and oxazolyl-isoquinolinones and methods for using them

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات thiazolyl- and oxazolyl-isoquinolinones المستبدلة التي تعمل مثلا كمواد ضابطة (modulators) لأجل poly(ADP-ribose) polymerase (PARP). يتعلق أيضا الاختراع الحالي بعمليات (processes) لتحضير مركبات thiazolyl- and oxazolyl-isoquinolinones المستبدلة وباستخدامها في معالجة أمراض واضطرابات عديدة.

إن عائلة إنزيمات poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) يحفز تعديل اللاحق للترجمة لعدة proteins نووية استجابة إلى تلف DNA. يدخل تنشيط PARP في قدرة الخلايا على إصلاح DNA المصاب، كما يلعب أيضا دورا في نشوء أمراض عديدة قلبية وعائية والتهابية عديدة. تحتوي عائلة إنزيمات PARP على ٥ أعضاء على الأقل، تسمى PARP-1، PARP-2، PARP-3، tankyrase، و VPARP.

بسبب وجود دور PARP في إصلاح DNA، ونشوء أمراض عديدة قلبية وعائية والتهابية عديدة، يتم حاليا تطوير عدد من مثبطات PARP إكلينيكيا أو بصورة أخرى تدخل بالفعل في تجارب إكلينيكية لمعالجة العديد من الأمراض والحالات، متضمنة حالات مزمنة وحادة عصبية وقلبية وعائية وسرطانات.

(Pharmacological Research Vol: 52 Issue: 1, July, 2005 pp: 109-118).

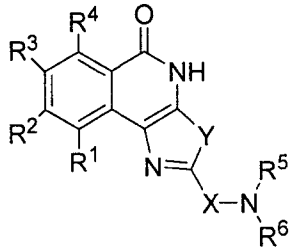
هناك حاجة لمركبات قوية تثبط نشاط PARP. يتوجه الاختراع الحالي لهذه الحاجة وكذلك احتياجات أخرى.

الوصف العام للاختراع

يتوجه الاختراع الحالي لمركبات thiazolyl- and oxazolyl-isoquinolinones معينة مستبدلة واستخدامها مثلا في المعالجة الدوائية. في أحد الجوانب، يتعلق الاختراع بمركبات thiazolyl- and oxazolyl-isoquinolinones المستبدلة التي تعمل كمواد ضابطة لأجل PARP. يمكن استخدام المركبات كمثبطات PARP لتثبيط مثلا موت الخلية العصبية في كائن. يمكن مثلا استخدام المركبات لمعالجة أمراض واضطرابات متضمنة التلف الناتج عن

نقص الإمداد الدموي وإعادة التشريب، أمراض تحللية، التهاب، متضمنا مرض التهاب متعدد، أمراض ورمية، متضمنة السرطان، وخلل وظيفة القلب والأوعية الدموية، متضمنا احتشاء عضلة القلب والتصلب العصيدي.

في جوانب معينة، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات الصيغة I:



الصيغة I

حيث:

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛

Y هو O أو S؛

ينتقى R^1، R^2، R^3، وR^4 كل على حدة من hydrogen، alkyl C_1-C_6، halogen، hydroxy، NH_2، CN، C_1-C_6 perfluoroalkyl، CO_2H، OR^7، $COOR^7$، أو NHR^7؛

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، hydrogen، alkyl C_1-C_6، alkenyl C_2-C_4، C_3-C_7 cycloalkyl، phenyl، أو benzyl، حيث يستبدل اختياريا alkyl، alkenyl والحلقات من مجموعات cycloalkyl، phenyl و benzyl مع واحدة أو أكثر من مجموعات (مثلا، ١ إلى ٣، ١ إلى ٢ أو ١) مختارة كل على حدة من hydroxy، alkoxy C_1-C_4، -CO_2H، C_1-C_6 alkoxycarbonyl، NH_2، C_1-C_6 mono- or dialkylamino، أو halogen؛ أو

R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة تحتوي اختياريا على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة كل على حدة من N، O، أو S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon؛

R^7 هو C_1-C_6 alkyl، C_2-C_6 alkenyl، أو C_3-C_7 cycloalkyl حيث يستبدل اختياريا alkyl، alkenyl، وحلقات cycloalkyl مع واحدة أو أكثر من مجموعات (مثلا، ١ إلى ٣، ١ إلى ٢ أو ١) مختارة كل على حدة من hydroxy، alkoxy C_1-C_4، -CO_2H، C_1-C_6 alkoxycarbonyl، NH_2، C_1-C_6 mono- or dialkylamino، أو halogen؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

في تجسيدات أخرى، يتعلق الاختراع بتركيبات تحتوي على مركب واحد على الأقل من الاختراع الحالي ومادة حاملة (carrier) مقبولة دوائيا واحدة على الأقل.

في تجسيدات أخرى أيضا، يتوجه الاختراع لطرق معالجة مريض مصاب بتلف نسيجي بسبب نقص الإمداد الدموي و/أو إعادة التشريب؛ طرق معالجة أمراض مصاحبة للتلف النسيجي بسبب نقص الإمداد الدموي و/أو إعادة التشريب، متضمنة مثلا سكتة، إصابة رضية مخية أو شوكية، حالات صرع، تلف مخي بسبب سكتة قلبية و/أو حالات تنشأ من مواقف مثل ارتفاع ضغط الدم طويلا، توقف التنفس، التسمم بمركب carbon monoxide أو cyanide، الغرق، أو انتفاخ المخ بالسائل المخي الشوكي، طرق معالجة أمراض تحللية للجهاز العصبي المركزي، متضمنة مثلا مرض Parkinson، عته Alzheimer، رقاص Huntington، تصلب عضلي جانبي، تحلل البقعة الملونة في العين ونقص الإمداد الدموي الشبكي؛ طرق معالجة الأمراض التحللية للعضلات، متضمنة مثلا ضمور عضلي؛ طرق معالجة الأمراض التحللية للعظام، متضمنة مثلا هشاشة العظام؛ طرق معالجة الأمراض التحللية لجهاز الأوعية الدموية، متضمنة مثلا تصلب عصيدي، مرض السكر، وأمراض الجهاز المناعي التي تنشأ مع التقدم في السن؛ طرق معالجة الأمراض الالتهابية، متضمنة مثلا التصلب المتعدد والأمراض الأخرى المتعلقة بإزالة melanin، عرض Guillain-Barre، آلام عصبية للأعصاب ثلاثية التوائم و/أو الأعصاب الجمجمية الأخرى، اعتلالات عصبية طرفية وألم مزمن آخر، التهاب المفاصل العظمي، أمراض التهابية للأمعاء متضمنة مثلا مرض Crohn، التهاب القولون التقرحي، والأشكال الأخرى من التهاب القولون؛ طرق معالجة العديد من أشكال السرطان متضمنة مثلا سرطان الدم، السرقوم الأولي أو المصاحب لمرض AIDS، سرطان الثدي، الأورام الصلبة المستعصية، الأمراض الخبيثة الليمفاوية، أورام المخ، وأورام مفتقرة p53.

الوصف التفصيلي

يتوجه الاختراع الحالي لمركبات thiazolyl- and oxazolyl- isoquinolinones مستبدلة ضمن غيرها واستخدامها كمواد ضابطة لأجل PARP. يمكن استخدام المركبات لتثبيط PARP. يمكن أيضا استخدام المركبات في المعالجة الدوائية لمعالجة العديد من الأمراض والاضطرابات، متضمنة تلك المصاحبة لموت الخلية العصبية.

تتوافر التعريفات التالية لفهم المصطلحات المستخدمة هنا فهما شاملا.

يشير المصطلح "alkyl"، حسب الاستخدام هنا، عندما يستخدم بمفرده أو كجزء من مجموعة أخرى، إلى سلسلة hydrocarbon أليفاتية لها ١ إلى ١٢ ذرة carbon، يفضل ١ إلى ٨ ذرات carbon، يفضل أكثر ١ إلى ٦ ذرات carbon، ويفضل أكثر ١ إلى ٤ أو ١ إلى ٣ ذرات carbon. إن المصطلح "alkyl" يتضمن سلاسل مستقيمة ومتفرعة. إن أمثلة على مجموعات alkyl تتضمن مجموعات methyl، ethyl، n-propyl، isopropyl، n-butyl، isobutyl، sec-butyl، t-butyl، n-pentyl، isopentyl، neo-pentyl، n-hexyl، و isohexyl.

حسب الاستخدام هنا، يشير المصطلح "alkylene" إلى شق alkyl ثنائي التكافؤ له الصيغة العامة $-(CH_2)_n-$، حيث يكون n هو ١ إلى ١٠، وكل الاتحادات والاتحادات الفرعية من نطاقها. قد تكون مجموعة alkylene مستقيمة، متفرعة أو دائرية. إن أمثلة غير محدودة تتضمن methylene، methylene (-CH_2-)، ethylene (-CH_2CH_2-)، propylene (-$(CH_2)_3$-)، trimethylene، pentamethylene، و hexamethylene. إن مجموعات alkylene مفضلة لها من ١ إلى حوالي ٣ ذرات carbon.

يشير المصطلح "perfluoroalkyl"، حسب الاستخدام هنا، إلى سلسلة hydrocarbon أليفاتية مستقيمة أو متفرعة لها ١ إلى ٨ ذرات carbon ويفضل ١ إلى ٣ ذرات carbon، التي فيها تستبدل كل ذرات hydrogen مع fluorine، مثلا CF_3.

يشير المصطلح "alkenyl"، حسب الاستخدام هنا، إلى سلسلة hydrocarbon مستقيمة أو متفرعة أليفاتية لها ٢ إلى ١٢ ذرة carbon وتحتوي على ١ إلى ٣ روابط ثنائية. إن أمثلة على مجموعات alkenyl تتضمن، لكن لا تقتصر على، vinyl، prop-1-enyl، allyl، but-1-enyl، but-2-enyl، but-3-enyl، 3,3-dimethylbut-1-enyl، أو 2-methylvinyl.

حسب الاستخدام هنا، يشير المصطلح "alkenylene" إلى مجموعة alkylene تحتوي على رابطة ثنائية carbon-carbon واحدة على الأقل. إن مجموعات alkenylene تمثيلية تتضمن، على سبيل المثال، ethenylene (-CH=CH-) و propenylene (-CH=CHCH$_2$-). إن مجموعات alkenylene مفضلة لها من ٢ إلى حوالي ٣ ذرات carbon.

يشير المصطلح "alkynyl"، حسب الاستخدام هنا، إلى سلسلة hydrocarbon مستقيمة أو متفرعة أليفاتية لها ٢ إلى ٩ ذرات carbon وتحتوي على ١ إلى ٣ روابط ثلاثية.

حسب الاستخدام هنا، يشير المصطلح "alkynylene" إلى مجموعة alkylene تحتوي على رابطة ثلاثية carbon-carbon واحدة على الأقل. إن مجموعات alkynylene تمثيلية تتضمن،

على سبيل المثال، acetylene (-C≡C-)، propargyl (-CH_2C≡C-)، و4-pentynyl (-$CH_2CH_2CH_2$C≡CH-). إن مجموعات alkynylene مفضلة لها من ٢ إلى حوالي ٣ ذرات carbon.

يشير المصطلح "حلقة دائرية مغايرة (heterocyclic ring)"، حسب الاستخدام هنا، إلى نظام حلقة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة ذات ٣ إلى ١٢ عضو، ويفضل أكثر ٥ إلى ٧ أعضاء تحتوي على ذرات حلقة carbon ومن ١ إلى ٤ ذرات مغايرة للحلقة مختارة كل على حدة من nitrogen، oxygen، أو sulfur. قد تتأكسد اختياريا ذرات مغايرة nitrogen وsulfur. إن الحلقات الدائرية المغايرة تتضمن، على سبيل المثال، حلقات أحادية دائرية مشبعة ذات ٣ إلى ١٢ عضو مثل piperidine، morpholine، pyrrolidine، homopiperidine، aziridine، وazetidine.

يشير المصطلح "cyano"، حسب الاستخدام هنا، إلى المجموعة CN-.

يشير المصطلح "amino"، حسب الاستخدام هنا، إلى المجموعة NH_2-.

تشير المصطلحات "halogen" أو "halo"، حسب الاستخدام هنا، إلى chlorine، bromine، fluorine أو iodine.

يمكن أن تنحل مركبات الاختراع الحالي، تحديدا تصبح hydrated. يمكن أن يحدث التميه مثلا أثناء تصنيع المركبات أو التركيبات المشتملة على المركبات، أو قد يحدث التميه مثلا مع مرور الوقت بسبب الطبيعة المسترطبة الخاصة بالمركبات. يفهم الماهر في الفن أن عبارة "مركب الصيغة I (compound of Formula I)"، كما هو مستخدم هنا، تعني أن تتضمن مركبات منحلة من الصيغة I.

يشير المصطلح "كمية مؤثرة علاجيا (therapeutically effective amount)"، كما هو مستخدم هنا، إلى كمية من مركب الاختراع الحالي التي تكون فعالة عند إعطائها لمريض لمعالجة الحالة على الأقل جزئيا التي يعاني منها المريض أو من المتوقع أن يعاني منها.

يعني المصطلح "مادة مسوغة مقبولة دوائيا (pharmaceutically acceptable excipient)" مادة مسوغة مفيدة في تحضير تركيبة دوائية آمنة عموما ومطلوبة وغير سامة، كما أنها تتضمن المواد المسوغة المقبولة للاستخدام البيطري وكذلك للاستخدام الدوائي للآدميين. يمكن أن تكون هذه المواد المسوغة عبارة عن مواد صلبة، سائلة، شبه صلبة، أو تكون غازية في حالة تركيبة الرذاذ.

تشير "أملاح مقبولة دوائيا (pharmaceutically acceptable salts)" إلى أملاح مقبولة دوائيا لها الخواص الفارماكولوجية المطلوبة. تتضمن هذه الأملاح مثلا الأملاح التي يمكنها أن تتشكل عند قيام protons الحمضية الموجودة في المركبات بالتفاعل مع القواعد غير العضوية أو العضوية. إن الأملاح غير العضوية المناسبة تتضمن، مثلا تلك المتشكلة مع الفلزات القلوية أو الفلزية الأرضية القلوية، مثلا sodium و potassium، magnesium، calcium، و aluminum. إن الأملاح العضوية المناسبة تتضمن، مثلا تلك المتشكلة مع قواعد عضوية مثل قواعد amine، مثلا ethanolamine، diethanolamine، triethanolamine، tromethamine، N-methylglucamine، إلخ. يمكن أيضا أن تتضمن الأملاح المقبولة دوائيا أملاح إضافة حمض متشكلة من تفاعل أجزاء amine في المركب الأصلي مع الأحماض غير العضوية والأحماض العضوية متضمنة alkane- and arene-sulfonic acids (مثلا أحماض acetic، propionic، lactic، citric، tartaric، succinic، fumaric، maleic، malonic، mandelic، malic، phthalic، hydrochloric، hydrobromic، phosphoric، nitric، sulfuric، methanesulfonic، napthalenesulfonic، benzenesulfonic، toluenesulfonic، camphorsulfonic، وأملاح مقبولة عضوية وغير عضوية معروفة بالمثل).

تشير المصطلحات "مثبط (inhibitor)"، "منشط (activator)" و"مادة ضابطة (modulator)" كما هي مستخدمة فيما يخص الإظهار أو النشاط إلى الأجزاء المثبطة، المنشطة أو المعدلة، على الترتيب. إن مثبطات الاختراع الحالي تتضمن مركبات أو تركيبات تثبط إظهار PARP أو ترتبط جزئيا أو كليا لتعوق الإثارة، تقلل، تمنع، تؤخر تنشيط، تخمد، تزيل حساسية، أو تقلل تنظيم نشاط PARP. يمكن معالجة العينات أو الاختبارات المشتملة على PARP مع تركيبة الاختراع الحالي وتتم مقارنتها بالعينات المقارنة بدون تركيبة الاختراع الحالي. تعين قيمة نشاط نسبية ١٠٠٪ من أجل العينات المقارنة (غير المعالجة مع تركيبات الاختراع الحالي). في تجسيدات معينة، يتحقق تثبيط PARP عندما تكون قيمة النشاط بالنسبة للعينة المقارنة هي تقريبا ٨٠٪ أو أقل.

إن المصطلحات "مقبول دوائيا (pharmaceutically acceptable)"، "يمكن تحمله فسيولوجيا (physiologically tolerable)" والأشكال البنائية المختلفة منها، التي تشير إلى تركيبات، مواد حاملة، مواد تخفيف وعوامل كاشفة، تستخدم بنفس المعنى حيث تعني إمكانية إعطاء المواد

إلى آدمي بدون إحداث آثار فسيولوجية غير مرغوبة مثل الغثيان، الدوار، عدم ارتياح المعدة، إلخ، والتي قد تكون بدرجة تحرم إعطاء المركب.

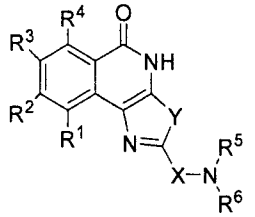
تستخدم المصطلحات "كائن (subject)" أو "مريض (patient)" بنفس المعنى، ما لم يذكر خلاف هذا، وتشير إلى الكائنات الثديية مثل مرضى آدميين وحيوانات رئيسة غير آدمية، وكذلك حيوانات التجارب مثل الأرانب، الجرذان، والفئران، وحيوانات أخرى. طبقا لهذا، فإن المصطلح "كائن (subject)" أو "مريض (patient)" كما هو مستخدم هنا يعني أي كائن أو مريض ثديي يمكن إعطاؤه مركبات الاختراع. في تجسيد تمثيلي للاختراع الحالي، لتحديد المرضى المستهدفين للمعالجة طبقا لطرق الاختراع، تستخدم طرق فحص مناسبة لتحديد عوامل الخطورة المصاحبة للحالة أو المرض المستهدف أو المتوقع أو لتحديد درجة حالة أو مرض موجود في كائن. إن طرق الفحص هذه تتضمن مثلا تطورات تقليدية لتحديد عوامل الخطورة التي قد تصاحب الحالة أو المرض المستهدف أو المتوقع. إن هذه الطرق وطرق أخرى روتينية تسمح للطبيب الإكلينيكي بانتقاء المرضى المحتاجين للعلاج باستخدام طرق ومستحضرات الاختراع الحالي.

تشير المصطلحات "يعطي (administer)"، "يعطى (administering)" أو "إعطاء (administration)"، كما هي مستخدمة هنا، إلى سواء الإعطاء المباشر من مركب أو تركيبة لمريض، أو إعطاء مشتق عقار أولي أو مثيل المركب لمريض، وبذلك يشكل كمية مكافئة من المادة أو المركب النشط في جسم المريض.

تشير المصطلحات "يعالج (treat)" و"معالجة (treating)"، كما هي مستخدمة هنا، إلى تخفيف حدة، تثبيط، منع، تلطيف و/أو إشفاء الحالة جزئيا أو كليا التي من المتوقع أن يعاني منها المريض.

تشير المصطلحات "يعاني (suffer)" و"معاناة (suffering)"، كما هي مستخدمة هنا، إلى واحد أو أكثر من الحالات التي تم بها تشخيص المريض، أو التي من المتوقع أن يعاني منها.

في جوانب معنية، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات الصيغة I:



الصيغة I

حيث:

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛

Y هو O أو S؛

ينتقى R^1، R^2، R^3، وR^4 كل على حدة من hydrogen، alkyl C_1-C_6، halogen، hydroxy، NH_2، CN، C_1-C_6 perfluoroalkyl، CO_2H، OR^7، $COOR^7$، أو NHR^7؛

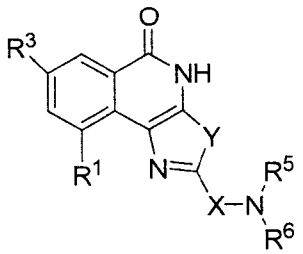
R^5 وR^6 هما، كل على حدة، hydrogen، alkyl C_1-C_6، alkenyl C_2-C_4، C_3-C_7 cycloalkyl، phenyl، أو benzyl، حيث يستبدل اختياريا alkyl، alkenyl والحلقات من مجموعات cycloalkyl، phenyl و benzyl مع واحدة أو أكثر من مجموعات (مثلا، ١ إلى ٣، ١ إلى ٢ أو ١) مختارة كل على حدة من hydroxy، alkoxy C_1-C_4، $-CO_2H$، alkoxycarbonyl C_1-C_6، NH_2، mono- or dialkylamino C_1-C_6، أو halogen؛ أو

R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة تحتوي اختياريا على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة كل على حدة من N، O، أو S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon؛

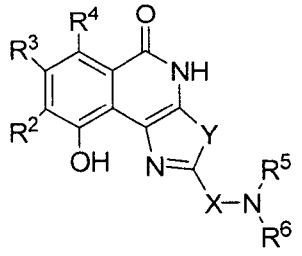
R^7 هو alkyl C_1-C_6، alkenyl C_2-C_6، أو cycloalkyl C_3-C_7 حيث يستبدل اختياريا alkyl، alkenyl، وحلقات cycloalkyl مع واحدة أو أكثر من مجموعات (مثلا، ١ إلى ٣، ١ إلى ٢ أو ١) مختارة كل على حدة من hydroxy، alkoxy C_1-C_4، $-CO_2H$، alkoxycarbonyl C_1-C_6، NH_2، mono- or dialkylamino C_1-C_6، أو halogen؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

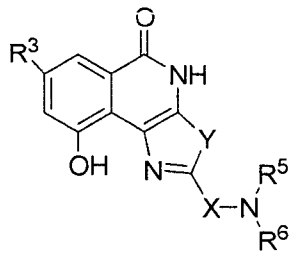
إن أحماض isoquinolinones oxazolyl- and thiazolyl- المستبدلة تتضمن المركبات التالية من الصيغ II، III، و IV:



الصيغة II



الصيغة III



الصيغة IV

حيث يكون X، Y، R^1، R^2، R^3، R^4، R^5، وR^6 هم كما تحدد هنا؛ أو ملح (salt) مقبول دوائيا منها.

في تجسيدات معينة يكون R^1، R^2، R^3، وR^4 هم، كل على حدة، hydrogen، halogen، hydroxyl، NH_2، C_1-C_6 alkoxy، CN، أو C_1-C_6 perfluoroalkyl.

قد يكون R^3 بصورة ملائمة هو hydrogen أو halogen. في تجسيدات معينة يكون R^3 هو hydrogen.

في تجسيدات معينة يكون R^5 وR^6 هما، كل على حدة، hydrogen، C_1-C_6 alkyl، C_2-C_4 alkenyl، C_3-C_7 cycloalkyl، phenyl أو benzyl.

قد يكون بصورة ملائمة واحد أو كل من أو R^5 وR^6 هما C_1-C_6 alkyl الذي قد يكون متماثل أو مختلف.

في تجسيدات معينة يكون X هو C_2-C_3 alkenylene أو C_1-C_3 alkylene أو C_2-C_3 alkynylene.

عندما R^5 وR^6 يشكلان حلقة معا مع nitrogen المرتبط معهما فإنه من الملائم أن تكون الحلقة هي piperidine، morpholine، pyrrolidine، homopiperidine، aziridine أو azetidine.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن هذه المركبات التي فيها:

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛

Y هو O أو S؛

R^1، R^2، R^3، وR^4 هم، كل على حدة، hydrogen، halogen، hydroxy، NH_2، C_1-C_6 alkoxy، CN، أو C_1-C_6 perfluoroalkyl؛

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، hydrogen، C_1-C_6 alkyl، C_2-C_4 alkenyl، C_3-C_7 cycloalkyl، phenyl، أو benzyl أو

R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة تحتوي اختياريا على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة من N، O، أو S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

X هو C_1-C_3 alkylene، C_2-C_3 alkenylene، أو C_2-C_3 alkynylene؛

Y هو O أو S؛

R^1، R^2، R^3، وR^4 هم، كل على حدة، hydrogen، halogen، hydroxy، NH_2، C_1-C_6 alkoxy، CN، أو C_1-C_6 perfluoroalkyl؛

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، hydrogen، C_1-C_6 alkyl، C_2-C_4 alkenyl، C_3-C_7 cycloalkyl، phenyl، أو benzyl أو

R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة تحتوي اختياريا على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة من N، O، أو S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، وR^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen أو halogen؛

Y هو O؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، hydrogen، C_1-C_6 alkyl، C_2-C_4 alkenyl، C_3-C_7 cycloalkyl، phenyl، أو benzyl أو R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة اختياريا تحتوي على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة من N، O، أو S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، و R^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen أو halogen؛

Y هو S؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 و R^6 هما، كل على حدة، hydrogen، alkyl C_1-C_6، alkenyl C_2-C_4، cycloalkyl C_3-C_7، phenyl، أو benzyl أو R^5 و R^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة اختياريا تحتوي على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة من N، O، أو S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، و R^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen؛

Y هو O؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 و R^6 هما، كل على حدة، hydrogen، alkyl C_1-C_6، alkenyl C_2-C_4، cycloalkyl C_3-C_7، phenyl، أو benzyl أو R^5 و R^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة اختياريا تحتوي على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة من N، O، أو S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، و R^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen؛

Y هو S؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، hydrogen، C_1-C_6 alkyl، C_2-C_4 alkenyl، C_3-C_7 cycloalkyl، phenyl، أو benzyl أو R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة اختياريا تحتوي على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة من N، O، أو S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، وR^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen، halogen، hydroxy، NH_2، alkoxy، C_1-C_6 perfluoroalkyl، CN، أو C_1-C_6 perfluoroalkyl؛

Y هو O؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، C_1-C_6 alkyl؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، وR^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen، halogen، hydroxy، NH_2، alkoxy، C_1-C_6 perfluoroalkyl، CN، أو C_1-C_6 perfluoroalkyl؛

Y هو S؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، C_1-C_6 alkyl؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، وR^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen أو halogen؛

Y هو O؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، C_1-C_6 alkyl؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، وR^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen أو halogen؛

Y هو S؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، C_1-C_6 alkyl؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، وR^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen؛

Y هو O؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، C_1-C_6 alkyl؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، أو IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، وR^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen؛

Y هو S؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، C_1-C_6 alkyl؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، وR^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen أو halogen؛

Y هو O أو S؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة اختياريا تحتوي على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة من N، O، أو S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon. في جوانب معينة، تكون الحلقة الدائرية المغايرة هي حلقة أحادية دائرية مشبعة ذات ٣ إلى ١٢ عضو مثل piperidine، morpholine، pyrrolidine، homopiperidine، aziridine، أو azetidine؛ أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، وR^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen؛

Y هو O أو S؛

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛ و

R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة اختياريا تحتوي على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة من N، O، أو S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon. في جوانب معينة، تكون الحلقة الدائرية المغايرة هي حلقة أحادية دائرية مشبعة ذات ٣ إلى ١٢ عضو مثل piperidine، morpholine، pyrrolidine، homopiperidine، aziridine، أو azetidine؛ أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، وR^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen أو halogen؛

Y هو S؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، C_1-C_6 alkyl؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

إن مركبات الصيغ I، II، III، و IV تتضمن إضافيا هذه المركبات التي فيها:

R^1، R^2، R^4، وR^7 هم كما تحدد هنا؛

R^3 هو hydrogen؛

Y هو S؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، C_1-C_6 alkyl؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

في تجسيدات تمثيلية، يكون halogen هو fluorine.

في تجسيدات تمثيلية، يكون X هو alkylene C_1-C_3، alkenylene C_2-C_3، أو C_2-C_3 alkynylene.

إن مركبات الصيغة I التمثيلية تتضمن:

2-[(Dimethylamino)methyl[1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

2-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl][1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

2-(2-(Dimethylamino)ethyl)thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

2-((Dimethylamino)methyl)-9-hydroxythiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-(morpholin-4-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-(piperidin-1-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

2-{[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-c] isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-(octahydroquinolin-1(2H)-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

2-{[(2R,6S)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-c] isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-[(2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl][1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-{[(2R)-2-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]methyl}[1,3]thiazolo[5,4-c] isoquinolin-5(4H)-one; and

2-{[(2R,6S)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-c] isoquinolin-5(4H)-one;

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منها.

في تجسيدات معينة، يكون الملح المقبول دوائيا من مركب الصيغة I هو ملح hydrochloride أو hydrobromide.

في بعض التجسيدات، يمكن استخدام مركبات الاختراع الحالي لتعديل نشاط PARP. تكون هذه المركبات ذات أهمية في معالجة تشكيلة من الأمراض والحالات. في تجسيدات معينة، على سبيل المثال، يمكن إعطاؤها إلى كائن لمعالجة التلف النسيجي بسبب نقص الإمداد الدموي وإعادة التشريب. قد يؤدي هذا التلف، مع الموت المبرمج اللاحق للخلية أو موت الخلية التنكرزي، إلى أمراض عصبية عديدة مثلا سكتة، إصابة رضية مخية أو شوكية، أحداث خاصة بالصرع، تلف مخي بسبب سكتة قلبية و/أو مواقف من ارتفاع ضغط الدم طويلا، توقف التنفس، التسمم بمركب carbon monoxide أو cyanide، الغرق أو انتفاخ المخ بالسائل المخي الشوكي. يمكن أيضا أن تكون الإصابة المخية ذات طبيعة سامة (toxins سريعة الاستثارة ومنتجات كيميائية أخرى)، علاجية المنشأ (متضمنة الجراحة) وبسبب إشعاع ionizing. إن التلف النسيجي الناشئ بسبب نقص الإمداد الدموي وإعادة التشريب يمكنه أن يؤثر في عضلة القلب وقد يتواجد في العديد من الاعتلالات القلبية مثلا احتشاء لاحق، أثناء وبعد جراحة توصيل شريان تاجي، بافتراض تشريب القلب المنزرع وبالفعل أي وقت تحدث فيه سكتة قلبية لأسباب جراحية، وتبدأ إعادة تشريب الدم. إن الكلية، الكبد، الأمعاء والبنية العضلية الهيكلية عرضة للتلف بسبب نقص الإمداد الدموي وإعادة التشريب. يمكن أن يحدث هذا في الصدمة التعفنية، داخلية التسمم، النزيفية وانضغاطية. يمكن أيضا أن يحدث هذا في الفتق المخنوق، اختناق لفائف الأمعاء، وبعد انضغاط المفاصل طويلا في مرضى مصابين بإصابات رضية متعددة.

في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي إلى كائن لمعالجة الأمراض التحللية. إن تثبيط PARP يمكن أن يوسع القدرة التكاثرية من خلايا عديدة ويمكن استخدامه نموذجيا لمنع الأمراض المصاحبة لتقدم السن. إن الأمراض التحللية التمثيلية تتضمن تلك المتعلقة بالجهاز العصبي المركزي مثل مرض Parkinson، عته Alzheimer، رقاص Huntington، تصلب عضلي جانبي، تحلل البقعة الملونة بالعين ونقص الإمداد الدموي للشبكية. إن الأمراض التحللية الأخرى تتضمن مثلا شيخوخة البشرة، الأمراض التحللية

للعضلات (ضمور البقعة الملونة بالعين)، للعظام (هشاشة العظام) ولجهاز الأوعية الدموية (التصلب العصيدي)، مرض السكر، وأمراض جهاز المناعة الناشئة في مرحلة التقدم بالسن.

في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي إلى شخص لمعالجة أمراض التهابية. قد يكون التنشيط الزائد من PARP ضارا في العديد من الأمراض ذات الطبيعة الالتهابية السائدة، في كل من الجهاز العصبي المركزي والأعضاء الطرفية. لذلك تكون مركبات الاختراع مفيدة في الحالات المرضية التالية: التصلب المتعدد وأمراض إزالة melanin الأخرى، عرض Guillain-Barre، آلام عصبية للأعصاب ثلاثية التوائم و/أو الأعصاب الجمجمية الأخرى، الاعتلالات العصبية الطرفية وألم مزمن آخر، التهاب المفاصل العظمي، وأمراض التهابية للأمعاء (مرض Crohn، التهاب القولون التقرحي، وأشكال أخرى من التهاب القولون).

في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي إلى شخص لمعالجة أمراض ورمية. تستطيع مثبطات PARP أن تسهل موت خلايا الورم الذي تحثه العوامل ionizing أو العوامل الكيميائية العلاجية ويمكن استخدامها، بمفردها أو متحدة مع علاجات أخرى، في منع وعلاج أشكال متعددة من السرطان، مثلا سرطان الدم و/أو السرقوم، سواء كانت أولية أو مصاحبة لمرض AIDS، سرطان الثدي، الأورام الصلبة المستعصية، الأمراض الخبيثة الليمفاوية، أورام المخ، وأورام مفتقرة p53. تعمل مثبطات PARP من الاختراع الحالي على تعزيز السمية الخلوية للعوامل المضادة لورم. على سبيل المثال، في تجسيدات معينة، سوف تعمل مثبطات PARP من الاختراع الحالي على مثلا تعزيز السمية الخلوية لمثبطات topoisomerase I و topoisomerase II، وعوامل alkylating متضمنة مثلا temozolomide.

في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي إلى شخص لمعالجة السرطانات، متضمنة مثلا سرطانات الأعضاء التناسلية في الأنثى متضمنة مثلا سرطان المبيض، سرطان العنق وسرطان الرحم؛ سرطان الرئة؛ سرطان الثدي؛ ورم سرطاني لخلية كلوية؛ ورم ليمفاوي Hodgkin؛ ورم ليمفاوي غير Hodgkin؛ سرطانات الجهاز التناسلي البولي متضمنة مثلا سرطان الكلية، سرطان البروستاتا، سرطان المثانة، وسرطان الإحليل؛ سرطانات الرأس والرقبة؛ سرطان الكبد؛ سرطانات الجهاز المعدة والأمعاء متضمنة مثلا سرطان المعدة، سرطان المريء، سرطان الأمعاء الدقيقة أو سرطان القولون؛ سرطانات الشجرة المرارية؛ سرطان البنكرياس؛ سرطانات الجهاز التناسلي في الذكر متضمنة مثلا سرطان الخصية؛

مرض خلايا أولية مغذية للجنين في الحوامل؛ سرطانات جهاز الغدد الصماء متضمنة مثلا سرطان الغدة الدرقية، سرطان الغدة الجاردرقية، سرطان الغدة الكظرية، أورام سرطانية، أورام بجذر البنكرياس وأورام PNET؛ سرقومات، متضمنة مثلا سرقوم Ewing، سرقوم عظمي، سرقوم دهني، سرقوم عضلة ملساء، وسرقوم عضلة مخططة؛ أورام بطانة تجويف؛ سرطانات الجلد؛ أورام melanin؛ سرطانات الجهاز العصبي المركزي، سرطانات الأطفال؛ وسرطانات جهاز تكوين الدم متضمنة مثلا كل أشكال سرطان الدم، أعراض سوء النمو النخاعي، اضطرابات متشعبة نخاعية وورم نخاعي متعدد.

في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي إلى شخص لمعالجة كسور العظام وكذلك الاضطرابات العظمية، متضمنة هشاشة العظام ولمعالجة التهاب المفاصل، مرض الإعاقة الرئوية المزمن، عيوب بالغضاريف، ورم العضلة الملساء، سرطان الدم النخاعي الحاد، التئام الجروح، سرطان البروستاتا، اضطرابات التهابية ذاتية المناعة، مثلا اعتلال بالعين Graves، واتحادات من ذلك.

في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي إلى شخص لمعالجة تحلل الشبكية وتمزق المحور العصبي.

في بعض التجسيدات، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي إلى شخص لمعالجة خلل وظيفة القلب والأوعية الدموية، متضمنة احتشاء عضلة القلب والتصلب العصيدي.

في بعض التجسيدات، يمكن أن تعطى مركبات الاختراع الحالي إلى شخص بعد انسداد جزئي أو كلي لشريان وذلك لتقليل التلف المخي. يمكن إعطاء المركبات مباشرة بعد الانسداد أو حتى بعد مرور زمن كبير بعد انسداد الشريان. في تجسيدات معينة، يبدأ الإعطاء مثلا بعد ساعة واحدة إلى ١٠ ساعات (أي، ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨، ٩، أو ١٠ ساعات) من انسداد الشريان، يفضل بعد ساعة واحدة إلى ٤ ساعات من انسداد الشريان.

في تجسيدات معينة، يوفر لذلك الاختراع الحالي طرق معالجة، منع، تثبيط، أو تخفيف حدة كل من العلل المذكورة أعلاه في كائن ثديي، يفضل في آدمي، حيث تشتمل على إعطاء كمية مؤثرة علاجيا من مركب الاختراع الحالي إلى شخص متوقع أن يعاني من هذه العلة.

في تجسيدات معينة، يتعلق الاختراع بتركيبات تشمل مركب واحد على الأقل من الاختراع الحالي، وواحدة أو أكثر من المواد الحاملة المقبولة دوائيا، المواد المسوغة أو مواد التخفيف. في تجسيدات معينة، تشتمل التركيبات على خلطات من مركب واحد أو أكثر من الاختراع الحالي.

تحتوي مركبات معينة من الاختراع الحالي على ذرات carbon مولدة للفراغية أو عناصر chiral أخرى وبذلك تنتج isomers فراغية، متضمنة enantiomers و diastereomers. يتعلق الاختراع عموما بكل isomers الفراغية من مركبات الصيغة I، II، III أو IV، وكذلك يتعلق بخلطات من isomers الفراغية. طوال هذا الطلب، فإن اسم المركب بدون علامات مثل الهيئة المطلقة من مركز غير متماثل يقصد أن يشتمل على isomers الفراغية الفردية وكذلك خلطات من isomers الفراغية. بالإشارة إلى الدوران البصري تستخدم [(+)، (−) و(±)] لتمييز enantiomers عن بعضها البعض وعن racemate. علاوة على هذا، طوال هذا الطلب، تستخدم الرموز R^* وS^* للدلالة على الكيمياء الفراغية النسبية، مع استعمال اتفاقية Chemical Abstracts التي تخصص أوتوماتيكيا R^* إلى المركز غير المتماثل الأقل عددا.

في بعض من تجسيدات الاختراع، يمكن توفير enantiomer خال جوهريا من enantiomer المقابل. لذلك، فإن الإشارة إلى enantiomer الخالي جوهريا من enantiomer المقابل يدل على أنه معزول أو مفصول بواسطة تقنيات فصل أو محضر بأن يكون خاليا جوهريا من enantiomer المقابل. إن "خال جوهريا (substantially free)"، كما هو مستخدم هنا، يعني وجود enantiomer المقابل بنسبة أقل جوهريا. في تجسيدات مفضلة، يوجد أقل من حوالي ٩٠٪ من وزن enantiomer المقابل بالنسبة إلى enantiomer المرغوب، يفضل أكثر أن يوجد بنسبة أقل من حوالي ١٪ من الوزن. يمكن عزل enantiomers المفضلة من الخلطات racemic بأية طريقة معروفة للماهرين في الفن، متضمنة التحليل الكروماتوجرافي السائل عالي الأداء (high performance liquid chromatography) (HPLC)، كما يمكن إجراء تشكيل وتبلور أملاح chiral، أو enantiomers المفضلة بالطرق الموصوفة هنا. توصف طرق تحضير enantiomers مثلا في:

Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S.H.

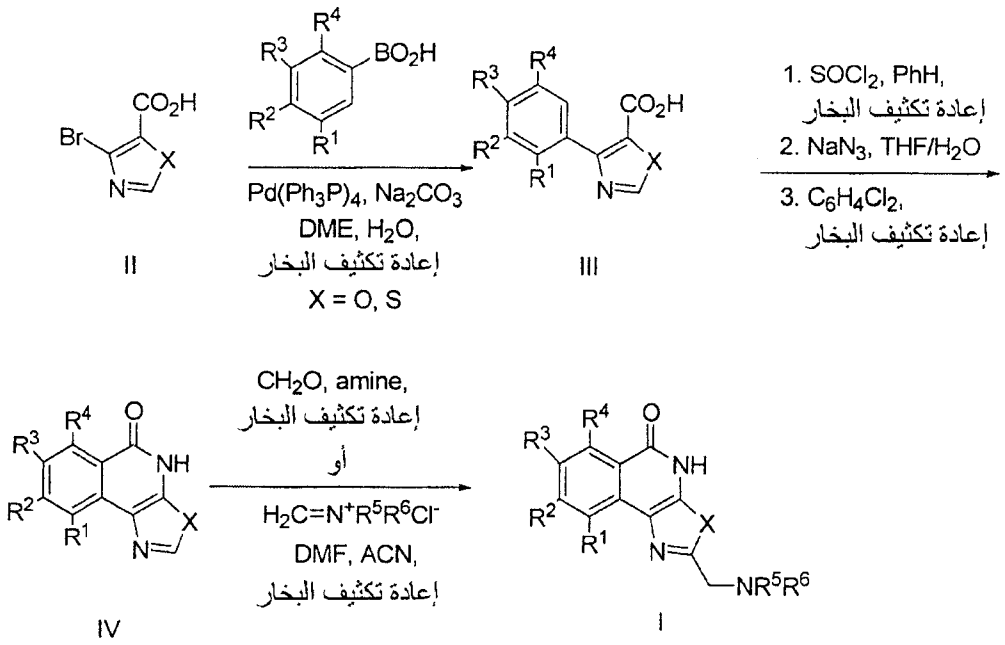
Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972),

المندمج كل منها هنا كمرجع بأكمله.

تهيأ برامج التخليق التالية لتوضيح الإجراءات العامة، وليس تقييدها، لتحضير مركبات الاختراع الحالي. يمكن أن تكون العوامل الكاشفة المستخدمة سواء متاحة تجاريا أو يمكن تحضيرها بالإجراءات القياسية الموصوفة في الأدبيات. يقصد هذا أن يغطي نطاق هذا الاختراع كل isomers (enantiomeric و diastereomeric) وكل الخلطات، متضمنة بدون تحديد الخلطات racemic. قد تنفصل أو تنحل الأشكال isomeric من مركبات هذا الاختراع باستخدام الطرق المعروفة للماهرين في الفن أو بطرق التخليق الخاصة بالفراغية أو غير المتماثلة.

كما هو مبين في البرنامج 1، يقترن thiazyl bromide أو (II) oxazolyl bromide مع aryl boronic acid في وجود $Pd(Ph_3P)_4$، Na_2CO_3 مائي في DME لينتج III. يجرى تشكيل tricycle بتحويل carboxylic acid إلى acid chloride المقابل باستخدام عوامل كاشفة مثل $SOCl_2$ أو $(CO)_2Cl_2$، التحويل إلى acyl azide باستخدام sodium azide الذي يخضع لإعادة ترتيب Curtius لإعطاء isocyanate (IV) المقابل، ثم الإغلاق تحت التسخين في مذيبات غير قطبية عالية الغليان مثل dichlorobenzene. بعدئذ تحضر المركبات (I) بإضافة السلسلة الجانبية amine تحت شروط Mannich (amine، CH_2O، تسخين).

برنامج 1



يمكن تحضير مركب alkyne thiazole (IX) طبقا للبرنامج 2. يحضر aminothiazole (V) طبقا إلى:

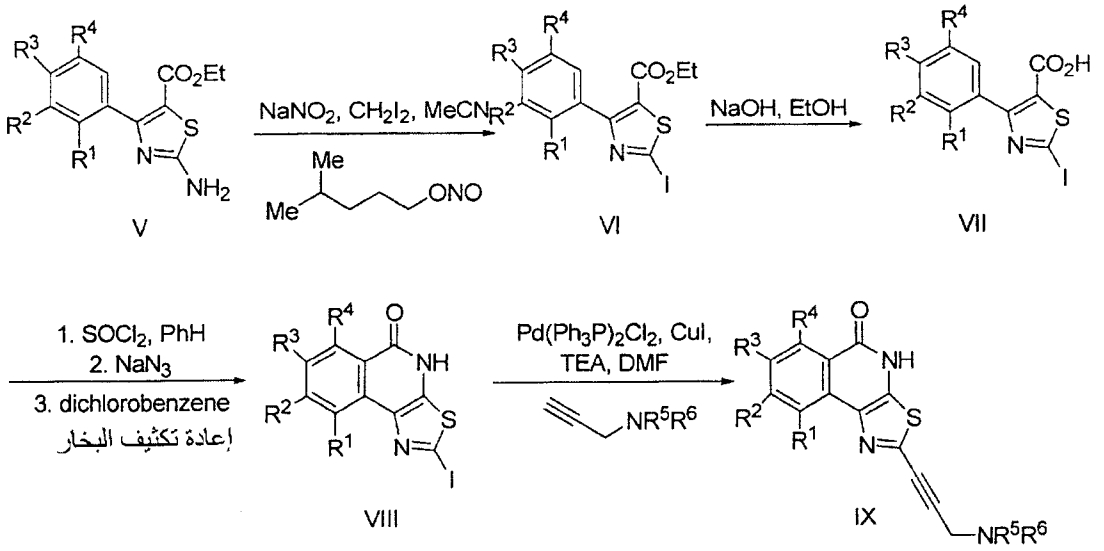
Yamaguchi K. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, *9*, 957-960.

٢٠ إن المعالجة مع $NaNO_2$، i-amyl nitrite، CH_2I_2 في acetonitrile ينتج iodide المقابل (VI). إن التحلل المائي لأجل ester باستخدام شروط مثل NaOH في EtOH ينتج thiazole acid (VII). إن تحويل acid chloride مع $SOCl_2$، تشكيل acyl azide مع NaN_3 وإعادة ترتيب Curtius/ إغلاق حلقة في dichlorobenzene معاد تكثيف بخاره ينتج VIII. إن اقتران متقاطع Sonogashira باستخدام $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$، CuI و1-dimethylamino-2-propyne

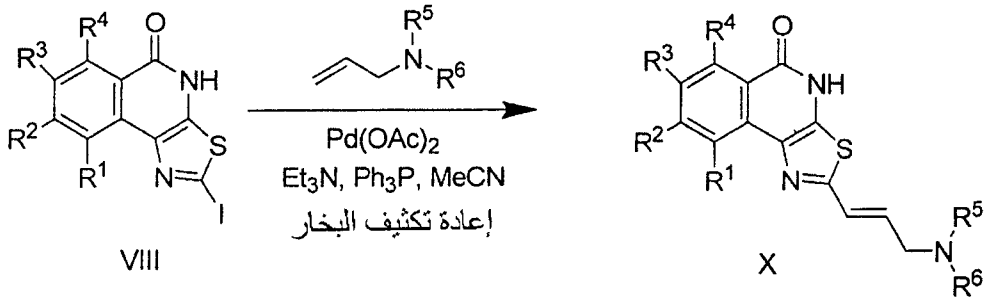
٢٥ ينتج alkyne thiazole (IX) المطلوب. تحضر مماثلات alkene (X) طبقا للبرنامج 3 باتحاد مركبات iodo (VIII) مع allyl amines باستخدام شروط Pd/Heck- حفازي قياسية.

١٥

برنامج 2



برنامج 3



في تجسيدات معينة، يتعلق الاختراع بتركيبات تشمل مركب واحد على الأقل من الاختراع الحالي، وواحدة أو أكثر من المواد الحاملة المقبولة دوائيا، المواد المسوغة أو مواد التخفيف. تحضر هذه التركيبات طبقا لإجراءات الصياغة الدوائية العامة، مثل تلك الموصوفة في:

Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonoso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985),

المندمج هنا كمرجع بأكمله. إن المواد الحاملة المقبولة دوائيا هي تلك المواد الحاملة المتوائمة مع المقومات الأخرى في المستحضر والتي تكون مقبولة بيولوجيا.

يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي معويا أو عن غير الطريق المعوي، صافية أو متحدة مع المواد الحاملة الدوائية التقليدية. يمكن أن تتضمن المواد الحاملة الصلبة التي يمكن استخدامها واحد أو أكثر من المواد التي يمكنها أيضا أن تعمل كعوامل تنكيه، مواد مزلقة، مواد إذابة، عوامل تعليق، مواد مالئة، مواد مزلجة، مواد مساعدة على الانضغاط، مواد رابطة، عوامل تفكك قرص، أو مواد كبسلة. في حالة المساحيق، تكون المادة الحاملة عبارة عن مادة

صلبة مقسمة جيدا في خليط مع المقوم النشط المقسم جيدا. أما في حالة الأقراص، يكون المقوم النشط مخلوطا مع مادة حاملة لها خواص الانضغاط الضرورية بنسب ملائمة وتدمج في الشكل والمقاس المطلوبين. يفضل أن تحتوي المساحيق والأقراص على ما يصل إلى ٩٩٪ من المقوم النشط. إن المواد الحاملة الصلبة المناسبة تتضمن مثلا calcium phosphate، magnesium stearate، talc، sugars، lactose، dextrin، نشا، gelatin، cellulose، methyl cellulose، sodium carboxymethyl cellulose، polyvinylpyrrolidine، مواد شمعية منخفضة نقطة غليانها و resins تبادل ion.

يمكن استخدام المواد الحاملة السائلة في تحضير سوائل، معلقات، مستحلبات، أشربة وإكسيرات. يمكن إذابة المقوم النشط أو تعليقه في مادة حاملة سائلة مقبولة دوائيا مثل الماء، مذيب عضوي، أو خليط منهما، أو دهن أو زيت مقبول دوائيا. يمكن أن تحتوي المادة الحاملة السائلة على مواد إضافة دوائية أخرى مناسبة مثل مواد إذابة، مواد استحلاب، مثبتات الأس الهيدروجيني، مواد حافظة، مواد تحلية، عوامل تنكيه، عوامل تعليق، عوامل تغليظ، ألوان، منظمات لزوجة، مواد تثبيت أو منظمات الأوزموزية. إن الأمثلة المناسبة للمواد الحاملة السائلة المعدة للإعطاء المعوي أو غير المعوي تتضمن الماء (تحديدا المحتوية على مواد الإضافة كما هي موضحة أعلاه، مثل مشتقات cellulose، يفضل محلول sodium carboxymethyl cellulose)، alcohols (متضمنة alcohols أحادية التميه و alcohols عديدة التميه مثل glycols) ومشتقاتها، وزيوت (مثل زيت جوز الهند المجزأ وزيت الأراكيس). بالنسبة للإعطاء عن غير الطريق المعوي، يمكن أيضا أن تكون المادة الحاملة عبارة عن ester زيتي مثل ethyl oleate و isopropyl myristate. تستخدم المواد الحاملة السائلة المعقمة في تركيبات معقمة سائلة الشكل معدة للإعطاء عن غير الطريق المعوي. يمكن أن تكون المادة الحاملة السائلة للتركيبات مكيفة الضغط عبارة عن halogenated hydrocarbon أو مادة دافعة أخرى مقبولة دوائيا.

يمكن إعطاء التركيبات الدوائية السائلة التي هي عبارة عن معلقات أو محاليل معقمة مثلا بالحقن في العضل، في البريتون أو تحت الجلد. يمكن أيضا إعطاء المحاليل المعقمة في الوريد. يمكن أن تكون التركيبات المعدة للإعطاء المعوي سواء في شكل صلب أو سائل.

يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي شرجيا أو مهبليا في شكل تحميلة تقليدية. بالنسبة للإعطاء بالزفر أو الاستنشاق عبر الأنف أو إلى الشعب الهوائية، يمكن صياغة مركبات

الاختراع الحالي في محلول مائي أو مائي جزئيا يمكن بعدئذ استخدامه في شكل رذاذ. يمكن أيضا إعطاء مركبات الاختراع الحالي عبر الأدمة من خلال استخدام رقعة جلدية محتوية على المركب النشط أو مادة حاملة خاملة بالنسبة للمركب النشط، وهي غير سامة للجلد، حيث تسمح بتوصيل العامل حتى يمتص امتصاصا عاما في تيار الدم عبر الجلد. قد تأخذ المادة الحاملة أي عدد من الأشكال مثلا كريمات ومراهم، معاجين، هلامات وأدوات لاستخدام المواد. يمكن أن تكون الكريمات والمراهم عبارة عن مستحلبات لزجة سائلة أو شبه صلبة سواء من نوع زيت في ماء أو ماء في زيت. يمكن أيضا استخدام المعاجين المكونة من مساحيق ماصة مشتتة في petroleum أو petroleum صاد للماء محتوي على المقوم النشط. يمكن استخدام تشكيلة من أدوات لاستخدام المواد لإطلاق المقوم النشط في تيار الدم مثلا غشاء شبه منفذ يغطي مستودع محتوي على المقوم النشط مع أو بدون مادة حاملة، أو مادة بينية محتوية على المقوم النشط. إن أدوات لاستخدام المواد الأخرى معروفة في الأدبيات.

يفضل أن تكون التركيبات الدوائية في شكل جرعة وحدة، مثل أقراص، كبسولات، مساحيق، محاليل، معلقات، مستحلبات، حبيبات، أو تحاميل. في هذا الشكل، يمكن أن تقسم التركيبة فرعيا في جرعة وحدة محتوية على كميات ملائمة من المقوم النشط؛ يمكن أن تكون أشكال جرعة الوحدة هي تركيبة معبأة مثلا مساحيق معبأة، قوارير، أمبولات، محاقن مسبقة التعبئة أو أكياس محتوية على سوائل. يمكن أن يكون شكل جرعة الوحدة هو مثلا كبسولة أو قرص بذاته، أو قد يكون هو العدد الملائم من أي من هذه التركيبات الموجودة في الشكل المعبأ.

تختلف الكمية المقدمة لمريض تبعا لكينونة المعطى له العلاج، غرض الإعطاء، مثلا الوقاية أو العلاج، وحالة المريض، طريقة الإعطاء، إلخ. في التطبيقات العلاجية، يمكن تقديم مركبات الصيغة I إلى مريض يعاني بالفعل من مرض بكمية كافية لإشفاء أو على الأقل تلطيف أعراض المرض أو مضاعفاته جزئيا. تتحدد الكمية الكافية لتحقيق هذا الغرض بأنها "الكمية المؤثرة علاجيا (therapeutically effective amount)". يجب أن يحدد الطبيب المعالج موضوعيا الجرعة المراد استخدامها في معالجة حالة معينة. إن المتغيرات الموجودة تتضمن الحالة المعينة وحجم، سن ونمط استجابة المريض. يمكن إعطاء المركبات معويا، شرجيا، عن غير الطريق المعوي، أو موضعيا على الجلد والمخاط. تعتمد الجرعة اليومية المعتادة على المركب المعين، طريقة المعالجة والحالة المعالجة. تعتمد الجرعة اليومية المعتادة على المركب المعين، طريقة المعالجة والحالة المعالجة. تكون الجرعة اليومية المعتادة هي مثلا ٠,٠١-

١٠٠٠ مجم/ كجم للتطبيق المعوي، يفضل ٠,٥-٥٠٠ مجم/ كجم، سواء في جرعة مفردة أو في جرعات مقسمة فرعيا، مثلا من مرة إلى ٣ مرات يوميا ومن حوالي ٠,١ إلى ١٠٠ مجم/ كجم للتطبيق عن غير الطريق المعوي، يفضل ٠,٥-٥٠ مجم/ كجم، من مرة إلى ٣ مرات يوميا.

في تجسيدات معينة، يتوجه الاختراع الحالي إلى عقاقير أولية من المركبات الموفرة هنا. إن المصطلح "عقار أولي (prodrug)"، كما هو مستخدم هنا، يعني مركب قابل للتحويل في الجسم الحي بوسيلة أيضية (مثلا بالتحلل المائي) إلى مركب من الصيغة I. إن الأشكال العديدة للعقاقير الأولية معروفة في الفن مثل تلك المشروحة في مثلا:

Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "*Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, *et al.*, *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992), Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 *et seq.* (1988); and Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975),

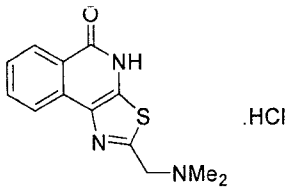
المندمج كل منها هنا كمرجع بأكمله.

الأمثلة

توضح الأمثلة التالية تجسيدات معينة من الاختراع كما لا يجب اعتبارها مقيدة لنطاق الاختراع. يمكن أن تكون العوامل الكاشفة سواء متاحة تجاريا أو محضرة بالإجراءات القياسية الموصوفة في الأدبيات. يقصد أن يغطي نطاق هذا الاختراع كل isomers (enantiomeric وdiastereomeric) وكل الخلطات، متضمنة بدون تحديد الخلطات racemic. قد تنفصل أو تنحل الأشكال isomeric من مركبات هذا الاختراع باستخدام الطرق المعروفة لهؤلاء المهرة في الفن أو بطرق تخليقية خاصة بالفراغية أو غير متماثلة.

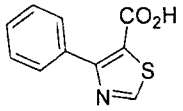
مثال 1

2-[(Dimethylamino)methyl][1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one hydrochloride



خطوة 1

4-Phenyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid

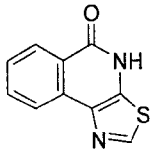


يذاب ethyl 4-phenyl-1,3-thiazole-5-carboxylate، محضر طبقا للإجراء المعروف (Yamaguchi K. *et al. Biorg. Med. Chem. Lett.* 1999, *9(7)*, 957-960) (١,٢ جم، ٠,٢٨ مللي جزيء جرامي)، مع ٩٦٪ ethanol (١٠ ملليلتر) ويعالج مع sodium hydroxide (٠,٤ جم) ويقلب مع إعادة تكثيف البخار لمدة ١٦ ساعة. يحمض المحلول مع محلول HCl ٣ عياري، ويستخلص مع ethyl acetate (٥ × ٥٠ ملليلتر). تجمع الطبقات العضوية، تجفف (فوق Na_2SO_4) وتتبخر بالشفط لينتج المركب 33 (الإنتاجية ٧٢٪) كمادة صلبة نقية، نقطة الانصهار: ٢٠٤-٢٠٥°مئوية.

^{1}H-NMR (DMSO, 200 MHz): δ 7.38-7.42 (m, 3H, Ph), 7.67-7.73 (m, 2H, Ph), 8.28 (s, 1H, H-Tz).

خطوة 2

1,3-Thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4*H*)-one



يضاف thionyl chloride (١ ملليلتر) إلى معلق من 4-phenyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (٣٠٠ مجم، ١,٤٦ مللي جزيء جرامي) في ١٠ ملليلتر من benzene جاف ويخضع الخليط لإعادة تكثيف البخار لمدة ساعتين. يزال المذيب والكمية الفائضة من thionyl chloride تحت ضغط مخفض؛ ترفع المادة المتخلفة باستخدام ١٠ ملليلتر من THF جاف وتبرد إلى صفر°مئوية. يذاب sodium azide (١,٥ مللي جزيء جرامي) في كمية قليلة من الماء المضاف سريعا ويقلب المحلول الناتج لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. بعد الصب في ١٠٠ ملليلتر من ثلج مجروش/ H_2O والاستخلاص مع

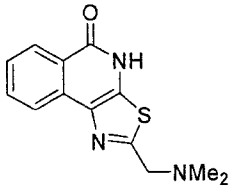
diethyl ether (٤ × ١٠٠ ملليلتر)، تجفف الطبقات العضوية المتحدة فوق Na_2SO_4. تتبخر المادة المرشحة بلطف تحت ضغط مخفض، تذاب المادة المتخلفة في ١٠ ملليلتر من *o*-dichlorobenzene، ويخضع الخليط الناتج لإعادة تكثيف البخار لمدة ٥-١٠ ساعات. ثم يبرد الخليط، ويخضع مباشرة إلى تحليل كروماتوجرافي وميضي، بالتصفية مع methanol/dichloromethane (١/٩٩) لتوفير مركب العنوان. الإنتاجية: ٢٠٪.

نقطة الانصهار > ٢٠٠°مئوية.

^{1}H NMR: (DMSO, 400 MHz) δ: 7.58 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H, H-Ph), 7.85 (t, *J*= 7.9 Hz, 1H, H-Ph), 8.24 (d, *J*= 3 Hz, 1H, H-Ph); 8.26 (d, *J*= 3.2 Hz, 1H, H-Ph), 8.91 (s, H, H-Tz) 12.39 (s, H, NH).

خطوة 3

2-[(Dimethylamino)methyl]-8-methoxythieno[2,3-c]isoquinolin-5(4H)-one hydrochloride



يذاب 1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4*H*)-one (٥٥ مجم، ٠,٢٧ ملي جزيء جرامي) في خليط من dimethylformamide جاف (١ ملليلتر) و acetonitrile جاف (٢ ملليلتر) ويعالج مع N,N-dimethyl(methylene)ammonium chloride (١ ملي جزيء جرامي) محضر طبقا للإجراء المعروف

(Kinast G. *et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1976, *15(4)*, 239-240; Bohme H. *et al. Chem. Ber.* 1960, *93*, 1305).

يخضع خليط التفاعل لإعادة تكثيف البخار طوال الليل، وترشح المادة المترسبة الناتجة وتغسل مع diethyl ether جاف لإعطاء مركب العنوان. الإنتاجية: ٥٥٪.

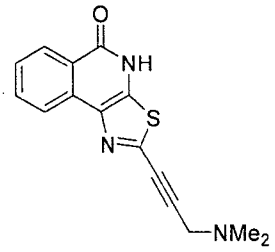
نقطة الانصهار > ٢٠٠°مئوية.

^{1}H NMR: (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2.39 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.35(s, 2H, CH_2N), 7.50 (t, *J*= 8.2 Hz, 1H, H-Ph), 7.76(t, *J*= 8.4 Hz, 1H, H-Ph), 8.24 (d, *J*= 7.5Hz, 1H, H-Ph), 8.34 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H, H-Tz);

^{13}C NMR: (CD_3OD, 100.6 MHz) δ: 45.19, 60.62, 122.25, 123.72, 126.73, 133.10, 133.32, 135.91, 161.92, 162.75.

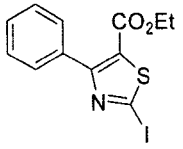
مثال 2

2-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl][1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one



خطوة 1

Ethyl 2-iodo-4-phenyl-1,3-thiazole-5-carboxylate



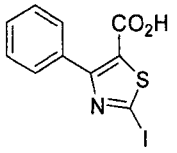
يذاب ethyl 2-amino-4-phenyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (٦,١ جم، ٢٥ مللي جزيء جرامي)، محضر طبقا للإجراء المعروف (Yamaguchi K. *et al. Biorg. Med. Chem. Lett.* 1999, *9(7)*, 957-960) في MeCN (٢٤٠ ملليلتر) ويعالج مع CH_2I_2 (٧ ملليلتر، ١٥٠ مللي جزيء جرامي)، isoamylnitrite (١٢ ملليلتر، ١١٢,٥ مللي جزيء جرامي). يقلب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. تزال المذيبات بالشفط العالي ويخضع الخليط إلى تحليل كروماتوجرافي وميضي بالتصفية مع petroleum خفيف/ ethyl acetate (١:٩) لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة. الإنتاجية: ٥٧٪.

نقطة الانصهار: ١٠٤-١٠٦°مئوية.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1.38 (t J= 7.10 Hz, 3H, CH_3), 4.37 (q J= 7.13 Hz, 2H, CH_2), 7.50-7.55 (m, 3H, Ph), 7.80-7.86 (m, 2H, Ph).

خطوة 2

2-Iodo-4-phenyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid



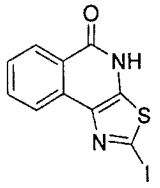
يذاب ethyl 2-iodo-4-phenyl-1,3-thiazole-5-carboxylate (٥ جم، ١٣,٩ مللي جزيء جرامي) في ٩٦٪ ethanol (٣٠ ملليلتر)، يعالج مع sodium hydroxide صلب (١,١ جم) ويقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يحمض المحلول مع محلول HCl ٣ عياري، ويستخلص مع ethyl acetate (٥ × ٥٠ ملليلتر). تتحد الطبقات العضوية، تجفف فوق Na_2SO_4 وتتبخر لإعطاء مركب العنوان كمادة صلبة. الإنتاجية: ٩٢٪.

نقطة الانصهار: ١٩٤-١٩٦°مئوية.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.41-7.48 (m, 3H, Ph), 7.97-8.01 (m, 2H, Ph).

خطوة 3

2-Iodo-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4*H*)-one



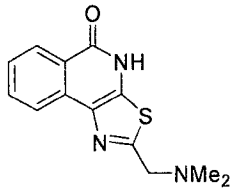
يضاف thionyl chloride (١ ملليلتر) إلى معلق من 2-iodo-4-phenyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (٢,٢ جم، ٦,٦ مللي جزيء جرامي) في ٣٠ ملليلتر benzene جاف ويخضع الخليط لإعادة تكثيف البخار لمدة ساعتين. يزال المذيب والكمية الفائضة من thionyl chloride تحت ضغط مخفض، ترفع المادة المتخلفة باستخدام ٢٠ ملليلتر من THF جاف، تبرد إلى صفر°مئوية ويذاب NaN_3 (١٠ مللي جزيء جرامي) في كمية قليلة من الماء المضاف سريعا. بعد التقليب لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة، يصب خليط التفاعل على ١٠٠ ملليلتر ثلج مجروش/ ماء، يستخلص مع diethyl ether (٥ × ١٠٠ ملليلتر)، وتجفف المواد العضوية المتحدة فوق Na_2SO_4. بعد الترشيح، تتبخر المادة المرشحة بلطف تحت ضغط مخفض وتذاب المادة المتخلفة في ٢٠ ملليلتر من *o*-dichlorobenzene وتخضع لإعادة تكثيف البخار لمدة ٥ ساعات. ثم يبرد الخليط، ويتحلل كروماتوجرافيا مباشرة على هلام SiO_2، بالتصفية مع methanol/dichloromethane (١/٩٩)، لإنتاج مركب العنوان كمادة صلبة. الإنتاجية: ٢٣٪.

نقطة الانصهار: > ٢٥٠°مئوية.

^{1}H-NMR (DMSO, 200 MHz) δ 7.69 (t J= 7.81 Hz, 1H, H-Ph), 7.96 (t J= 7.90 Hz, 1H, H-Ph), 8.21 (d J= 8.20 Hz, 1H, Ph), 8.34 (d J = 7.81 Hz, 1H, Ph), 12.38 (s, 1H, CONH).

خطوة 4

2-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4*H*)-one (5)



يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات 2-iodo-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4*H*)-one (٠,١ جم، ٠,٣ مللي جزيء جرامي)، DMF (١٠ ملليلتر)، 1-dimethyl amino-2-propyne (٠,٢٥ جم، ٣,٠٥ مللي جزيء جرامي)، $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (١٠ مجم)، CuI (١ مجم)، وtriethylamine (١,٢ ملليلتر). يزال المذيب تحت ضغط مخفض ويتحلل الخليط كروماتوجرافيا على هلام SiO_2، بالتصفية مع، methanol/dichloromethane (٢/٩٨)، لإنتاج مركب العنوان. الإنتاجية: ٦٨٪.

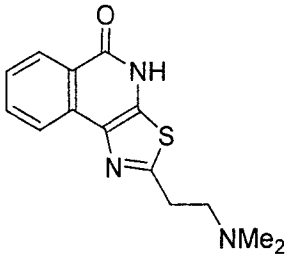
نقطة الانصهار: ٢١٦-٢٢١°مئوية تحلل.

^{1}H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.65 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.60 (s, 2H, CH_2N), 7.60 (t J= 7.58 Hz, 1H, H-Ph), 7.86 (t J= 7.23 Hz, 1H, H-Ph), 8.19-8.26 (m, 2H, H-Ph), 12.36 (s, 1H, CONH).

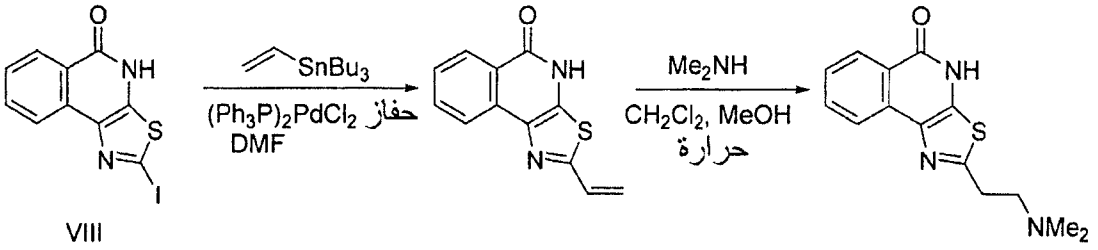
^{13}C NMR: (DMSO, 100.6 MHz) *δ*: 45.65, 49.50, 80.13, 94.02, 124.26, 125.93, 129.27, 129.75, 134.00, 134.24, 135.37, 138.86, 139.64, 162.81.

مثال 3

2-(2-(Dimethylamino)ethyl)thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one

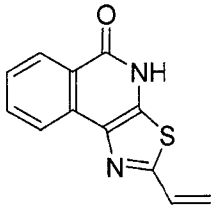


يحضر 2-(2-(dimethylamino)ethyl)thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one من VIII الوسطي في البرنامج 2.



خطوة 1

2-Vinyl-4*H*-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-one

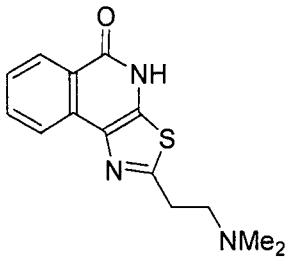


يضاف bis(triphenylphosphine)palladium dichloride (٠,٠٠٥ جم، ٠,٠٠٧ ملي جزيء جرامي) إلى محلول من 2-iodo-4*H*-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-one (٠,١١٥ جم، ٠,٣٥ ملي جزيء جرامي) وDMF (٥ ملليلتر) عند ٢٣°مئوية. بعد ٣٠ دقيقة، يضاف tributylvinylstannane (٠,١١ ملليلتر، ٠,٣٧ ملي جزيء جرامي)، ويقلب خليط التفاعل طوال الليل عند ٤٥°مئوية. تتبخر كل المواد المتطايرة، وينقى الزيت الناتج بواسطة تحليل كروماتوجرافي وميضي (methanol/CH_2Cl_2، ١/٩٩) لتوفير مركب العنوان كمادة صلبة بلون أصفر (كمية إنتاجية). نقطة الانصهار: ٢٣٥-٢٣٩°مئوية (تحلل)؛

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO) δ 5.55 (d, 1H, CH*H*, *J* = 11 Hz), 5.95 (d, 1H, C*H*H, *J* = 17 Hz), 6.85-7.00 (m, 1H, C*H*), 7.47-7.54 (m, 1H, *Ar*), 7.74-7.82 (m, 1H, *Ar*), 8.09-8.20 (m, 2H, *Ar*), 12.43 (bs, 1H, N*H*).

خطوة 2

2-(2-Dimethylamino-ethyl)-4*H*-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-one (3)

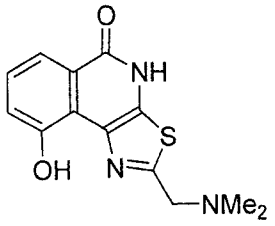


إلى معلق من 2-vinyl-4*H*-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-one (٠,٠٥ جم، ٠,٢٢ ملي جزيء جرامي) و methanol/CH_2Cl_2 (٦ ملليلتر؛ ١/١) يضاف dimethylamine (٠,٣٣ ملليلتر من محلول ٢ جزيئي جرامي في THF، ٠,٦٦ ملي جزيء جرامي). بعد التقليب عند ٦٥°مئوية لمدة ٤٨ ساعة، يركز خليط التفاعل تحت ضغط مخفض وينقى بواسطة تحليل كروماتوجرافي وميضي (methanol/CH_2Cl_2، ١٠/٩٠). إن إعادة التبلور من diethyl ether/methanol تنتج ٠,٠٣٨ جم (الإنتاجية ٦٣٪) من مركب العنوان كمادة صلبة بلون أبيض. نقطة الانصهار ٢٣٦-٢٤٠°مئوية (تحلل)؛

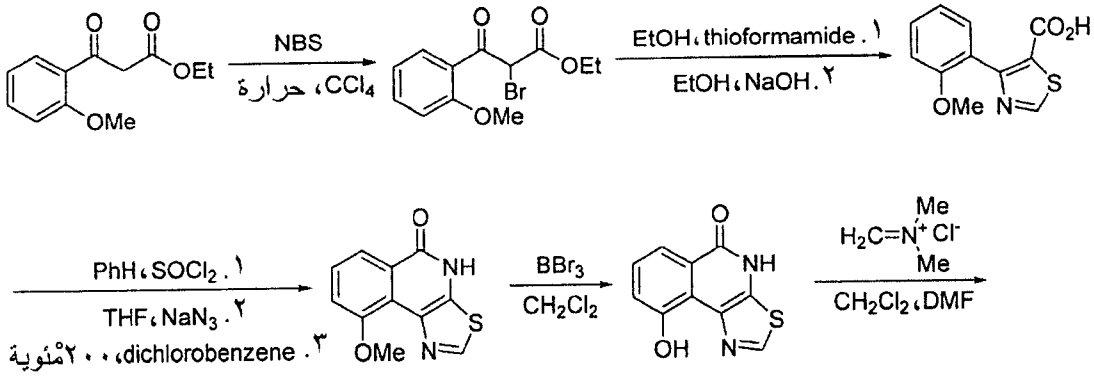
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.85 (s, 6H, $(CH_2)_2N(CH_3)_2$), 3.52-3.56 (m, 4H, $(CH_2)_2N(CH_3)_2$), 7.56-7.59 (m, 1H, *Ar*), 7.84-7.87 (m, 1H, *Ar*), 8.19-8.26 (m, 2H, *Ar*), 12.37 (bs, N*H*); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO) δ 29.71, 44.26, 56.79, 124.03, 125.74, 128.69, 129.79, 133.45, 134.44, 135.15, 158.51, 162.72.

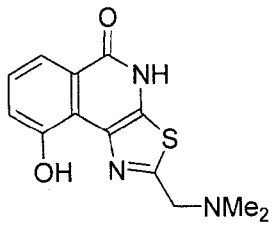
مثال 4

2-((Dimethylamino)methyl)-9-hydroxythiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one



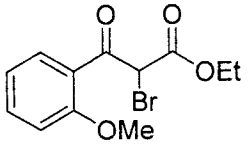
يحضر 2-((dimethylamino)methyl)-9-hydroxythiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one كما هو موضح أدناه.





خطوة 1

2-Bromo-3-(2-methoxyphenyl)-3-oxo-propionic acid ethyl ester

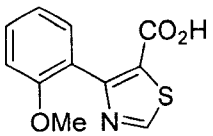


إلى محلول من 3-(2-methoxy-phenyl)-3-oxo-propionic acid ethyl ester (٥,٣ جم، ٢٣,٩ مللي جزيء جرامي؛ محضر كما هو مدون في *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 6323-6332) في carbon tetrachloride (٥٠ ملليلتر) يضاف على دفعات N-bromosuccinimide (٥,١ جم، ٢٨,٧ مللي جزيء جرامي). يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة تحت جو Ar لمدة ٤ ساعات. يضاف ماء، يستخلص الخليط الناتج مع $CHCl_3$، وتجفف المواد العضوية فوق Na_2SO_4 وتتبخر تحت ضغط مخفض لإنتاج مركب العنوان كزيت بلون أصفر.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (t, 3H, $COOCH_2CH_3$, J = 7), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.25 (q, 2H, $COOCH_2CH_3$, J = 6.4), 5.82 (s, 1H, C*H*Br), 6.97-7.11 (m, 2H, *Ar*), 7.51-7.60 (m, 1H, *Ar*), 7.90-7.95 (m, 1H, *Ar*).

خطوة 2

4-(2-Methoxyphenyl)-thiazole-5-carboxylic acid



إلى محلول درجة حرارته صفر°مئوية من thioformamide (محضر طبقا إلى *Eur. J. Med. Chem.* 2004, *39*, 867-872) (٠,٧٠ جم، ١١,٥ مللي جزيء جرامي) في EtOH مطلق (١ ملليلتر) يضاف بالتنقيط محلول من 2-bromo-3-(2-methoxyphenyl)-3-oxo-propionic acid ethyl ester (٢,٤ جم، ٧,٩٧ مللي جزيء جرامي) في ethanol مطلق (٩ ملليلتر). يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٧٢ ساعة. بعد الإخماد مع الماء والاستخلاص مع chloroform، تجفف المواد العضوية فوق Na_2SO_4 وتتبخر. إن التحليل

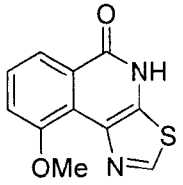
الكروماتوجرافي الوميضي على هلام SiO_2 (ethyl acetate/petroleum ether، ٤٠/٦٠) يعطي 4-(2-methoxy-phenyl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester الخام الذي يستخدم في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

إلى 4-(2-methoxy-phenyl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester الخام (٠,٨٨ جم) في ٩٥٪ ethanol (٢٠ ملليلتر) يضاف sodium hydroxide (٠,٦٧ جم، ١٦,٧٥ مللي جزيء جرامي) ويقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات. بعد التحميض مع HCl ٣ عياري والتركيز بالشفط، ترفع المادة المتخلفة المتبقية مع ماء، وتستخلص مع ethyl acetate (٣ × ٥٠ ملليلتر). تجفف المواد العضوية المتحدة فوق Na_2SO_4 وتتبخر تحت ضغط مخفض لتوفير مركب العنوان كمادة صلبة بلون أصفر (٠,٧٧ جم، ٣,٢٨ مللي جزيء جرامي، الإنتاجية ٤١٪). نقطة الانصهار: ١٧٠-١٧٢°مئوية؛

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO) δ 3.72 (s, 3H, OCH_3), 6.99-7.12 (m, 2H, *Ar*), 7.35-7.46 (m, 2H, *Ar*), 9.26 (s, 1H, 2-C*H*).

خطوة 3

9-Methoxy-4*H*-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-one



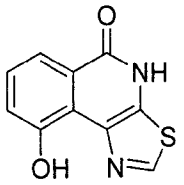
إلى معلق من 4-(2-methoxyphenyl)-thiazole-5-carboxylic acid (٠,٥٦ جم، ٢,٣٨ مللي جزيء جرامي) و benzene (١٠ ملليلتر)، يضاف thionyl chloride (٠,٤٢ جم، ٣,٥٧ مللي جزيء جرامي)، ويخضع خليط التفاعل لإعادة تكثيف البخار لمدة ٥ ساعات. تتبخر كل المواد المتطايرة، ويرفع الزيت ذو اللون الأصفر الناتج في THF جاف (١٠ ملليلتر)، يبرد إلى صفر°مئوية، ويضاف محلول من sodium azide (٠,١٨٦ جم، ٢,٨٦ مللي جزيء جرامي) في ماء (١ ملليلتر). يقلب خليط التفاعل عند صفر°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة وعند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. بعد الإخماد مع الماء، يستخلص الخليط مع diethyl ether، ويجفف فوق sodium sulfate ويتبخر بحذر تحت ضغط مخفض (درجة حرارة الماء المتبخر محفوظة عند أقل من ٢٥°مئوية). تذاب المادة الصلبة الناتجة في 1,2-dichlorobenzene (١٠ ملليلتر) وتسخن عند ٢٠٠°مئوية لمدة ٥ ساعات. بعد التبريد

والتبخير من كل المواد المتطايرة، تنقى المادة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي وميضي على SiO_2 (methanol/CH_2Cl_2، ٦/٩٤) لإنتاج مركب العنوان (٠,١٢٠ جم، ٠,٥١ مللي جزيء جرامي، الإنتاجية ٢٢٪) كمادة صلبة؛ نقطة الانصهار: ٢٢٠-٢٢٢°مئوية (تحلل)؛

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO) δ 3.94 (s, 3H, OC*H*$_3$), 7.36-7.62 (m, 2H, *Ar*), 7.87 (d, 1H, *Ar*), 8.86 (s, 1H, 2-C*H*), 12.58 (s, 1H, N*H*).

خطوة 4

9-Hydroxy-4*H*-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-one

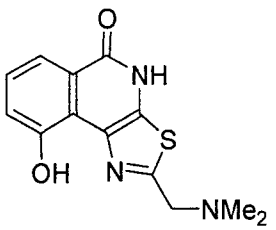


إلى معلق من 9-methoxy-4*H*-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-one (٠,٠٤٨ جم، ٠,٢١ مللي جزيء جرامي) وCH_2Cl_2 (٢ ملليلتر) يضاف boron tribromide (١,٠٥ ملليلتر من محلول ١ جزيئي جرامي في CH_2Cl_2، ١,٠٥ مللي جزيء جرامي)، ويقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يتبخر خليط التفاعل، يضاف methanol (٢ ملليلتر)، ويقلب الخليط الناتج لمدة ساعة واحدة ثم يتبخر. تنقى المادة الصلبة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي وميضي على هلام SiO_2 لإنتاج مركب العنوان (٠,٠٤٢ جم، الإنتاجية ٩٠٪) كمادة صلبة. نقطة الانصهار: > ٢٥٠°مئوية؛

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.28 (d, 1H, *Ar*), 7.47 (t, 1H, *Ar*), 7.75 (d, 1H, *Ar*), 9.06 (s, 1H, 2-C*H*), 10.36 (s, 1H, O*H*), 12.41 (s, 1H, N*H*).

خطوة 5

2-Dimethylaminomethyl-9-hydroxy-4*H*-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-one hydrochloride



.HCl

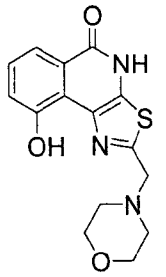
إلى محلول من 9-hydroxy-4*H*-1,3-thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5-one في acetonitrile/DMF (٣ ملليلتر، ٢:١) يضاف dimethyl-methylene-ammonium chloride

(٠,٠٤٣ جم، ٠,٤٦ مللي جزيء جرامي) ويخضع الخليط الناتج لإعادة تكثيف البخار تحت جو Ar لمدة ٤٢ ساعة. بعد التبريد والتركيز، تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي وميضي على SiO_2 لإعطاء مركب العنوان (٠,٠٠٨ جم، الإنتاجية ١٣٪) كمادة صلبة. نقطة الانصهار > ٢٥٠°مئوية؛

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.36 (s, 6H, N(CH_3)$_2$), 3.93 (m, 2H, CH_2N), 7.24 (d, 1H, *Ar*), 7.44 (t, 1H, *Ar*), 7.74 (d, 1H, *Ar*), 10.23 (s, 1H, O*H*), 12.30 (s, 1H, N*H*); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO) δ 46.83, 61.38, 119.94, 120.56, 121.00, 126.83, 129.95, 131.75, 137.39, 154.41, 162.54.

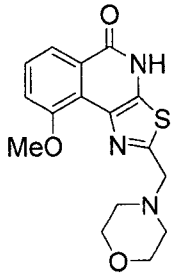
مثال 5

9-Hydroxy-2-(morpholin-4-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one



خطوة 1

9-Methoxy-2-(morpholinomethyl)thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one



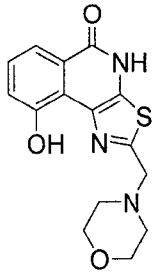
يضاف ببطء morpholine (٩٥٠ ميكرولتر، ٠,٠١١ مللي جزيء جرامي) إلى محلول من 9-methoxythiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one في ٢,٦ ملليلتر من ٣٧٪ formaldehyde مائي ويخضع خليط التفاعل الناتج لإعادة تكثيف البخار لمدة ٧ ساعات. يراقب التفاعل بواسطة تحليل TLC حتى تستهلك كل المادة البادئة. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، يقسم خليط التفاعل بين ماء وethyl acetate، تنفصل المواد العضوية، تغسل مع

محلول ملحي، تجفف فوق Na_2SO_4 ويتبخر المذيب تحت ضغط مخفض لإنتاج مركب العنوان كمادة صلبة باهتة.

MS (ES^+) *m/z* 332 (M+H).

خطوة 2

9-Hydroxy-2-(morpholin-4-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one

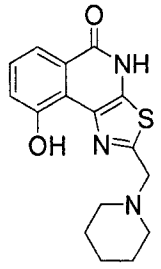


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 4، الخطوة 4، باستخدام منتج الخطوة 1 أعلاه كمادة بادئة.

MS (ES^+) *m/z* 318 (M+H).

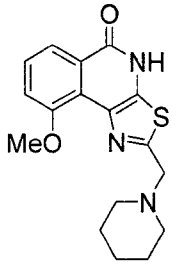
مثال 6

9-Hydroxy-2-(piperidin-1-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one



خطوة 1

9-Methoxy-2-(piperidin-1-ylmethyl)thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one

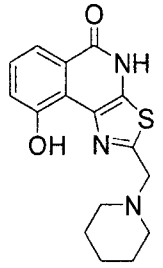


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 5، الخطوة 1، أعلاه ماعدا أن يستخدم piperidine في مكان morpholine.

MS (ES^+) *m/z* 330 (M+H).

خطوة 2

9-Hydroxy-2-(piperidin-1-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one

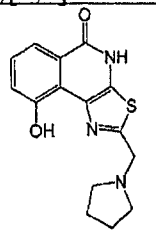


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 5، الخطوة 2 باستخدام منتج الخطوة 1 أعلاه كمادة بادئة.

MS (ES^+) *m/z* 316 (M+H).

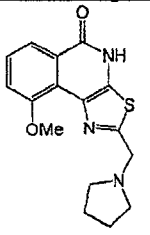
مثال 7

9-Hydroxy-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one



خطوة 1

9-Methoxy-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one

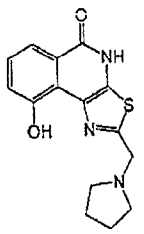


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 5، الخطوة 1 أعلاه ماعدا أن يستخدم pyrrolidine في مكان morpholine.

MS (ES^+) *m/z* 316 (M+H).

خطوة 2

9-Hydroxy-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one

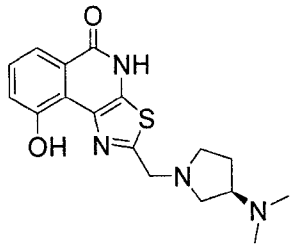


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 4، الخطوة 4 باستخدام منتج الخطوة 1 أعلاه كمادة بادئة.

MS (ES^+) *m/z* 302 (M+H).

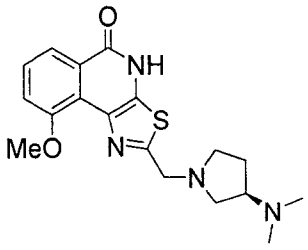
مثال 8

2-{[(3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-*c*] isoquinolin-5(4*H*)-one



خطوة 1

(*R*)-2-((3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)methyl)-9-methoxythiazolo[5,4-*c*] isoquinolin-5(4*H*)-one

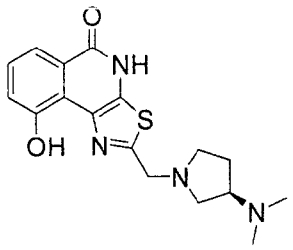


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 5، الخطوة 1 أعلاه ماعدا أن يستخدم (*R*)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine في مكان morpholine.

MS (ES^+) *m/z* 359 (M+H).

خطوة 2

2-{[(3*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-*c*] isoquinolin-5(4*H*)-one

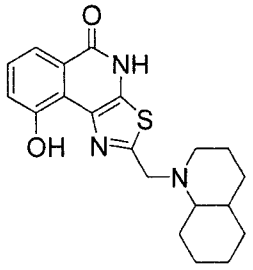


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 4، الخطوة 4 باستخدام منتج الخطوة 1 أعلاه كمادة بادئة.

MS (ES^+) *m/z* 345 (M+H).

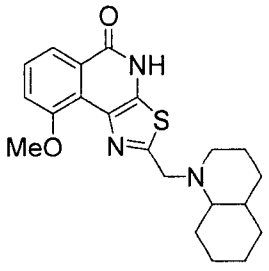
مثال 9

9-Hydroxy-2-(octahydroquinolin-1(2H)-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one



خطوة 1

9-Methoxy-2-((octahydroquinolin-1(2*H*)-yl)methyl)thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one

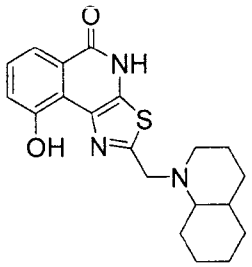


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 5، الخطوة 1 أعلاه ماعدا أن يستخدم decahydroquinoline في مكان morpholine.

MS (ES^+) *m/z* 384 (M+H).

خطوة 2

9-Hydroxy-2-(octahydroquinolin-1(2*H*)-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one

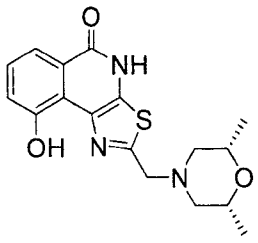


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 4، الخطوة 4 باستخدام منتج الخطوة 1 أعلاه كمادة بادئة.

MS (ES^+) *m/z* 370 (M+H).

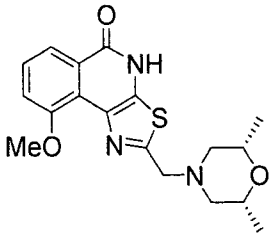
مثال 10

2-{[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-*c*] isoquinolin-5(4*H*)-one



خطوة 1

2-(((2*R*,6*S*)-2,6-Dimethylmorpholino)methyl)-9-methoxythiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one

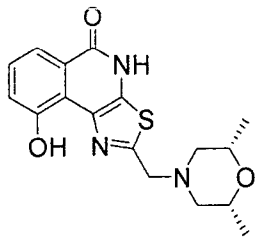


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 5، الخطوة 1 أعلاه ماعدا أن يستخدم (2R,6S)-2,6-dimethylmorpholine في مكان morpholine.

MS (ES^+) *m/z* 360 (M+H).

خطوة 2

2-{[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-*c*] isoquinolin-5(4*H*)-one

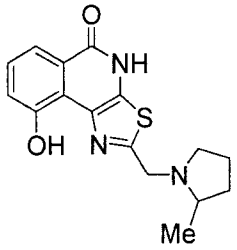


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 4، الخطوة 4 باستخدام منتج الخطوة 1 أعلاه كمادة بادئة.

MS (ES^+) *m/z* 346 (M+H).

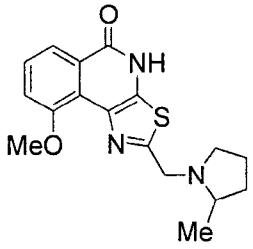
مثال 11

9-Hydroxy-2-[(2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl][1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one



خطوة 1

9-Methoxy-2-((2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazolo[5,4-*c*]isoquinolin-5(4*H*)-one

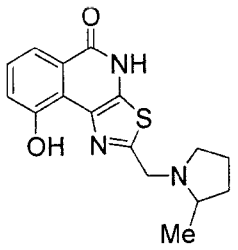


يحضر مركب العنوان طبقا للمثال 5 الخطوة 1 أعلاه ماعدا أن يستخدم dibenzylamine في مكان morpholine.

MS (ES^+) *m/z* 330 (M+H).

خطوة 2

9-Hydroxy-2-[(2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl][1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one

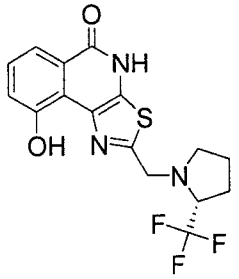


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 4، الخطوة 4 باستخدام منتج الخطوة 1 أعلاه كمادة بادئة.

MS (ES^+) *m/z* 316 (M+H).

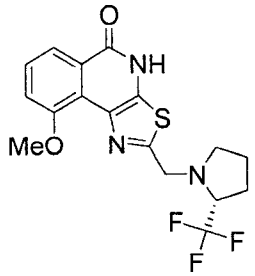
مثال 12

9-Hydroxy-2-{[(2*R*)-2-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]methyl}[1,3]thiazolo[5,4-*c*] isoquinolin-5(4*H*)-one



خطوة 1

(*R*)-9-methoxy-2-((2-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazolo[5,4-*c*] isoquinolin-5(4*H*)-one

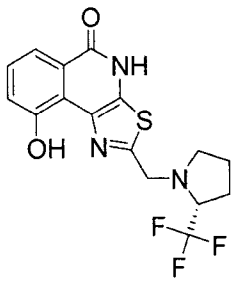


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 5، الخطوة 1 أعلاه ماعدا أن يستخدم (R)-2-(trifluoromethyl)pyrrolidine في مكان morpholine.

MS (ES^+) *m/z* 384 (M+H).

خطوة 2

9-Hydroxy-2-{[(2*R*)-2-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]methyl}[1,3]thiazolo[5,4-*c*] isoquinolin-5(4*H*)-one

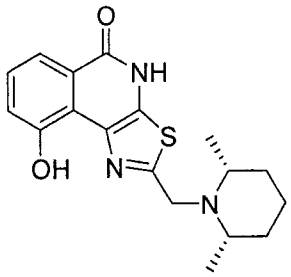


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 4، الخطوة 4 باستخدام منتج الخطوة 1 أعلاه كمادة بادئة.

MS (ES^+) *m/z* 370 (M+H).

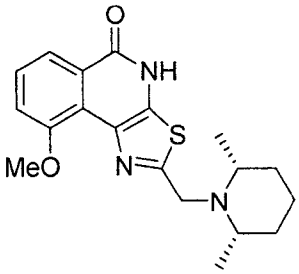
مثال 13

2-{[(2R,6S)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-*c*] isoquinolin-5(4*H*)-one



خطوة 1

2-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)methyl)-9-methoxythiazolo[5,4-*c*] isoquinolin-5(4*H*)-one

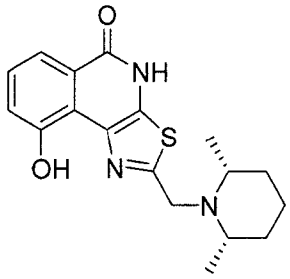


يحضر مركب العنوان طبقا لإجراء المثال 5، الخطوة 1 أعلاه ماعدا أن يستخدم (2S,6R)-2,6-dimethylpiperidine في مكان morpholine.

MS (ES^+) *m/z* 358 (M+H).

خطوة 2

2-{[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-*c*] isoquinolin-5(4*H*)-one

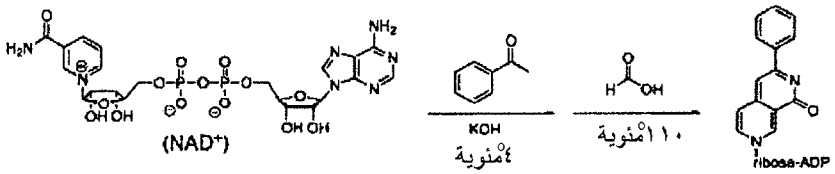


يحضر مركب العنوان طبقا للمثال 4، الخطوة 4 باستخدام منتج الخطوة 1 أعلاه كمادة بادئة.

MS (ES^+) *m/z* 344 (M+H).

مثال 14

التقييم الوظيفي للنشاط الإنزيمي لأجل PARP-1 آدمي



1

استثارة الوميض عند ٣٧٢ نانومتر،
انبعاث عند ٤٤٤ نانومتر

المواد والعوامل الكاشفة: (مخلق آدمي، Trevigen) hrPARP-1، DNA نشط (Sigma)، 6(5H)-phenanthridinone (PND)، (Sigma)، NAD+ (Calbiochem)، اختبار مثبت الأس الهيدروجيني PARP-1 (٥٠ مللي جزيئي جرامي Tris، ٢ مللي جزيئي جرامي $MgCl_2$، أس هيدروجيني ٨)، ٢٠٪ acetophenone في EtOH، ٢ جزيئي جرامي KOH، ٨٨٪ formic acid، فرن درجة حرارته ١١٠°مئوية، Flexstation Plate Reader.

الإجراء: تحضر أطباق المركب بتصنيع سلسلة من التخفيفات ٣:١ لكل مركب مختبر، ١٠ خطوات لكل منهم عند ٢٠ ميكرولتر في DMSO بالبدء من التركيز من ٥ مللي جزيئي جرامي. يضاف NAD^+ (٣٩ ميكرولتر من محلول ٦,٤ ميكروجزيئي جرامي) لكل عين من ٩٦ عين اختبار طبق وميضي قاع مسطح. يضاف مركب الاختبار (١ ميكرولتر) لكل عين. لبدأ التفاعل، يضاف ١٠ ميكرولتر من PARP (يحتوي على 5U من PARP و٧٥ ميكروجرام/ ملليلتر DNA منشط) مع hrPARP-1 1U أخير، ١٥ ميكروجرام/ ملليلتر DNA منشط و٥

ميكروجزيئي جرامي من NAD^+. إن التركيزات العالية المستخدمة لأجل مركبات الاختبار تكون ١٠٠ ميكروجزيئي جرامي. تتطور الأطباق عند درجة حرارة الغرفة على رجاج. بعد ٢٠ دقيقة، يضاف ٢٠ ميكرولتر من KOH ٢ جزيئي جرامي و٢٠ ميكرولتر من ٢٠٪ acetophenone. تتطور الأطباق لمدة ١٠ دقائق عند ٤٠°مئوية، ويضاف ٩٠ ميكرولتر من ٨٨٪ formic acid. بعد التطور في فرن درجة حرارته ١١٠°مئوية لمدة ٥ دقائق، يبرد الطبق إلى درجة حرارة الغرفة ويقرأ على Flexstation Plate Reader (استثارة عند ٣٦٠ نانومتر، انبعاث عند ٤٤٥ نانومتر).

تحليل النتائج: يستخدم برنامج تحليل بيانات LSW لتوليد IC_{50}s PARP-1. توجد النتائج في الجدول ١.

جدول ١

مثال رقم	IC_{50} (نانوجزيئي جرامي)
1	٣٧٨
2	٤١٤
3	٣٥٨
4	٩٩
5	١٨,٣
6	١٣٦٦
7	١١١
8	٢٢٣
9	٢٤٤٨
10	٣٠٨٨
11	٧٤٧
12	٣٥٠٥
13	١٥٠٠

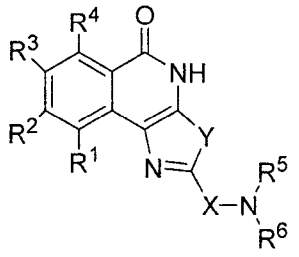
عند استخدام النطاقات هنا للخواص الفيزيائية، مثل الوزن الجزيئي، أو للخواص الكيميائية، مثل الصيغ الكيميائية، فمعنى ذلك أنها تتضمن كل الاتحادات والاتحادات الفرعية للنطاقات الموجودة في تجسيدات معينة.

يندمج هنا كمرجع بأكمله شرح كل براءة اختراع، طلب براءة اختراع، ومنشور مذكور أو موصوف في هذه الوثيقة.

يقدر الماهرون في الفن إمكانية إجراء العديد من التغييرات والتعديلات على التجسيدات المفضلة للاختراع كما يدركون إمكانية إجراء هذه التغييرات والتعديلات دون التخلي عن روح الاختراع. لذلك من المقصود أن تغطي عناصر الحماية المرفقة كل الأشكال المتباينة المكافئة الواقعة ضمن نطاق وروح الاختراع الحقيقيين.

عناصر الحماية

١ ١- مركب (compound) الصيغة I:



٢ الصيغة I

٣ حيث:

٤ X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛

٥ Y هو O أو S؛

٦ ينتقى R^1، R^2، R^3، وR^4 كل على حدة من hydrogen، alkyl C_1-C_6، halogen،

٧ hydroxy، NH_2، CN، C_1-C_6 perfluoroalkyl، CO_2H، OR^7، $COOR^7$، أو NHR^7؛

٨ R^5 وR^6 هما، كل على حدة، hydrogen، alkyl C_1-C_6، alkenyl C_2-C_4،

٩ C_3-C_7 cycloalkyl، phenyl، أو benzyl، حيث يستبدل اختياريا alkyl، alkenyl والحلقات من

١٠ مجموعات cycloalkyl، phenyl و benzyl مع واحدة أو أكثر من مجموعات مختارة

١١ كل على حدة من hydroxy، alkoxy C_1-C_4، -CO_2H، alkoxycarbonyl C_1-C_6، NH_2،

١٢ mono- or dialkylamino C_1-C_6، و halogen؛ أو

١٣ R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو

١٤ ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة تحتوي اختياريا

١٥ على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة كل على حدة من N، O، و S، يكون

١٦ المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon؛

١٧ R^7 هو alkyl C_1-C_6، alkenyl C_2-C_6، أو cycloalkyl C_3-C_7 حيث يستبدل اختياريا

١٨ alkyl، alkenyl، وحلقات cycloalkyl مع واحدة أو أكثر من مجموعات مختارة كل

١٩ على حدة من hydroxy، alkoxy C_1-C_4، -CO_2H، alkoxycarbonyl C_1-C_6، NH_2،

٢٠ mono- or dialkylamino C_1-C_6، و halogen؛

٢١ أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منه.

١ ٢- مركب (compound) من عنصر الحماية ١ له الصيغة I حيث:

X هو C_1-C_9 alkylene، C_2-C_9 alkenylene، أو C_2-C_9 alkynylene؛

Y هو O أو S؛

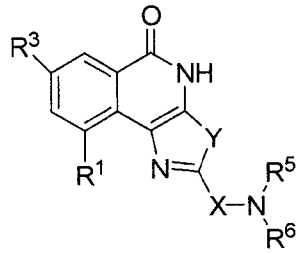
R^1، R^2، R^3، وR^4 هم، كل على حدة، hydrogen، halogen، hydroxy، NH_2، C_1-C_6 alkoxy، CN، أو C_1-C_6 perfluoroalkyl؛

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، hydrogen، C_1-C_6 alkyl، C_2-C_4 alkenyl، C_3-C_7 cycloalkyl، phenyl، أو benzyl أو

R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية أو ثنائية دائرية ذات ٣ إلى ١٢ عضو مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو غير مشبعة تحتوي اختياريا على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة كل على حدة من N، O، و S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon؛

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منه.

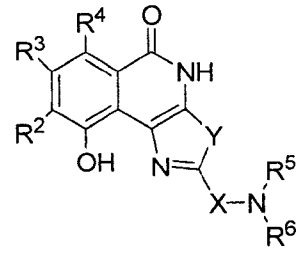
٣- مركب (compound) من عنصر الحماية ١ أو عنصر الحماية ٢ له الصيغة II:



الصيغة II

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منه.

٤- مركب (compound) من عنصر الحماية ١ أو عنصر الحماية ٢ له الصيغة III:

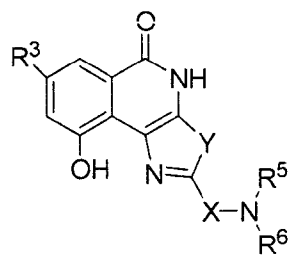


الصيغة III

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منه.

٥- مركب (compound) من عنصر الحماية ١ أو عنصر الحماية ٢ له الصيغة IV:

٥٠



الصيغة IV

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منه.

٦- مركب (compound) من عنصر الحماية ٥ حيث يكون R^3 هو halogen أو hydrogen.

٧- مركب (compound) من عنصر الحماية ٦ حيث يكون R^3 هو hydrogen.

٨- مركب (compound) من أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٧ حيث يكون X هو C_1-C_3 alkylene، C_2-C_3 alkenylene، أو C_2-C_3 alkynylene.

٩- مركب (compound) من أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٧ حيث يكون Y هو O.

١٠- مركب (compound) من أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٧ حيث يكون Y هو S.

١١- مركب (compound) من أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ١٠ حيث يكون R^5 وR^6 هما، كل على حدة، C_1-C_6 alkyl.

١٢- مركب (compound) من أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ١٠ حيث يكون R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما يشكلون حلقة دائرية مغايرة أحادية دائرية مشبعة تحتوي اختياريا على ١ إلى ٣ ذرات مغايرة للحلقة الإضافية مختارة من N، O، و S، يكون المتبقي من ذرات الحلقة هي ذرات carbon.

١٣- مركب (compound) من أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ١٠ حيث يؤخذ R^5 وR^6 معا مع nitrogen المرتبط معهما لتشكيل piperidine، morpholine، pyrrolidine، homopiperidine، aziridine، أو azetidine.

١٤- مركب (compound) من أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ١٣ حيث يكون X هو C_2-C_3 alkylene.

١٥- مركب (compound) من أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٧ حيث:

Y هو S؛

X هو C_1-C_3 alkylene؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، C_1-C_6 alkyl.

١٦- مركب (compound) من أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ٧ حيث:

Y هو O؛

X هو C_1-C_3 alkylene؛ و

R^5 وR^6 هما، كل على حدة، C_1-C_6 alkyl.

١٧- مركب (compound) من عنصر الحماية ١ الذي هو:

2-[(Dimethylamino)methyl[1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

2-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl][1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

2-(2-(Dimethylamino)ethyl)thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

2-((Dimethylamino)methyl)-9-hydroxythiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-(morpholin-4-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-(piperidin-1-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

2-{[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-c] isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-(octahydroquinolin-1(2H)-ylmethyl)[1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

2-{[(2R,6S)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-c] isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-[(2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl][1,3]thiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-one;

9-Hydroxy-2-{[(2R)-2-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]methyl}[1,3]thiazolo[5,4-c] isoquinolin-5(4H)-one; and

2-{[(2R,6S)-2,6-Dimethylpiperidin-1-yl]methyl}-9-hydroxy[1,3]thiazolo[5,4-c] isoquinolin-5(4H)-one;

أو شكل ملح (salt form) مقبول دوائيا منه.

١٨- تركيبة دوائية (pharmaceutical composition) تشتمل على كمية مؤثرة مقبولة دوائيا من المركب من أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ١٧ ومادة حاملة (carrier) مقبولة دوائيا.