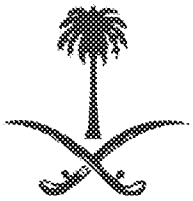


بسم الله الرحمن الرحيم

المملكة العربية السعودية

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ١٤٢٥/٠٥/٢٩هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ١٤٣٦/١٢/٣٠ هـ، يقرر منح:

نوفوجين ليمتد

Novogen Limited

براءة اختراع رقم ٦٤٥٠

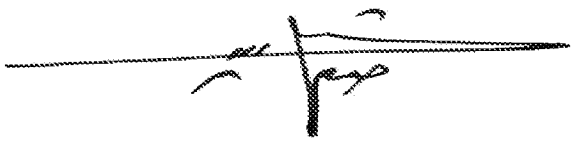
بتاريخ ١٤٤٠/٠٨/١٣هـ الموافق ٢٠١٩/٠٤/١٨ م

عن الاختراع المسمى/ مركبات بينزو بيران وظيفية واستخدامها

Functionalised Benzopyran Compounds and Use Thereof

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي



م. صقر بن ناصر الفطيماني

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

[11] **رقم البراءة:** ٦٤٥٠
[45] **تاريخ المنح:** ١٤٤٠/٠٨/١٣ هـ
الموافـــق: ٢٠١٩/٠٤/١٨ م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** اندريو هيتون، ديفيد برون، جراهام كيلى
[73] **مالك البراءة :** نوفوجين ليمتد
عنوانه: سويت ٥٠٢ ليفل ٢٠، ٥ جورج ستريت، هورنسبى، نيوساوث ويليز ٢٠٧٧ ، استراليا
جنسيته: استرالية
[74] **الوكيل:** شركة الهدف لخدمات العلامات المحدودة

[21] **رقم الطلب:** ٥١٦٣٧١٥٨٣
[22] **تاريخ دخول المرحلة الوطنية:** ١٤٣٧/١٠/٢٦ هـ
الموافق : ٢٠١٦/٠٧/٣١ م
تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٥/٠٢/٠٥ م

[86] **رقم الطلب الدولي:** PCT/AU2015/050040
[87] **رقم النشر الدولي:** WO/2015/117202
تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٥/٠٨/١٣ م
[30] **بيانات الأسبقية:**

US	٦١/٩٣٧,٣٦٨	٢٠١٤/٠٢/٠٧م
US	٦١/٩٨٧,٣٢٣	٢٠١٤/٠٥/٠١م

[51] **التصنيف الدولي** (IPC^8) :
A61K 031/353, C07D 311/058
[56] **المراجع:**

WO	٢٠١٢٠٦١٤٠٩	٢٠١٢/٠٥/١٠ م

اسم الفاحص: علي بن سعد القحطاني

[54] **اسم الاختراع:** مركبات بينزو بيران وظيفية واستخدامها
Functionalised Benzopyran Compounds and Use Thereof

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الحالي على نطاق واسع بعوامل مضادة للسرطان anti-cancer agents. بالتحديد، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بنزو بيران benzopyran compounds منتقاة، تحضيرها، واستخدامها في طرق لعلاج السرطان cancer وخفض حدوث أو خطر تكرار السرطان.

عدد عناصر الحماية (١٥)، عدد الأشكال (١٢)

مركبات بينزو بيران وظيفية واستخدامها

Functionalised Benzopyran Compounds and Use Thereof

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي على نطاق واسع بعوامل مضادة للسرطان anti-cancer agents. بالتحديد، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بنزو بيران benzopyran compounds منتقاة، تحضيرها، واستخدامها في طرق لعلاج السرطان وخفض حدوث أو خطر تكرار السرطان.

يقتل السرطان الآلاف من الناس سنوياً في جميع أنحاء العالم. وكانت هناك اختراقات كبيرة حادثة في العلاج والوقاية من مجموعة واسعة من السرطانات. على سبيل المثال تم تعريض سرطان الثدي لبرامج الفحص المبكر بالإضافة إلى مجموعة متنوعة من التقنيات الجراحية. ومع ذلك، يثبت هذا غالباً ضعف جسدي ونفسي. وعلاوة على ذلك، في الغالب يواجه المرضى الذين خضعوا للجراحة والعلاج الكيميائي إعادة ظهور للمرض. في السنوات الأخيرة أشارت الأبحاث إلى إمكانية حدوث تكوّن للأورام غير المتجانسة من الخلايا السرطانية التي قد تؤدي إلى فرضية الخلايا الجذعية السرطانية cancer stem cell (CSC). وباختصار، تنص هذه الفرضية أنه ليس هناك سوى جزء صغير من الخلايا دخل ورم tumor يكون له نفس سمات الخلية الجذعية stem cell، بما في ذلك إمكانية التكاثر غير المحدودة.

يدعم المزيد من الأدلة في الفن مبدأ أن الأورام تكون عبارة عن أنظمة تشبه الأعضاء غير متجانسة ذات تنظيم خلوي هرمي hierarchical cellular organization، بدلا من اعتبارها مجرد مجموعات من خلايا ورم tumour cells بنسل أحادي متجانسة homogeneous single lineage. تحتفظ الخلية البادئ للورم initiator tumour cell بالقدرة على توليد ذرية مختلفة بمستويات مختلفة من التمايز، من الخلايا الجذعية المحفزة غير المرتبطة، إلى الخلايا الأولية progenitor cells المرتبطة، للتمييز الكامل لخلايا النسلية الهرمية senescent descendent cells. وبهذه الطريقة، فإن مجموعة خلايا الورم نفسها تكون غير متجانسة، وتضيف تصميم متنوع يعظر بواسطة المناعة، والأنسجة، وخلايا الأوعية الدموية vascular cells التي توجد أيضاً في الأورام. يكون لبعض الخلايا ضمن هذا "العضو السرطاني cancer organ" أو الورم القدرة على استمرار التكاثر. يقترح تناسل خلايا الأورام هذه بالتالي وجود مجموعة خلايا تحتفظ بالقدرة على التجدد الذاتي في حين

تمتلك في الغالب أيضاً بالقدرة على توليد ذرية مختلفة. بالتالي، يتم تعريف الخلية الجذعية للسرطان بأنها خلية داخل ورم تمتلك قدرة على التجدد الذاتي ولإحداث السلالة غير المتجانسة لخلايا السرطان التي تشتمل على الورم. في الحقيقة يؤكد دليل معملي أن حقن خلايا تشبه الخلايا الجذعية لسرطان المبيض ovarian، الدماغ brain، القولون colon، الثدي breast، البروستاتا prostate أو البنكرياس pancreatic في فئران منقوصة المناعة يؤدي إلى تكوين أورام تكون بنمط ظاهري مطابق للورم الأصلي ويحتوي على كلاً من خلايا تشبه الخلايا الجذعية وخلايا لا تشبه الخلايا الجذعية. بالتالي يوجد مجموعتين منفصلتين؛ مجموعة فرعية متمايزة جيداً نسبياً بسعة تكاثرية محدودة تشكل كتلة من الورم حيث يميز نمطها الظاهري المرض، ومجموعة فرعة ثانية أصغر، أقل تباين، خاصية إضافية تساهم في طول عمرها وقوتها النقيلية عن طريق السماح لها بإبقاء المواد السامة، بما في ذلك كثير من العقاقير الحالية المستخدمة لمعالجة السرطان. بالتالي توجد حاجة لتطوير علاجات تستهدف بشكل خاص قدرات التجدد الذاتي لمجموعة الخلايا الجذعية، بالتالي امتصاص مصدر تكرار الورم كنتيجة لمقاومة العلاجات التقليدية.

تعكس مرمزات markers الخلايا الجذعية السرطانية الوهمية التي تم وصفها للأورام الخبيثة malignancies الأخرى، بما في ذلك سرطان الدم النخاعي الحاد acute myeloid leukemia (CD34-موجب/CD38- سالب)، الثدي (CD44-موجب/CD24- سالب/low/Lin- سالب)، سرطان البروستاتا (CD44-موجب/_٢_١-عالي/CD133-موجب) والدماغ (CD133-موجب/ نيستين موجب)، تلك المعبر عنها بواسطة الحالة الأصلية لأنسجتها المناظرة الطبيعية. يؤكد الدليل الحالي أن خلايا CD44+ سرطان المبيض ovarian cancer تمتلك أيضاً قدرة على تشكيل أورام في فئران ناقصة المناعة. كما هو الحال مع الأنظام الظاهرية الخلايا الجذعية السرطانية الأخرى، تبطئ الخلايا الجذعية لسرطان المبيض نمو، المقاومة الخيمرية وتشكيل الأورام في الفئران ناقصة المناعة التي تكون بنمط ظاهري مطابق للورم الأصلي في أنه يوجد خلايا CD44-ve بشكل أساسي تشكل كتلة الورم مع جيوب صغيرة من خلايا CD44+ve.

تتكرر سرطانات كثيرة متقدمة بالرغم من استخدام الطرق العلاجية الكيميائية والإشعاعية التي تؤدي في البداية إلى استجابات علاجية. على سبيل المثال، يمكن أن يؤدي إشعاع أورام أرومية دبقية glioblastomas إلى استجابات تصوير إشعاعي كبيرة، حيث يحدث تكرار تلك الأورام بشكل ثابت وتؤدي إلى وفاة المريض. بشكل متكرر، تتكرر الأورام الأرومية الدبقية بنمط عقدي، مما يقترح

مصدر نسيلي أو متعدد النسيلة لخلايا الورم المتكررة التي تكون قادرة على تحمل العلاجات السامة للخلية التقليدية، بما في ذلك العلاج الإشعاعي، لتحدث تكرار المرض. علاوة على ذلك، توضح الأورام المتكررة أيضاً عدم تجانس ضمن مجموعة خلية الورم بالنسبة وجود كلاً من الخلايا الجذعية السرطانية وغير الخلايا الجذعية السرطانية بالإضافة إلى الاختلافات نسيجية ومولدة للخلية. يقترح أن الخلايا الجذعية السرطانية الذي يزيد من الورم الأصلي يمكن أن يكون لها تداخل علاجي مقاوم لإعادة تكاثر الورم المتكرر حتى بعد إزالة كتلة الورم بواسطة البتر resection أو علاج كيميائي إشعاعي chemoradiation therapy، بالتالي يكون من المفهوم أن الخلايا الجذعية السرطانية هي مصدر تكرار الورم بعد العلاجي. يمكن أن يعزز التحول في الاستراتيجية العلاجية الذي يؤدي إلى تطوير عوامل مستهدفة فريدة تهاجم الخلايا الجذعية السرطانية من العناية بالسرطان وإطالة بقاء كثير من المرضى.

اكتشف المخترعون الحاليون بشكل مدهش أن اختيار مركبات البنزو بيران يكون قادر على بذل تأثيرات حيوية قوية بخلاف الخلايا الجذعية السرطانية بالإضافة إلى الخلايا الجذعية السرطانية. تظهر تلك المركبات استراتيجيات علاجية كيميائية chemotherapeutic strategies بديلة لعلاج السرطان وخفض حدوث أو خطر تكرار السرطان.

تكشف براءة الاختراع الدولية رقم ٠٦١٤٠٩/٢٠١٢ عن تركيبة صيدلانية تشتمل على أيزو فلافونيد، وطرق لعلاج السرطان، الحساسية من السرطان خلايا السرطان، وحث موت الخلية المبرمج apoptosis في خلايا السرطان عن طريق إعطاء هذه التركيبات.

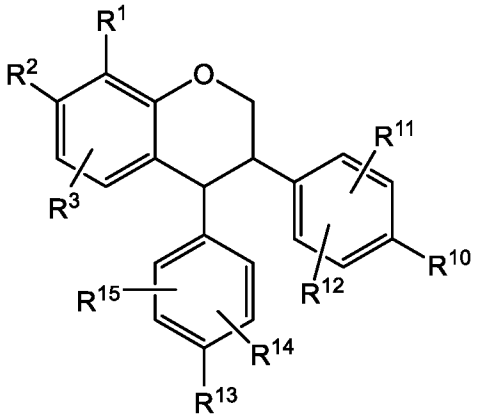
تكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٢٥١٦٣٠/٢٠١٢ عن طريقة لخفض حدوث تكرار السرطان. تشتمل الطريقة على إعطاء شخص في تخفيف من سرطان الخلايا الظهارية epithelial cancer، مثل سرطان المبيض أو سرطان الثدي.

تكشف براءة الاختراع الدولية رقم ٠٤٩٠٠٨/٢٠٠٥ عن علاجات مجمعة تتضمن علاج إشعاعي radiotherapy وعلاج كيميائي chemotherapy. تقدم استخدام أيزوفلافونات isoflavones ونظائرها في توليفة مع علاج إشعاعي أو علاج كيميائي في معالجة سرطان وأمراض وحالات طبية ذات صلة.

تكشف براءة الاختراع الدولية رقم ٠٣٢٠٨٦/٢٠٠٦ عن مشتقات كرومان ومركبات وسيطة، تركيبات تحتوي عليها، طرق لتحضيرها واستخدامها على هيئة عوامل علاجية، بالتحديد على هيئة عوامل مضادة للسرطان وانتقائية علاجية كيميائية.

الوصف العام للاختراع

في سمة أولى يقدم الاختراع الحالي مركب بالصيغة العامة (I)



(I)

أو ملح مقبول صيدلانياً، هيدرات hydrate، مشتق، ذوابة solvate أو عقار أولي prodrug منها، حيث:

R^1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H وC_1-C_6 ألكيل C_1-C_6 alkyl،

R^2 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH وC_1-C_6 ألكوكسي C_1-C_6 alkoxy،

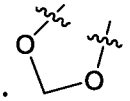
R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H، C_1-C_6 ألكيل وهالو halo،

R^{10} إلى R^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: OH، C_1-C_6 ألكيل، C_1-C_6 ألكوكسي وهالو،

R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH، C_1-C_6 ألكوكسي، NH_2، NHMe، NHEt، $N(Me)_2$ و$N(Et)_2$،

R^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، OH، C_1-C_6 ألكيل وهالو، أو

R^{13} وواحدة من R^{14} وR^{15} سوياً تشكل البنية التالية:



.

في سمة ثانية يقدم الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى سوياً مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً، مادة مخففة أو سواغ.

في سمة ثالثة يقدم الاختراع الحالي طريقة لمعالجة السرطان في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى، أو تركيبة وفقاً للسمة الثانية.

يمكن أن تشتمل الطريقة أيضاً على إعطاء عامل علاجي كيميائي chemotherapeutic agent آخر.

يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان يكرر الظهور.

يمكن أن يكون السرطان مقاوم لواحد أو أكثر من العوامل العلاجية الكيميائية.

يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان البنكرياس pancreatic cancer، سرطان قولوني مستقيمي colorectal cancer، ورم ميلانومي melanoma، سرطان البروستاتا prostate cancer، سرطان الدماغ brain cancer (بما في ذلك لدى الأطفال والبالغين)، سرطان المبيض ovarian cancer، سرطان الثدي breast cancer، سرطان الرئة lung cancer، سرطان الكبد liver cancer، سرطان رحمي uterine cancer، ورم أرومي عصبي neuroblastoma، ورم الظهارة المتوسطة mesothelioma، الاستسقاء الخبيث malignant ascites أو سرطان الغشاء البريتوني peritoneal cancer.

في سمة رابعة يقدم الاختراع الحالي استخدام مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى في تصنيع دواء لعلاج السرطان.

يمكن أن يشتمل الدواء أيضاً على، أو يمكن إعطاؤه باستخدام، عامل علاجي كيميائي آخر.

في سمة خامسة يقدم الاختراع الحالي مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى للاستخدام في معالجة السرطان.

في سمة سادسة يقدم الاختراع الحالي طريقة لخفض حدوث، أو خطر، تكرار السرطان في خاضع يعتبر عرضة لخطر تكرار السرطان، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة من مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى، أو تركيبة وفقاً للسمة الثانية.

يمكن أن يكون الخاضع عبارة عن خاضع يكون في حالة تخفيف السرطان. يمكن أن يكون الخاضع في حالة تخفيف من سرطان المبيض، سرطان الدماغ أو بعض السرطانات الأخرى مثل واحد أو أكثر من تلك المذكورة أعلاه.

في سمة سابعة يقدم الاختراع الحالي استخدام مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى في تصنيع دواء لخفض حدوث، أو خطر، تكرار السرطان في خاضع يعتبر عرضة لخطر تكرار السرطان.

في سمة ثامنة يقدم الاختراع الحالي مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى للاستخدام في خفض حدوث، أو خطر، تكرار السرطان في خاضع يعتبر عرضة لخطر تكرار السرطان.

في سمة تاسعة يقدم الاختراع الحالي طريقة لحث موت الخلايا المبرمج في، أو تثبيط تكاثر، خلية جذعية لسرطان، تشتمل الطريقة على ملامسة الخلية الجذعية للسرطان مع كمية فعّالة من مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى.

يمكن أن تكون الخلية الجذعية للسرطان عبارة عن خلية جذعية لسرطان المبيض ovarian cancer stem cell أو خلية جذعية لسرطان الدماغ brain cancer stem cell.

في سمة عاشرة يقدم الاختراع الحالي استخدام مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى في تصنيع دواء لحث موت الخلايا المبرمج في، أو تثبيط تكاثر، خلية جذعية لسرطان.

في سمة حادية عشر يقدم الاختراع الحالي طريقة لعلاج مرض في خاضع ناتج بواسطة الخلايا الجذعية للسرطان، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى، أو تركيبة وفقاً للسمة الثانية.

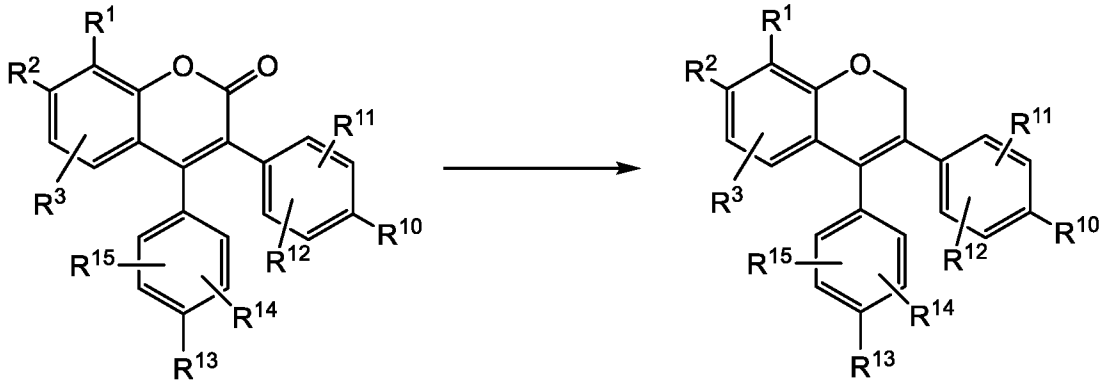
يمكن أن يكون يمكن أن يكون المرض عبارة عن السرطان. يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان نقيلي. يمكن أن تكون الخلايا الجذعية للسرطان عبارة عن خلايا جذعية لسرطان المبيض أو خلايا جذعية لسرطان الدماغ.

في سمة ثانية عشر يقدم الاختراع الحالي استخدام مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى في تصنيع دواء لعلاج مرض ناتج بواسطة الخلايا الجذعية للسرطان.

في سمة ثالثة عشر يقدم الاختراع الحالي مركب بالصيغة (I) وفقاً للسمة الأولى للاستخدام في معالجة مرض ناتج بواسطة الخلايا الجذعية للسرطان cancer stem cells.

في سمة رابعة عشر يقدم الاختراع الحالي طريقة لتحضير مركب بالصيغة (I) تشتمل على خطوات:

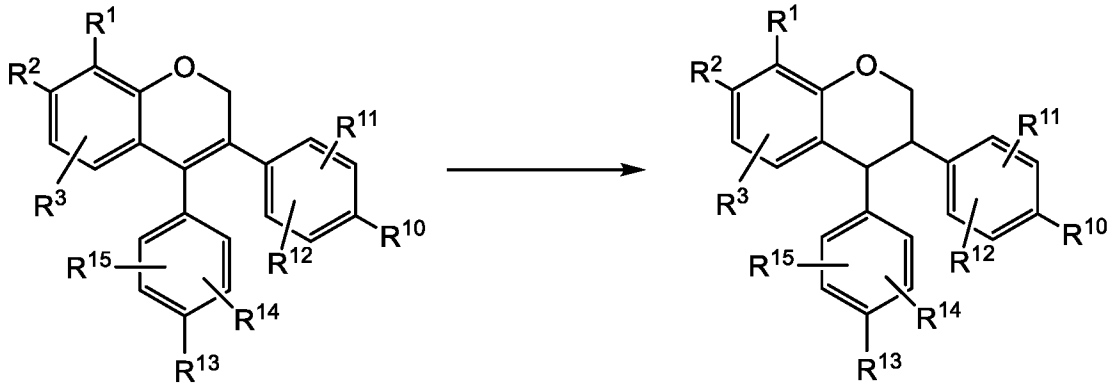
(أ) خفض مركب بالصيغة (II) لإنتاج مركب بالصيغة (III):



(III) (II)

حيث في المركب بالصيغة (II) R^1، R^3، وR^{10} إلى R^{15} هي كما تم تعريفها في السمة الأولى، وR^2 هي OAc أو كما تم تعريفها في السمة الأولى، وفي المركب بالصيغة (III) R^1 إلى R^3 وR^{10} إلى R^{15} هي كما تم تعريفها في السمة الأولى، و

(ب) هدرجة مركب بالصيغة (III) لإنتاج مركب بالصيغة (I)،



(I) (III)

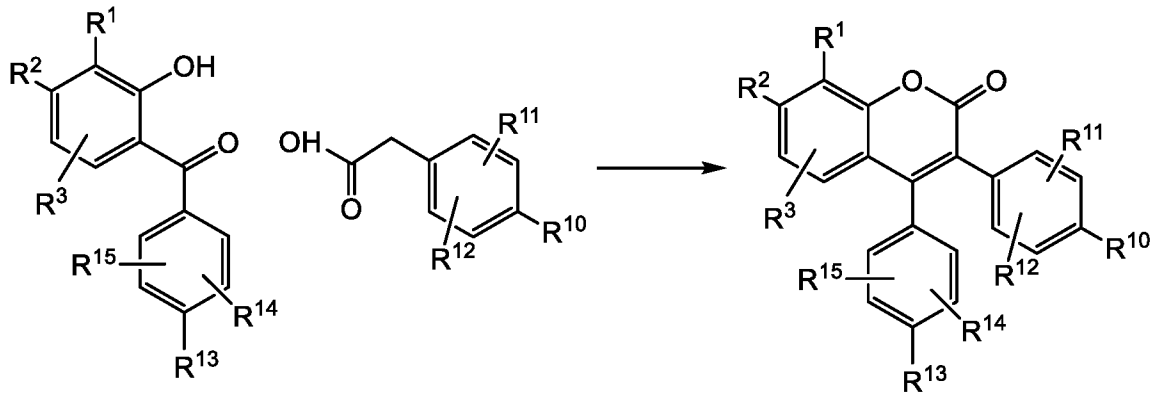
حيث R^1 إلى R^3، وR^{10} إلى R^{15} هي كما تم تعريفها في السمة الأولى.

يمكن تنفيذ الخطوة (أ) عن طريق تفاعل مركب بالصيغة (II) مع كاشف بوران borane reagent، على سبيل المثال معقد بوران داي ميثيل كبريتيد borane dimethylsulfide complex، ديكبوران decborane، ٩-BBN أو معقد بوران تترا هيدرو فيوران borane tetrahydrofuran complex.

يمكن تنفيذ الخطوة (ب) عن طريق تفاعل مركب بالصيغة (III) مع محفز معدن غير متجانسة heterogenous metal catalyst مع محفز معدن غير متجانسة تحت جو من هيدروجين hydrogen.

في أحد التجسيدات يمكن أن تشتمل الطريقة أيضاً على:

(ج) تفاعل مركب بالصيغة (IV) مع مركب بالصيغة (V) لإنتاج مركب بالصيغة (II)



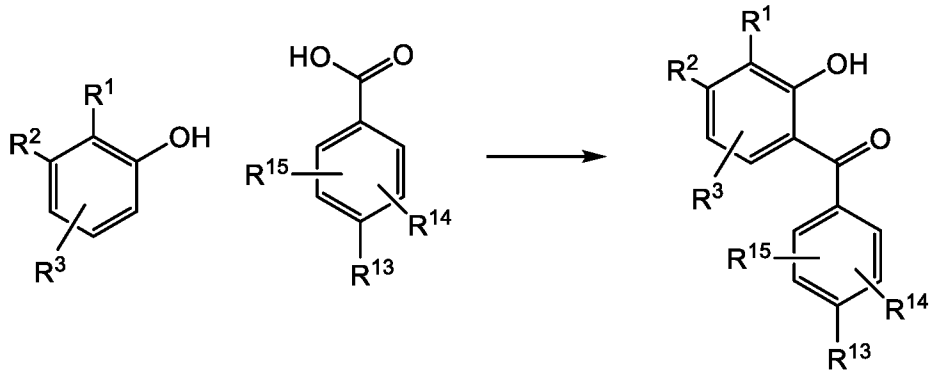
(II) (V) (IV)

حيث في المركب بالصيغة (II) R^1، R^3، وR^{10} إلى R^{15} هي كما تم تعريفها في السمة الأولى، وR^2 هي OAc أو كما تم تعريفها في السمة الأولى، وفي المركب بالصيغة (IV) R^1 إلى R^3 وR^{13} إلى R^{15} هي كما تم تعريفها في السمة الأولى، وفي المركب بالصيغة (V) R^{10} إلى R^{12} هي كما تم تعريفها في السمة الأولى.

يمكن تنفيذ الخطوة (ج) في وجود قاعدة.

في تجسيد آخر يمكن أن تشتمل الطريقة أيضاً على:

(د) تفاعل مركب بالصيغة (VI) مع مركب بالصيغة (VII) لإنتاج مركب بالصيغة (IV)



(IV) (VII) (VI)

حيث R^1 إلى R^3، وR^{13} إلى R^{15} هي كما تم تعريفها في السمة الأولى.

يمكن تنفيذ الخطوة (د) عن طريق تجميع المركبات (VI) و(VII) في وجود فوسفور أوكسي كلوريد phosphorous oxychloride وكلوريد زنك zinc chloride. في تجسيد بديل يمكن تنفيذ الخطوة (د) عن طريق تفاعل المركب (VII) مع ثيونيل كلوريد thionyl chloride، يلي ذلك التفاعل مع كلوريد ألومينيوم aluminium chloride والمركب (VI).

التعريفات

فيما يلي يتم تقديم بعض التعريفات التي يمكن أن تكون مفيدة في فهم وصف الاختراع الحالي. من المقرر أن تكون عبارة عن تعريفات عامة ويجب عدم تقييد مجال الاختراع الحالي بتلك التعبيرات فقط، ولكن تم ذكرها لفهم أفضل للوصف التالي.

في جميع أنحاء ذلك الوصف، ما لم يتطلب السياق غير ذلك، سوف يتم فهم أن الكلمة "تشتمل"، أو متغيراتها مثل "يشتمل" أو "يشمل"، بأنها توحي بتضمين عنصر، عدد أو خطوة مذكورة، أو مجموعة من العناصر، الأعداد أو الخطوات، ولكن لا تستثني أي عنصر، عدد أو خطوة أخرى، أو مجموعة من العناصر، الأعداد أو الخطوات.

يتم استخدام التعبيرات "a" و"an" هنا للإشارة إلى واحد أو أكثر (أي إلى واحد على الأقل) من المواضيع النحوية للمقال. على سبيل المثال، يشير "عنصر" إلى عنصر واحد أو أكثر من عنصر.

في سياق ذلك الوصف، يشير التعبير "ألكيل alkyl" إلى مجموعات هيدروكربون hydrocarbon groups مشبعة أحادية التكافؤ monovalent saturated بسلسلة مستقيمة أو سلسلة متفرعة بها العدد المذكورة من ذرات الكربون carbon atoms. تشتمل أمثلة مجموعات الألكيل، بدون حصر، على ميثيل methyl، إيثيل ethyl، ١- بروبيل 1-propyl، أيزو بروبيل isopropyl، ١- بيوتيل 1-butyl، ٢- بيوتيل 2-butyl، أيزو بيوتيل isobutyl، تيرت- بيوتيل *tert*-butyl، أميل amyl، ١، ٢- داي ميثيل بروبيل 1,2-dimethylpropyl، ١، ١- داي ميثيل بروبيل 1,1-dimethylpropyl، بنتيل pentyl، أيزو بنتيل isopentyl، هكسيل hexyl، ٤- ميثيل بنتيل 4-methylpentyl، ١- ميثيل بنتيل 1-methylpentyl، ٢- ميثيل بنتيل 2-methylpentyl، ٣- ميثيل بنتيل 3-methylpentyl، ٢، ٢- داي ميثيل بيوتيل 2,2-dimethylbutyl، ٣، ٣- داي ميثيل بيوتيل 3,3-dimethylbutyl، ١، ٢- داي ميثيل بيوتيل 1,2-dimethylbutyl، ١، ٣- داي ميثيل بيوتيل 1,3-dimethylbutyl، ١، ٢، ٢- تراي ميثيل بروبيل 1,2,2-trimethylpropyl، ١، ١، ٢- تراي ميثيل بروبيل 1,1,2-trimethylpropyl، ٢- إيثيل بنتيل 2-ethylpentyl، ٣- إيثيل بنتيل 3-ethylpentyl، هبتيل heptyl، ١- ميثيل هكسيل 1-methylhexyl، ٢، ٢- داي ميثيل بنتيل 2,2-dimethylpentyl، ٣، ٣- داي ميثيل بنتيل 3,3-dimethylpentyl، ٤، ٤- داي ميثيل بنتيل 4,4-dimethylpentyl، ١، ٢- داي ميثيل بنتيل 1,2-dimethylpentyl ، ١، ٣- داي ميثيل بنتيل 1,3-

dimethylpentyl، ١، ٤- داي ميثيل بنتيل 1,4-dimethylpentyl، ١، ٢، ٣- تراي ميثيل بيوتيل 1,2,3-trimethylbutyl، ١، ١، ٢- تراي ميثيل بيوتيل 1,1,2-trimethylbutyl، ١، ١، ٣- تراي ميثيل بيوتيل 1,1,3-trimethylbutyl، ٥- ميثيل هبتيل 5-methylheptyl، ١- ميثيل هبتيل 1-methylheptyl، أوكتيل octyl، نونيل nonyl وديسيل decyl.

في سياق ذلك الوصف، يشير التعبير "ألكوكسي alkoxy" إلى مجموعات O- ألكيل O-alkyl حيث بها تكون الألكيل كما تم تعريفها هنا. تشتمل أمثلة مجموعات الألكوكسي، بدون حصر، على ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، n- بروبوكسي *n*-propoxy، أيزو بروبوكسي isopropoxy، سيك- بيوتوكسي *sec*-butoxy وتيرت- بيوتوكسي *tert*-butoxy.

في سياق ذلك الوصف، يشير التعبير "عقار أولي" إلى مركب حيث يكون قابل للتحويل في الجسم الحي بواسطة الأيض (على سبيل المثال بواسطة التحلل المائي، الاختزال أو الأكسدة) إلى مركب بالصيغة (I). على سبيل المثال، يمكن أن يتحلل عقار أولي من إستر ester prodrug بمركب بالصيغة (I) يحتوي على مجموعة هيدروكسي مائياً في الجسم الحي إلى الجزيء الأصلي. تكون الإسترات esters المناسبة هي، على سبيل المثال، أسيتات acetates، ستيارات citrates، لاكتات lactates، ترترات tartrates، مالونات malonates، أوكسالات oxalates، ساليكيلات salicylates، بروبيونات propionates، سكسينات succinates، فيومارات fumarates وماليات maleates.

في سياق ذلك الوصف، يشتمل التعبير "كمية فعّالة" على كمية غير سامة ولكن كافية من مركب فعّال لتوفير التأثير المذكور. عند الاستخدام بالإشارة إلى تكرار السرطان تشير "كمية فعّالة" إلى كمية من مركب بالصيغة (I) مطلوبة لخفض حدوث، أو خطر مواجهة شخص تكرار السرطان. سوف يدرك أولئك المهرة في المجال أن الكمية المحددة من المركب المطلوب سوف تتغير على أساس عدد من العوامل وبالتالي يكون من الممكن تحديد "كمية فعلية" محددة. مع ذلك، بالنسبة لأي حالة محددة يمكن تحديد "كمية فعّالة" ملائمة بواسطة أحد ذوي المهارة العادية في المجال.

في سياق ذلك الوصف، يشتمل التعبير "كمية فعّالة علاجياً" على كمية غير سامة ولكن فعّالة من مركب فعّال لتوفير التأثير العلاجي المطلوب. سوف يدرك أولئك المهرة في المجال أن الكمية المحددة من المركب المطلوب سوف تتغير على أساس عدد من العوامل وبالتالي يكون من الممكن تحديد "كمية فعّالة علاجياً " فعلية. مع ذلك، بالنسبة لأي حالة محددة يمكن تحديد "كمية فعّالة علاجياً" ملائمة بواسطة أحد ذوي المهارة العادية في المجال.

في سياق ذلك الوصف، تشير التعبيرات "علاج"، "معالجة"، "الوقاية من" و"الوقاية" إلى أي وكل الاستخدامات التي تداوي السرطان أو أعراضه، تمنع بداية السرطان، أو بصورة أخرى تمنع، تعيق، تؤخر أو تعكس تقدم السرطان أو أعراض غير مطلوبة أخرى بأي حال أياً كان. بالتالي، تم اعتبار التعبيرات "علاج"، "معالجة"، "الوقاية من" و"الوقاية" وما شابه في سياقها العريض. على سبيل المثال، لا توحي المعالجة بالضرورة إلى معالجة الخاضع حتى الشفاء الكامل.

في سياق ذلك الوصف، يشتمل التعبير "خاضع" على البشر وأيضاً الحيوانات بخلاف البشر. وعليه، بالإضافة إلى الاستفادة في معالجة السرطان في البشر، تفيد مركبات الاختراع الحالي أيضاً في معالجة السرطان في حيوانات بخلاف البشر، على سبيل المثال الثدييات مثل الحيوانات الأليفة وحيوانات المزرعة. تشتمل الأمثلة غير الحصرية للحيوانات الأليفة وحيوانات المزرعة على الكلاب، القطط، الخيول، البقر، الخروف والخنازير. بشكل مفضل، يكون الخاضع عبارة عن إنسان.

في سياق ذلك الوصف يكون التعبير "تكرار ظهور" المتعلق بالسرطان مفهوم بأنه يعني عودة الخلايا السرطانية cancerous cells و/ أو ورم سرطاني cancerous tumour بعد معالجة الخلايا السرطانية و/ أو الورم السرطاني بنجاح مسبقاً.

في سياق ذلك الوصف يشتمل التعبير "إعطاء" ومتغيرات من ذلك التعبير تتضمن "تعاطي" و"الإعطاء"، على ملامسة، وضع، توصيل أو توفير مركب أو تركيبة الاختراع إلى كائن بأي وسيلة ملائمة.

<u>شرح مختصر للرسومات</u>

الشكل ١: النشاط التفاضلي للمركب ٢ مقابل زريعتين مشتقتين من مريض جي بي إم GBM مختلفتين؛ GBM14-CHA (أشكال معينات) وODA14-RAV (مربعات).

الشكل ٢: النشاط التفاضلي للمركب ٢ ومتشاكلاته النقية مقابل الزريعة المشتقة من مريض GBM14 GBM. تمثل المربعات الصورة الراسيمية للمركب ٢ (IC_{50} = ٠,١٥١ ميكرو متر)، المثلثات تمثل إيتومير من المركب ٢ (IC_{50} = ٠,٠٥١ ميكرو متر)، أشكال المعين تمثل دايستومير من المركب ٢ (IC_{50} = ٣,٤٣ ميكرو متر)

الشكلين ٣أ و ٣ب: تحليل فعالية المركب ٢ مقابل خلايا OCSC-2 باستخدام التجميع (A، B)، وتصوير تلف الخلية cell damage (C، D). تم احتساب IC_{50} من مخططات أيهيو سي AUC

للتجميع وشدة التفلور fluorescence intensity مقابل الزمن. تم تنفيذ احتسابات IC_{50} بعد ٧٢ ساعة استنبات. في اللوحتين (أ) و (ج) تتراوح تركيزات المركب ٢ من ٠,٠٠١ إلى ١٠ ميكروجرام/ مل. تمثل الدوائر المقارنة في اللوحة أ و المنحنى ذو أشكال المعين تمثل المقارنة في اللوحة ج. تكون قيمة IC_{50} في اللوحة ب هي ٠,٠٥٢ ميكرو متر وتكون قيمة IC_{50} في اللوحة د هي ٠,٠٥١ ميكرو متر

الشكل ٤: تحليل فعالية المركب ٢ مقابل خلايا OCSC-2 باستخدام التجميع. تم تنفيذ احتسابات IC_{50} بعد ٧٢ ساعة استنبات. تمثل الدوائر المركب ٩ وتمثل المثلثات المركب ١٣.

الشكل ٥: تقييم راسيمات racemate المركب ٢ (A، C) والإيتومير eutomer منه (B، D) مقابل سلالات خلية A172 (ورم دبقي Glioma) (A وB) وOVCAR-3 (سرطان المبيض) (C وD). تكون IC_{50} لـ (أ) هي ٠,١٣ ميكرو متر، IC_{50} لـ (ب) هي ٠,٠٥ ميكرو متر، IC_{50} لـ (ج) هي ٠,٠٦٣ ميكرو متر و IC_{50} لـ (د) هي ٠,٠٢٣ ميكرو متر.

الشكل ٦: قدرة المركب ٢ لتأخير تكاثر خلايا جذعية لسرطان المبيض ovarian cancer stem cells.

تمثل الدوائر غياب المركب ٢، تمثل المثلثات المركب ٢ عند تركيز ٠,١ ميكرو جم/ مل، تمثل المربعات المركب ٢ عند تركيز ١٠ ميكرو جم/ مل، تمثل المثلثات المقلوبة المركب ٢ عند تركيز ٠,١ ميكرو جم/ مل. تكون المساحة في الصندوق الممثلة بواسطة الخطوط المتقطعة هي المرحلة المعالجة والمساحة خارج الصندوق تمثل مرحلة التعافي.

الشكل ٧: التقييم المجهري لخلايا او سي اس سي٢ OCSC2 معالجة بالمركب ٢ عند ١ ميكرو جم/ مل على مدار ٢٤ (ب) و٤٨ ساعة (ج) مقارنةً بعينة مقارنة، ٧٢ ساعة (أ).

الشكل ٨: تصوير مجهري فلوري Fluorescent microscopy لمستنبتات مشتركة من خلايا جذعية OCSC-2 مرمزة بجي إف بي GFP وOCC2 مرمزة بـ mCherry معالجة بالمركب ٢ عند ١ ميكرو جم/ مل على مدار ٤٨ ساعة (ب) مقارنةً بعينة مقارنة (أ).

الشكل ٩: المركب ٢ يدمر الخلية الجذعية لسرطان المبيض الكروية. تنشأ كريات OCSC-2 باستخدام الطريقة القياسية ويتم تعريضها إلى زيادة تركيز المركب ٢ على مدار ٢٤ ساعة. A، عينة مقارنة؛ B، ٠,١ ميكرو جم/ مل – ٢٤ ساعة؛ C، ١ ميكرو جم/ مل – ٢٤ ساعة تم تقييم البنية الكروية بواسطة المجهر.

الشكل ١٠: سمة بي كيه PK للمركبات ٢، ٦، ٩ و١٣ (التي تم ترميزها بـ ٣١) عند ١ مجم/ كجم تم توصيلها في ٣٠٪ صياغة ®Captisol. يكون الخط الداكن هو المركب ٢، و الخط الفاتح هو المركب ٣١، الخط الممثل بـ "- - -" هو المركب ٩ وباقي الخط هو المركب ٦.

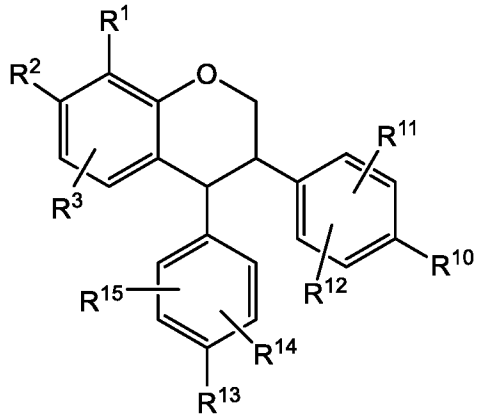
الشكل ١١: الفعالية في الجسم الحي لإيتومير المركب ٩ مقابل نموذج خاصرة من GBM (U87MG). باستخدام نموذج خاصرة U87 الموصوف سابقاً، تم تقسيم الفئران إلى مجموعتين، مجموعة معالجة (المركب ٩ إيتومير) مصاغة في قاعدة تحميل زبدة كاكاو cocoa-butter ومعطاة يومياً عند ١٠٠ مجم/ كجم ومجموعة مقارنة بتحميلة (n = ١٠ لعينة المقارنة و n = ٤ للمركب ٩). تمت ملاحظة الفئران يومياً، ووزنها كل ثلاث أيام وتخديرها بعد ١٢ يوم من المعالجة. عند توقف المعالجة تم رفع الأورام ووزنها. تم إعطاء المركب ٩ يومياً عند ١٠٠ مجم/ كجم في صيغة تحميلة في حين يتم إعطاء الحيوانات المقارنة جرعة من صياغة التحميلة فقط. كانت منحنيات نمو الورم Tumour growth curves (المتوسط ± إس إي إم SEM) لمدى المعالجة (١٢ يوم) مختلفة بشكل كبير (قيم P المعروضة). تم خفض وزن الورم (متوسط ورباعي) أيضاً بشكل كبير (قيم P الموضحة أعلى الرسم). يكون الخط العلوي هو عينة المقارنة و الخط السفلي هو إيتومير المركب ٩.

الشكل ١٢: الفعالية في الجسم الحي لإيتومير المركب ٢ في نموذج حيواني لسرطان مبيض. تم تلقيح الحيوانات باستخدام خلايا OCSC1-F2 m-Cherry وبعد ذلك إعطاء الجرعة على اليوم ٤ بعد التلقيح باستخدام ®Captisol إيتومير المركب ٢ المصاغ باستخدام نظامين مختلفين (١٠٠ مجم/ كجم، داخل الغشاء البريتوني، مرة باليوم، ٥٠ مجم/ كجم، داخل الغشاء البريتوني) وفعالية بالمقارنة بعينة مقارنة. A، متوسط الكثافة الفلورية للورم Average tumor fluorescence intensity (تم رؤية الأورام كل ثالث يوم باستخدام Vivo FX Imaging system, ROI) ●، عينة مقارنة ®Captisol؛ ■، إيتومير المركب ٢ (٥٠ مجم/ كجم داخل الغشاء البريتوني يومياً)؛ ▲، إيتومير المركب ٢ (١٠٠ مجم/ كجم داخل الغشاء البريتوني يومياً)؛ B، متوسط عبء الورم الطرفي تم تقييمه عن طريق إزالة ووزن كل الأورام من كلاً من عينة المقارنة و®Captisol إيتومير المركب ٢ المصاغ الحيوانات المعالجة، *، p < ٠,٠٢؛ **، p < ٠,٠٠٠١؛ مقابل عينة مقارنة خاصة.

<u>الوصف التفصيلي:</u>

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بنزو بيران منتقاة بالصيغة العامة (I)، تحضير تلك المركبات واستخدامها في معالجة السرطان وخفض حدوث تكرار السرطان. تمثل المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة اختيار الاختراع بالنسبة لبراءة الاختراع الأمريكية رقم ٠٢٥١٦٣٠/٢٠١٢ و براءة الاختراع الدولية رقم ٠٦١٤٠٩/٢٠١٢.

في إحدى السمات يقدم الاختراع الحالي مركب بالصيغة العامة (I)



(I)

أو ملح مقبول صيدلانياً، هيدرات، مشتق، ذوابة أو عقار أولي منها، حيث:

R^1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H وC_1-C_6 ألكيل،

R^2 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH وC_1-C_6 ألكوكسي،

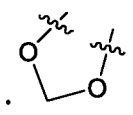
R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H، C_1-C_6 ألكيل وهالو،

R^{10} إلى R^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: OH، C_1-C_6 ألكيل، C_1-C_6 ألكوكسي وهالو،

R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH، C_1-C_6 ألكوكسي، NH_2، NHMe، NHEt، $N(Me)_2$ و$N(Et)_2$،

R^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، OH، C_1-C_6 ألكيل وهالو، أو

R^{13} وواحدة من R^{14} وR^{15} سوياً تشكل البنية التالية:



في أحد التجسيدات R^1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H وC_1-C_3 ألكيل C_1-C_3 alkyl.

في تجسيد آخر R^2 هي OH أو OMe. في تجسيد آخر R^2 هي OH.

في تجسيد آخر أيضاً R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H، C_1-C_3 ألكيل وهالو.

في تجسيد آخر R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H، C_1-C_3 ألكيل، F وCl.

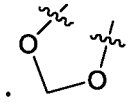
تجسيد آخر أيضاً R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH، OMe وهالو. في تجسيد آخر R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH، OMe، F وCl. في تجسيد آخر أيضاً R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH، OMe وF.

في تجسيد آخر R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: OH، OMe، C_1-C_4 ألكيل وF. في تجسيد آخر أيضاً R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: OH، OMe، ميثيل methyl، تيرت- بيوتيل *tert*-butyl وF. في تجسيد آخر أيضاً R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: OMe، ميثيل، تيرت- بيوتيل وF. في تجسيد آخر أيضاً R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: OH، OMe، تيرت- بيوتيل وF. في تجسيد آخر أيضاً R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: OMe، تيرت- بيوتيل وF.

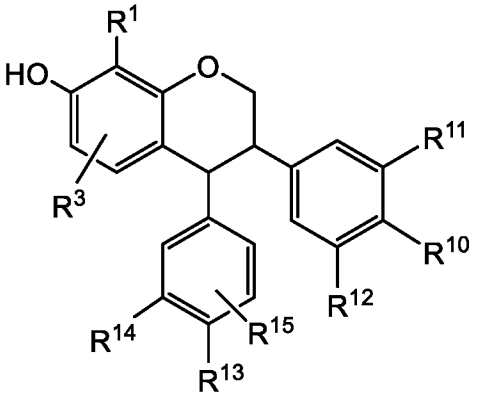
في تجسيد آخر R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH، OMe، NH_2، NHEt و$N(Et)_2$.

في تجسيد آخر R^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، F، Cl وميثيل.

تجسيد آخر أيضاً R^{13} وواحدة من R^{14} وR^{15} تشكل البنية التالية:



في أحد التجسيدات يكون للمركبات بالصيغة (I) البنية التالية



(Ia)

حيث R^1، R^3 وR^{10} إلى R^{15} هي كما تم تعريفها أعلاه.

في أحد التجسيدات R^1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H وC_1-C_6 ألكيل. في تجسيد آخر R^1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H وC_1-C_3 ألكيل

في تجسيد آخر R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H، C_1-C_6 ألكيل وهالو. في تجسيد آخر R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H، C_1-C_3 ألكيل، F و Cl.

في تجسيد آخر R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH، OMe وهالو. في تجسيد آخر أيضاً R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH، OMe، F و Cl. في تجسيد آخر R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH، OMe و F.

تجسيد آخر أيضاً R^{11} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، OMe، ميثيل وهالو. في تجسيد آخر أيضاً R^{11} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، OMe، ميثيل، F و Cl. في تجسيد آخر أيضاً، R^{11} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، OMe، ميثيل و F.

في تجسيد آخر R^{12} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، تيرت- بيوتيل، ميثيل وهالو. في تجسيد آخر أيضاً R^{12} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، تيرت- بيوتيل، ميثيل، F و Cl. في تجسيد آخر أيضاً R^{12} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، ميثيل، تيرت- بيوتيل و F.

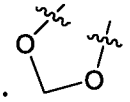
تجسيد آخر أيضاً R^{11} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، OMe، وهالو. في تجسيد آخر أيضاً R^{11} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، OMe، F و Cl. في تجسيد آخر أيضاً، R^{11} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، OMe و F.

في تجسيد آخر R^{12} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، تيرت- بيوتيل وهالو. في تجسيد آخر أيضاً R^{12} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، تيرت- بيوتيل، F وCl. في تجسيد آخر أيضاً R^{12} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، تيرت- بيوتيل وF.

في تجسيد آخر أيضاً R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OH، OMe، NH_2، NHEt وNEt_2.

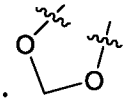
في تجسيد آخر R^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، هالو وميثيل. في تجسيد آخر R^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، F، Cl وميثيل.

تجسيد آخر أيضاً R^{13} وواحدة من R^{14} وR^{15} تشكل البنية التالية:



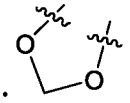
في أحد التجسيدات، R^1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H وC_1-C_3 ألكيل، R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H، C_1-C_3 ألكيل، F وCl، R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، OH وF، R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، ميثيل، OMe وF، R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe وOH وR^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، F، Cl وميثيل.

في تجسيد آخر، R^1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H وC_1-C_3 ألكيل، R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H، C_1-C_3 ألكيل، F وCl، R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، OH وF، R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، ميثيل، OMe وF، R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe وOH وR^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، F، Cl وميثيل، أو R^{13} وواحدة من R^{14} وR^{15} تشكل البنية التالية:



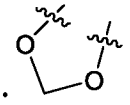
في تجسيد آخر، R^1 وR^3 تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، ميثيل أو إيثيل، R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، OH وF، R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، ميثيل، OMe وF، R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe وOH وR^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، F وميثيل. في ذلك التجسيد R^{15} يمكن أن تكون عند أورثو ortho أو ميتا meta إلى R^{13}.

في تجسيد آخر، R^1 وR^3 تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، ميثيل أو إيثيل ethyl، R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، OH وF، R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، ميثيل، OMe وF، R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe وOH وR^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، F وميثيل، أو R^{13} وواحدة من R^{14} وR^{15} تشكل البنية التالية:



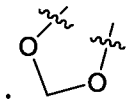
في أحد التجسيدات، R^1 وR^3 تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، ميثيل أو إيثيل، R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، OH وF، R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، OMe وF، R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe وOH وR^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، F وميثيل. في ذلك التجسيد R^{15} يمكن أن تكون عند أورثو إلى R^{13}.

في تجسيد آخر، R^1 وR^3 تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، ميثيل أو إيثيل، R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، OH وF، R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، OMe وF، R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe وOH وR^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، F وميثيل، أو R^{13} وواحدة من R^{14} وR^{15} تشكل البنية التالية:

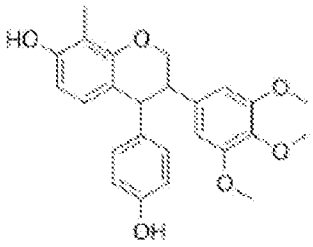


في أحد التجسيدات، R^1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H وC_1-C_3 ألكيل، R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H، C_1-C_3 ألكيل، F و Cl، R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، OH وF، R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، ميثيل، OMe وF، R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، OH، NH_2، NHEt وNEt_2 وR^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، F، Cl وميثيل.

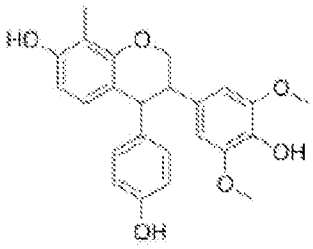
في تجسيد آخر، R^1 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H وC_1-C_3 ألكيل، R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: H، C_1-C_3 ألكيل، F و Cl، R^{10} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، OH وF، R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: تيرت- بيوتيل، ميثيل، OMe وF، R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تشتمل على: OMe، OH، NH_2، NHEt وNEt_2 وR^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تشتمل على: H، F، Cl وميثيل، أو R^{13} وواحدة من R^{14} وR^{15} تشكل البنية التالية:



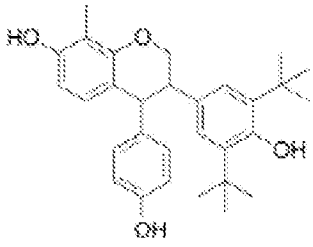
تشتمل المركبات النموذجية وفقاً للصيغة (I) على:



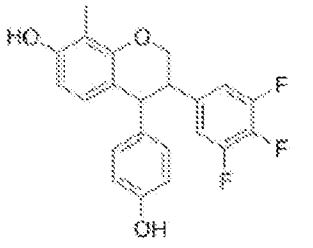
١



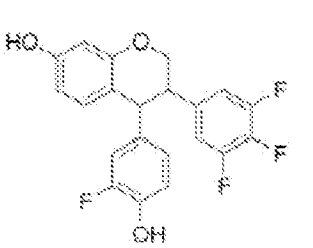
٢



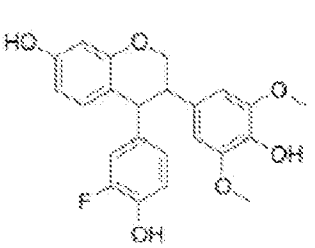
٣



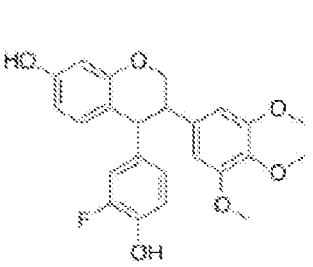
٤



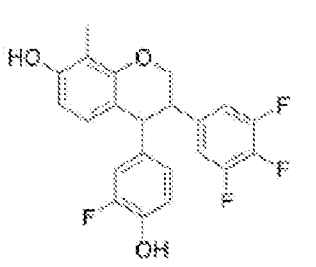
٥



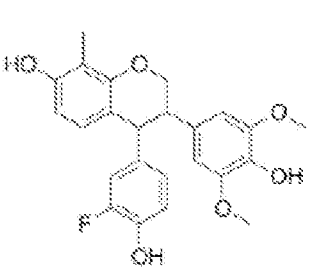
٦



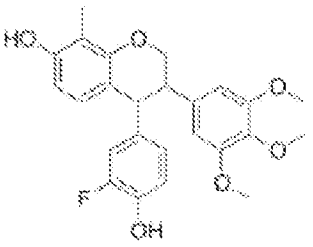
٧



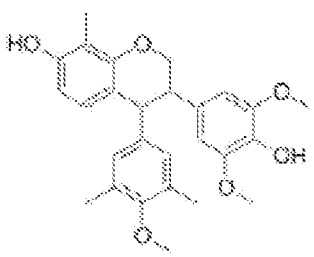
٨



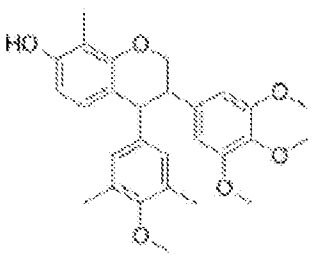
٩



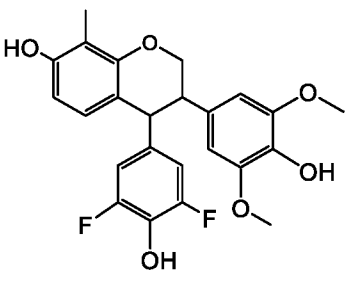
١٠



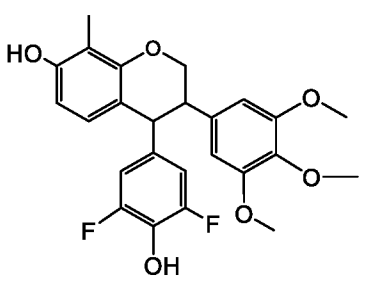
١١



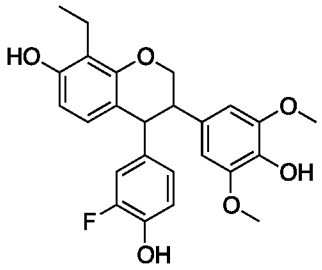
١٢



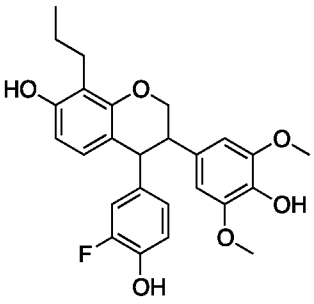
١٤



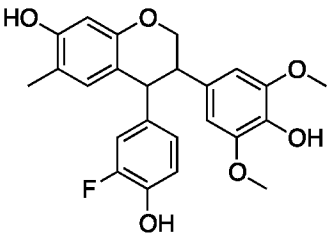
١٣



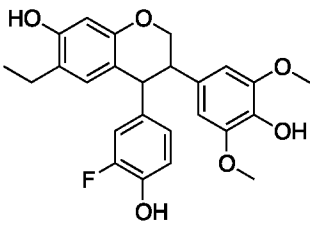
١٧



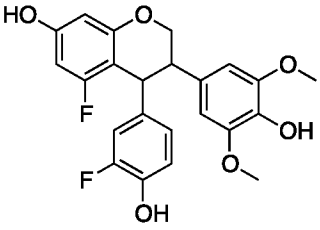
١٦



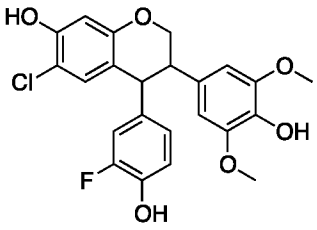
١٥



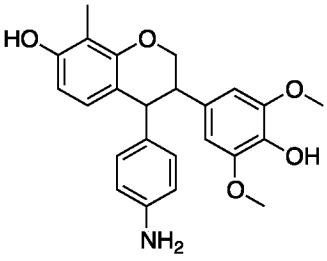
٢٠



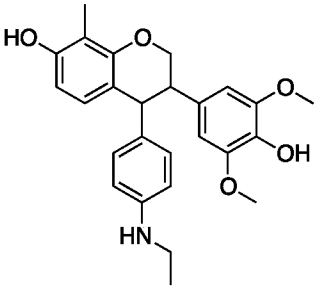
١٩



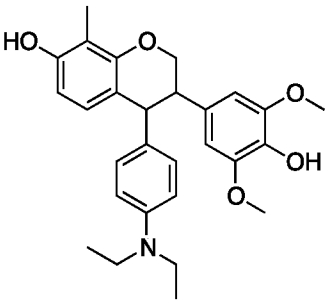
١٨



٢٣

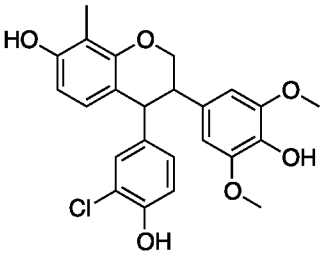


٢٢

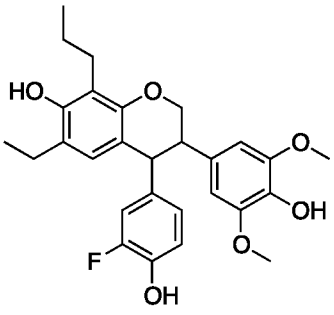


٢١

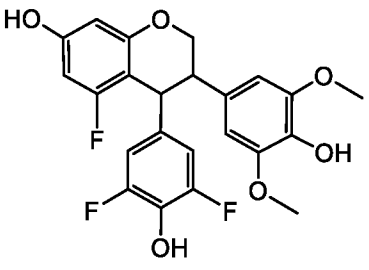
٥



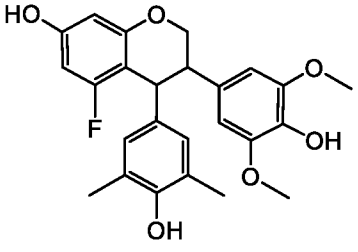
٢٥



٢٤

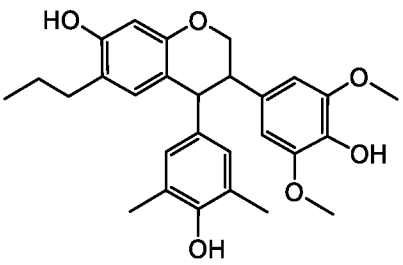


٢٧

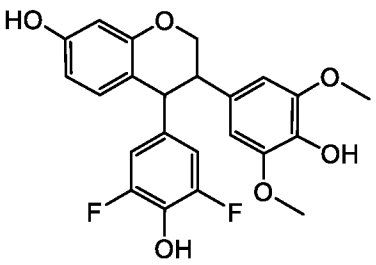


٢٦

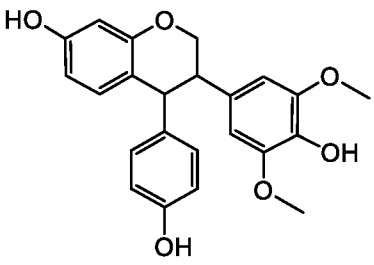
١٠



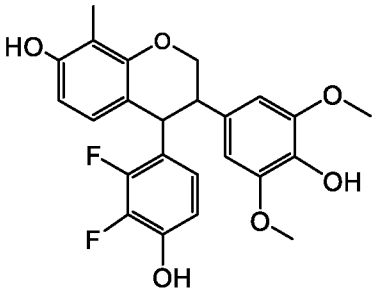
٢٩



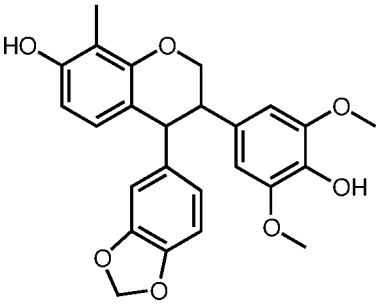
٢٨



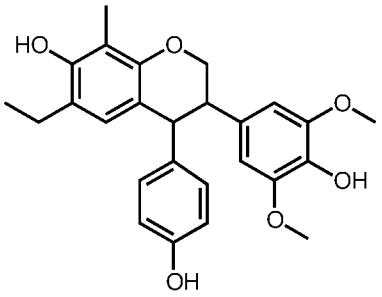
٣١



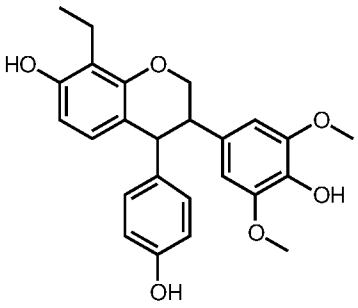
٣٠



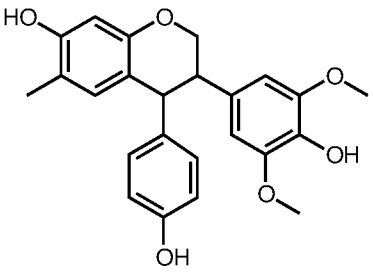
٣٣



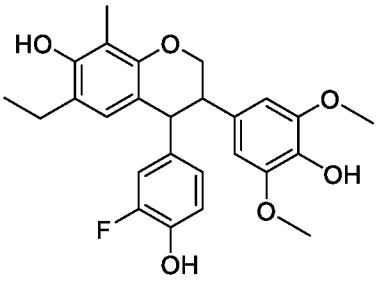
٣٢



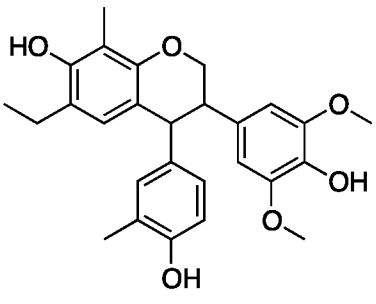
٣٥



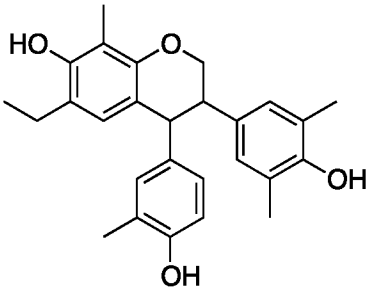
٣٤



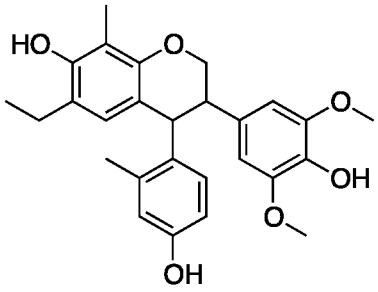
٣٧



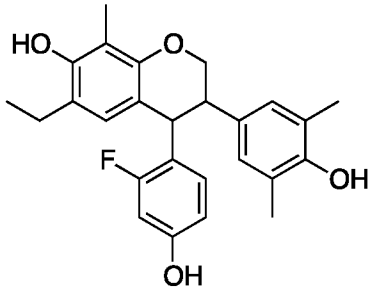
٣٦



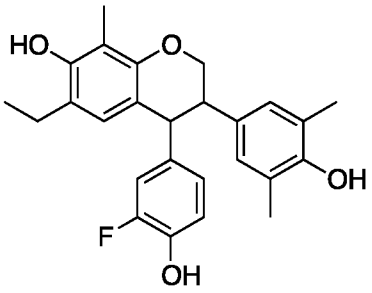
٣٩



٣٨



٤١



٤٠

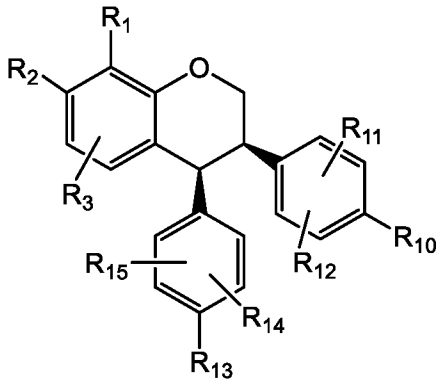
في أحد التجسيدات يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على: المركبات ١ إلى ١٤، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ و٣٢-٤١. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على: المركبات ١ إلى ١٤، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ و٣٢-٤٠. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على: المركبات ١ إلى ١٤، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ و٣٢-٣٥. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على: المركبات ١ إلى ١٤، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ و٣٢-٣٦. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على: المركبات ٢، ٦، ٩، ١٣، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ و٣٢-٤١. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على: المركبات ٢، ٦، ٩، ١٣، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ و٣٢-٤٠. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على المركبات ٢، ٦، ٩، ١٣، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ و٣٢-٣٦. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على المركبات ٢، ٦، ٩، ١٣، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ و٣٢-٣٥. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المركبات ٣٣ و٣٦ إلى ٤١. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المركبات ٣٣، ٣٦، ٣٧ و٣٩. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على المركبات ٢، ٩ و٣٦. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من

المجموعة التي تشتمل على المركبات ٢، ٩، ٢٠، ٣٣ و٣٦. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على المركبات ٢، ٩، ٣٣ و٣٦. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على المركبات ٢، ٦، ٩، ١٣ و٣٦ إلى ٤١. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على المركبات ٢، ٦، ٩، ١٣ و٣٦ إلى ٤٠. في تجسيد آخر يتم اختيار المركب بالصيغة (I) من المجموعة التي تشتمل على المركبات ٢، ٦، ٩، ١٣، ٣٦، ٣٧ و٣٩. في تجسيد آخر يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٢. في تجسيد آخر يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٩. في تجسيد آخر يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٣٦. في تجسيدات بديلة يمكن أن تكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١.

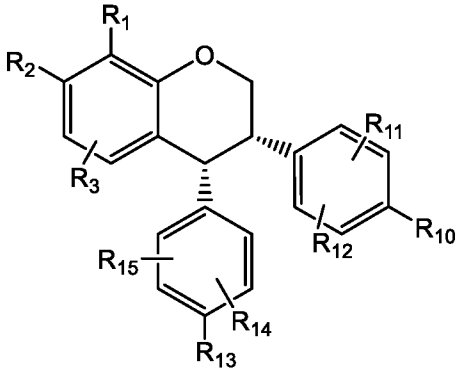
تشتمل المركبات بالصيغة (I) على مركزين كيراليين chiral centres على الأقل. يشتمل الاختراع الحالي على كل المتشاكلات enantiomers ومزدوجات التجاسم diastereoisomers بالإضافة إلى خلائط منها بأي نسب. يمتد الاختراع أيضاً إلى المتشاكلات المفصولة أو أزواج من المتشاكلات. تكون طرق فصل المتشاكلات ومزدوجات التجاسم معروفة جيداً للأشخاص المهرة في المجال. في بعض التجسيدات تكون المركبات بالصيغة (I) هي خلائط راسيمية racemic mixtures. في تجسيدات أخرى يتم عرض المركبات بالصيغة (I) في صورة نقية ضوئياً.

سوف يدرك أيضاً أولئك المهرة في المجال أنه في المركبات بالصيغة (I) يمكن أن تكون مجموعات استبدال الفينيل phenyl المرتبطة بحلقة السيكليك غير المتجانسة heterocyclic ring إما سيس *cis* أو ترانس *trans* بالنسبة لبعضها البعض. بشكل مفضل، في المركبات بالصيغة (I) سوف تكون مجموعات الاستبدال هذه سيس بالنسبة لبعضها البعض. على نحو بديل، في المركبات بالصيغة (I) يمكن أن تكون مجموعات الاستبدال هذه ترانس بالنسبة لبعضها البعض.

في بعض التجسيدات يكون للمركبات بالصيغة (I) التي تتضمن المركبات ١ إلى ٤١ البنية التالية:



في تجسيدات أخرى يكون للمركبات بالصيغة (I) التي تتضمن المركبات ١ إلى ٤١ البنية التالية:



تم تحديد المركبات بالصيغة (I) أيضاً لتشتمل على هيدرات وذوابات solvates. تكون الذوابات عبارة عن معقدات مشكلة عن طريق ربط جزيئات مذيب مع مركب بالصيغة (I). في حالة المركبات بالصيغة (I) التي تكون عبارة عن مواد صلبة، سوف يكون من المفهوم لأولئك المهرة في المجال أن تلك المركبات يمكن أن توجد في صور بلورية أو متعددة الهيئة مختلفة، من المقرر أن تكون كل منها ضمن مجال الاختراع الحالي.

يمكن أن تكون المركبات بالصيغة (I) في صورة أملاح مقبولة صيدلانياً. تكون تلك الأملاح معروفة جيداً لأولئك المهرة في المجال. يصف S. M. Berge et al. أملاح مقبولة صيدلانياً بالتفصيل في *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1-19. يمكن تحضير أملاح مقبولة صيدلانياً في الموقع أثناء الفصل النهائي وتنقية المركبات بالصيغة (I)، أو بشكل منفصل عن طريق تفاعل مركب القاعدة الحرة مع حمض عضوي organic acid مناسب. يمكن تحضير أملاح إضافة حمض مقبولة صيدلانياً pharmaceutically acceptable acid مناسبة من مركبات الاختراع الحالي من حمض غير عضوي inorganic acid أو من حمض عضوي. تكون أمثلة تلك الأحماض غير العضوية inorganic acids هي حمض هيدروكلوريك hydrochloric، هيدروبروميك hydrobromic، هيدرويوديك hydroiodic، نيتريك nitric، كربونيك carbonic، كبريتيك sulfuric،

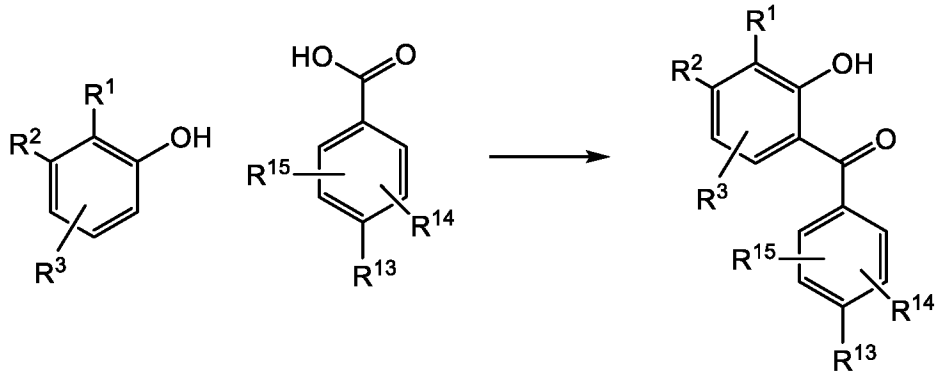
وفوسفوريك phosphoric. يمكن اختيار الأحماض العضوية organic acids الملائمة من فئات أليفاتية، سيكلو أليفاتية cycloaliphatic، عطري، كربوكسيليك سيكليك غير متجانسة heterocyclic carboxylic وسلفونيك sulfonic من أحماض عضوية organic acids، تكون أمثلتها فورميك formic، أسيتيك acetic، بروبيونيك propionic، سكسينيك succinic، جليكوليك glycolic، جلوكونيك gluconic، لاكتيك lactic، ماليك malic، ترتريك tartaric، سيتريك citric، أسكوربيك ascorbic، جلوكورونيك glucoronic، فيوماريك fumaric، ماليك maleic، بيروفيك pyruvic، ألكيل سلفونيك alkyl sulfonic، أريل سلفونيك arylsulfonic، أسبارتيك aspartic، جلوتاميك glutamic، بنزويك benzoic، أنثرانيليك anthranilic، ميسيليك mesylic، ساليكيليك salicylic، p- هيدروكسي بنزويك p-hydroxybenzoic، فينيل أسيتيك phenylacetic، ماندليك mandelic، أمبونيك ambonic، باموبك pamoic، بانتوثينيك pantothenic، سلفونيليك sulfanilic، سيكلو هكسيل أمينو سلفونيك cyclohexylaminosulfonic، ستياريك stearic، ألجينيك algenic، β- هيدروكسي بيوتيريك β-hydroxybutyric، جالاكتاريك galactaric، وأحماض جالاكتورونيك galacturonic acids. تشتمل أملاح إضافة القاعدة المقبولة صيدلانياً pharmaceutically acceptable base المناسبة من مركبات الاختراع الحالي على أملاح معدنية metallic salts مصنوعة من ليثيوم lithium، صوديوم sodium، بوتاسيوم potassium، ماغنسيوم magnesium، كالسيوم calcium، ألومينيوم aluminium، وزنك zinc، وأملاح عضوية organic salts مصنوعة من قواعد عضوية organic bases مثل كولين choline، داي إيثانول أمين diethanolamine، مورفولوين morpholine. على نحو بديل، الأملاح العضوية المصنوعة من N، 'N- داي بنزيل إيثيلين داي أمين N,N'-dibenzylethylenediamine، كلورو بروكاين chloroprocaine، كولين choline، داي إيثانول أمين diethanolamine، إيثيلين داي أمين ethylenediamine، ميجلومين (N- ميثيل جلوكامين) meglumine (N-methylglucamine)، بروكاين procaine، أملاح أمونيوم ammonium salts، أملاح رباعية quaternary salts مثل ملح تترا ميثيل أمونيوم tetramethylammonium salt، أملاح إضافة حمض أميني amino acid مثل أملاح مع جليسين glycine وأرجينين arginine.

تمتد المركبات بالصيغة (I) أيضاً لتشتمل على كل مشتقات بمجموعات تاركة قابلة للشق فسيولوجياً يمكن شقها في الجسم الحي لتوفير المركبات بالصيغة (I). تشتمل المجموعات التاركة

المناسبة على أسيل acyl، فوسفات phosphate، كبريتات sulfate، سلفونات sulfonate، وبشكل مفضل هي مركبات بها استبدال مونو-، داي- وبير- أسيل أوكسي، حيث يتم حماية واحدة أو أكثر من مجموعات الهيدروكسي الملحقة بواسطة مجموعة أسيل، بشكل مفضل مجموعة أسيتيل acetyl. نمطياً، تكون المركبات التي بها استبدال بأوكسي أسيل acyloxy قابلة للشق بسهولة إلى المركبات التي بها استبدال بالهيدروكسي المقابلة.

يمكن تخليق المركبات التمثيلية بالصيغة (I) كما تم وصفه أدناه.

في الخطوة الأولى من التخليق، تم تحضير مركب البنزوفينون الوسيط benzophenone intermediate (IV) من فينول وظيفي functionalized phenol مناسب (VI) وحمض بنزويك وظيفي functionalized benzoic acid مناسب (VII) وفقاً للمخطط ١.



(IV) (VII) (VI)

المخطط ١: تحضير مركب بنزوفينون وسيط

يمكن اختيار الموقع النسبي لمجموعات الاستبدال R_{14} وR_{15} وحلقة الفينيل phenyl ring بالمركب (VII) بناءً على نمط الاستبدال المطلوب على حلقة ٤- فينيل 4-phenyl ring بالمركب بالصيغة (I) الذي يتم تحضيره. عند الملائمة أو الضرورة، يمكن استخدام مجموعات حامية. تكون مجموعات الحماية القياسية معروفة لأولئك المهرة في المجال وتشتمل على تلك الموصوفة، على سبيل المثال، في 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Greene and Peter Wuts (Third edition, 1999, John Wiley and Sons).

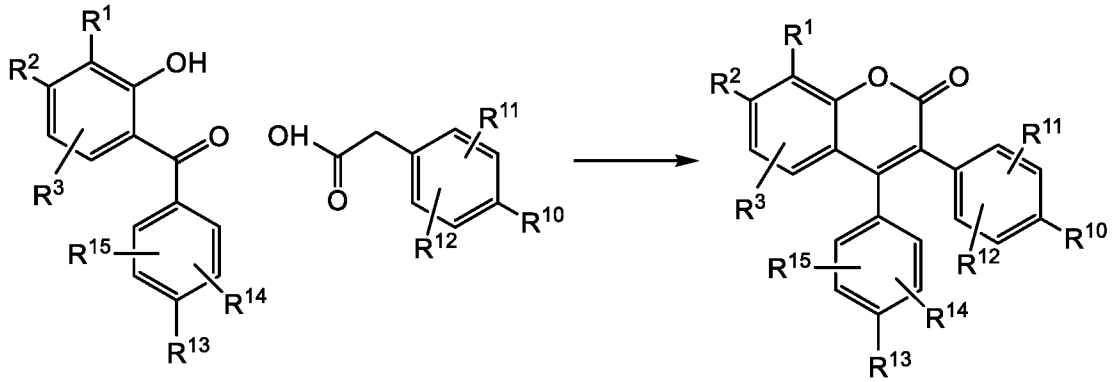
نمطياً، في التفاعل المصور في المخطط ١، مركب الفينوليك phenolic compound (VI) ويتم تفاعل مركب حمض البنزويك (VII) تحت ظروف أسيلة. على سبيل المثال، في أحد الطرق الموصوفة في *Indian Journal of Chemistry*, 1971, 619-62، يمكن تجميع مركب الفينوليك

(VI) ومركب حمض البنزويك (VII) مع فوسفور أوكسي كلوريد phosphorous oxychloride وكلوريد زنك zinc chloride وتسخين الخليط لمدة زمنية كافية لتقدم التفاعل إلى الاكتمال إلى حدٍ كبير. سوف تعتمد المدة الزمنية الدقيقة على نطاق التفاعل، مع ذلك سوف يمكن لأولئك المهرة في المجال بسهولة تحديد الزمن المناسب وظروف درجة الحرارة. في تفاعل نمطي، تم تسخين الكواشف reagents عند درجة حرارة حوالي ٧٠ درجة مئوية لمدة حوالي ١ إلى ٣ ساعات. عند الحكم على التفاعل بالاكتمال بشكل كافي، يتم تبريد خليط التفاعل، على سبيل المثال عن طريق الصب في ثلج، بعد ذلك يمكن فصل مركب البنزوفينون الوسيط (IV) وتنقيته باستخدام تقنيات قياسية معروفة لأولئك المهرة في المجال.

في طريقة بديلة، يمكن تقليب مركب حمض البنزويك (VII) في إرجاء ثيونيل كلوريد لمدة حوالي ٢ إلى ٦ ساعات، يليها إضافة N، N– داي ميثيل فورماميد *N,N*-dimethylformamide حفزي في مذيب عضوي مناسب (على سبيل المثال داي كلورو ميثان dichloromethane)، لمدة حوالي ٢٠ دقيقة إلى ١ ساعة. بعد إزالة بقايا ثيونيل كلوريد يتم تبريد الخليط نمطياً (على سبيل المثال في حمام ثلج) ثم إضافة كلوريد ألومينيوم aluminium chloride ومركب الفينوليك (VI) وتقليب الخليط لمدة زمنية مناسبة، نمطياً حوالي ١٨ إلى ٣٦ ساعة، في حين يتم تدفئتها ببطء إلى درجة حرارة الغرفة، ثم التسخين عند الإرجاع لمدة حوالي ٢ إلى ٨ ساعات. تم تنفيذ التفاعل تحت جو خامل.

يمكن تنقية مركب البنزوفينون الوسيط (IV) باستخدام تقنيات قياسية معروفة لأولئك المهرة في المجال. على سبيل المثال، يمكن تجميع مركب البنزوفينون الوسيط (IV) بالترشيح، والغسل (على سبيل المثال بالماء)، ثم إعادة التبلور من نظام مذيب مناسب. تشتمل أمثلة مذيبات إعادة البلورة على ميثانول methanol، إيثانول ethanol، الماء وخلائط منها. على نحو بديل، يمكن تنقية مركب البنزوفينون الوسيط (IV) بواسطة عمود كروماتوجراف column chromatography.

تشتمل الخطوة التالية من التخليق على تفاعل مركب البنزوفينون الوسيط (IV) مع حمض فينيل كربوكسيليك phenylcarboxylic acid وظيفي مناسب (V) لتوفير بنزو بيرانون benzopyranone وظيفي (II) (انظر المخطط ٢). يمكن اختيار الموقع النسبي لمجموعات الاستبدال R_{11} وR_{12} على حلقة الفينيل بالمركب (V) بناءً على نمط الاستبدال المطلوب على حلقة ٣– فينيل 3-phenyl ring من المركب بالصيغة (I) الذي يتم تحضيره. عند الملائمة أو الضرورة، يمكن استخدام مجموعات حامية.



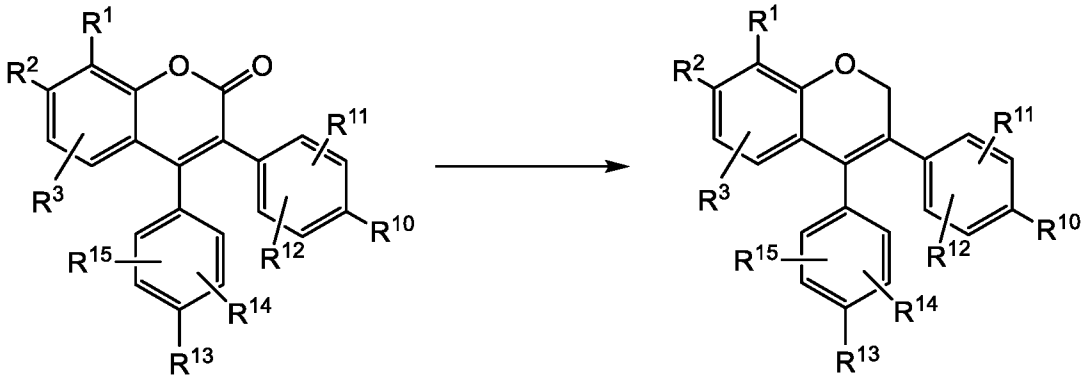
(II) (V) (IV)

المخطط ٢: تحضير بنزو بيرانون وظيفي

نمطياً، في تفاعل التكثيف المصور في المخطط ٢، يتم تفاعل مركب البنزوفينون الوسيط (IV) مع حمض فينيل أسيتي الوظيفي functionalized phenylacetic acid المناسب (V) في وجود قاعدة وأسيتيك أنيهدريد acetic anhydride. نمطياً، تكون القاعدة عبارة عن قاعدة غير أليفة للنواة non-nucleophilic base، مثل N، N– داي أيزو بروبيل إيثيل أمين *N,N*-diisopropylethyl amine (DIEA)، N– ميثيل مورفولين *N*-methylmorpholine أو تراي إيثيل أمين triethylamine. أثناء ذلك التفاعل يمكن تحويل أي مجموعات استبدال هيدروكسي موجودة على حلقات الفينيل phenyl rings إلى الأسيتيك المقابل. يتم تنفيذ التفاعل نمطياً باستخدام التسخين عند درجة حرارة ولمدة زمنية حتى الحكم على اكتمال التفاعل إلى حدٍ كبير (على سبيل المثال بواسطة تحليل تي ال سي TLC أو جي سي GC). سوف يعرف أولئك المهرة في المجال أن الفترات الزمنية المناسبة سوف تعتمد على نطاق التفاعل والكواشف الخاصة المستخدمة. نمطياً، يمكن تدفئة الكواشف عند درجة حرارة حوالي ٤٠–٦٠ درجة مئوية (على سبيل المثال حوالي ٥٠ درجة مئوية) لمدة حوالي ٢٠ إلى ٣٠ دقيقة لضمان أن كل الكواشف تكون في المحلول، ثم التسخين عند درجة حرارة أعلى، مثل حوالي ١٣٠–١٥٠ درجة مئوية (على سبيل المثال حوالي ١٣٥ درجة مئوية)، لمدة حوالي ٦ إلى ٤٨ ساعة (على سبيل المثال حوالي ١٨ ساعة). يمكن فصل النزو بيرانون الوظيفي (II) بواسطة طرق تقليدية، مثل استخلاص المذيب (على سبيل المثال، باستخدام مذيب عضوي مثل إيثيل أسيتات ethyl acetate، كلوروفورم chloroform، أو ما شابه ذلك)، والغسل باستخدام محلول قلوي مائي aqueous alkaline solution (على سبيل المثال كربونات صوديوم sodium carbonate، أو محلول صوديوم هيدروجين كربونات sodium hydrogen carbonate solution)، يلي ذلك تنقية

قياسية باستخدام تقنيات معروفة لأولئك المهرة في المجال، مثل عمود كروماتوجراف، إعادة البلورة من مذيب مناسب (على سبيل المثال إيثانول أو خليط إيثانول/ ماء)، أو معايرة باستخدام مذيب مناسب (على سبيل المثال ميثانول، إيثانول أو خلائط منها).

تشتمل الخطوة التالية من التخليق على تفاعل لاكتون من البنزو بيرانون الوظيفي (II) لتوفير مركب الكرومين الوظيفي (III) (انظر المخطط ٣).



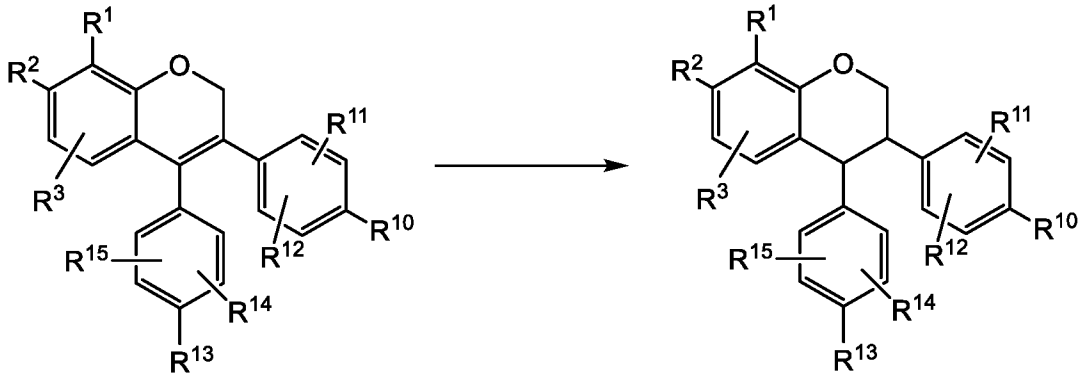
(III) (II)

المخطط ٣. تحضير كرومين **chromene** وظيفي

نمطياً، يتم تنفيذ تفاعل الاختزال reduction reaction عن طريق تسخين بنزو بيرانون benzopyranone (II) باستخدام عامل اختزال reducing agent مناسب قادر على اختزال جزء الكيتون ketone moiety بحلقة البيرانون pyranone ring. بشكل مفضل، يختزل كاشف الاختزال reducing reagent الانتقائي جزء الكيتون بحلقة البيرانون ولكن لا تخفض رابطة ٣، ٤ مزدوجة. يمكن أن يؤدي الاختزال أيضاً إلى نزع حماية أي مجموعات هيدروكسي أسيلية acylated hydroxy موجودة على حلقات الفينيل phenyl rings. سوف تكون عوامل الاختزال reducing agents المناسبة معروفة لأولئك المهرة في المجال وتشتمل على كواشف البوران borane reagents، مثل، على سبيل المثال معقد بوران داي ميثيل كبريتيد، ديكبوران borane dimethylsulfide complex، ٩-BBN ومعقد بوران تترا هيدرو فيوران borane tetrahydrofuran. في بعض الجسيدات يكون عامل الاختزال عبارة عن بوران داي ميثيل كبريتيد. يمكن مساعدة الاختزال بواسطة استخدام مادة مساعدة كيرالية chiral auxiliary. على سبيل المثال، يكون البوران داي ميثيل كبريتيد قابل للتعديل إلى اختزال كيتون ketone غير متماثل باستخدام محفز أوكسا بوروليدين كيرالي chiral oxazaborolidine catalyst (Corey, E.J.; Helal, C. J. *Angew.Chem.*

Int. Ed. 1998, 1986). يمكن تنفيذ التفاعل في مذيب عضوي organic solvent، مثل تترا هيدرو فيوران tetrahydrofuran، تولوين toluene أو كلوروفورم chloroform. يمكن تنفيذ التفاعل تحت جو خامل عند درجة حرارة أقل من درجة حرارة الغرفة، نمطياً عند درجة حرارة من حوالي -١٠ درجة مئوية إلى حوالي ١٠ درجة مئوية، أو عند حوالي -٥ درجة مئوية إلى حوالي ٠ درجة مئوية، أو عند حوالي ٠ درجة مئوية، لمدة حوالي ١٥ دقيقة إلى حوالي ٤ ساعات، نمطياً لمدة حوالي ٣٠ دقيقة إلى حوالي ٢ ساعة. عند الحكم باكتمال تفاعل الاختزال (أو اكتماله إلى حدٍ كبير) يمكن فصل المنتج بواسطة تفاعل حمضي باستخدام طرق قياسية معروفة للشخص الماهر، ثم التنقية باستخدام تقنيات تقليدية مثل عمود كروماتوجراف column chromatography.

باستخدام مركب الكرومين منزوع الحماية العام (III) محل الاهتمام، تشتمل الخطوة النهائية للتخليق على اختزال كايزويد حفزي catalytic cisoid للأوليفين olefin من مركب الكرومين chromene compound (III) للحصول على المركبات بالصيغة (I) (انظر المخطط ٤).



(I) (III)

المخطط ٤. اختزال حفزي لتوفير المركبات بالصيغة (I)

يمكن تنفيذ اختزال الرابطة المزدوجة بواسطة الهدرجة باستخدام كواشف reagents وظروف معروفة جيداً لأولئك المهرة في المجال. تشتمل الكواشف المناسبة على محفزات المعدن غير المتجانسة heterogenous metal catalysts، مثل محفزات بالاديوم palladium وبلاتينيوم platinum في وجود جو هيدروجين hydrogen. تشتمل المحفزات المفضلة حالياً، بدون حصر، على Pd/C، $Pd(OH)_2/C$، Pt/C، نيكل Raney، محفزات أر اتش Rh، بما في ذلك محفزات كيرالية Rh، مثل Rh DIPAMP ومحفزات Wilkinsons. تشتمل أمثلة المذيبات المناسبة على ميثانول methanol وإيثانول ethanol. يمكن تنفيذ التفاعل عند درجة حرارة الغرفة أو يمكن تسخين خليط التفاعل (على

سبيل المثال إلى حوالي ٥٠ إلى ٦٠ درجة مئوية). على نحو بديل، يمكن تنفيذ تفاعل الهدرجة تحت ضغط. سوف يمكن لأولئك المهرة في المجال بسهولة تحديد متى يكتمل التفاعل (أو اكتمال إلى حدٍ كبير) باستخدام تقنيات قياسية (على سبيل المثال TLC، جي سي- إم اس GC-MS). يمكن تنقية المنتج باستخدام تقنيات قياسية (على سبيل المثال كروماتوجراف chromatography).

بعد التنقية، يمكن أن تكون المركبات بالصيغة (I) نقية إلى حدٍ كبير. على سبيل المثال، يمكن فصل المركبات بالصيغة (I) في صورة حيث تكون على الأقل حوالي ٨٠٪، ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٥٪، ٩٨٪، ٩٩٪، ٩٩,٥٪ أو ٩٩,٩٪ نقاء.

يمكن الحصول على المركبات بالصيغة (I) على هيئة خلائط راسيمية racemic mixtures. يمكن فصل المتشاكلات باستخدام تقنيات معروفة لأولئك المهرة في المجال، تتضمن تحلل كيرالي، كروماتوجراف مائع فوق الحرج supercritical fluid chromatography وتخليق انتقائي تشاكلي. يمكن فصل المتشاكلات المستقلة في صورة نقية إلى حدٍ كبير أو في زيادة تشاكلية enantiomeric excess (ee). على سبيل المثال، في تجسيدات مفضلة يمكن فصل متشاكل في زيادة تشاكلية حوالي ٧٠٪، ٧٥٪، ٨٠٪، ٨٥٪، ٩٠٪، ٩٢٪، ٩٥٪، ٩٦٪، ٩٧٪، ٩٨٪، ٩٩٪ أو أكبر من ٩٩٪.

اكتشف المخترعون الحاليون أن المركبات بالصيغة (I) يكون قادر على بذل آثار حيوية قوية فائقة على خلايا سرطان cancer cells متمايزة بالإضافة إلى خلايا سرطان غير متمايزة، حيث يشار لها بشكل مختلف بـ "الخلايا الجذعية للسرطان" أو "خلايا السرطان السلفية cancer progenitor cells". يمكن أن تشتمل الآثار الحيوية على تثبيط تكاثر خلية، حث موت خلية، حث تباين خلوي وعكس سلوك منحرف.

تستخدم المركبات بالصيغة (I) بالتالي في معالجة السرطان. بالتحديد، يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في معالجة السرطان حيث تكون مطلوبة لاستهداف كلاً من خلايا سرطان غير متمايزة ومتمايزة، وحيث يمكن أن يكون التأثير على كلاً من نوعي خلية السرطان مختلفاً أو حتى متقابل. على سبيل المثال، يمكن أن تحث المركبات بالصيغة (I) موت خلية في خلايا سرطان متمايزة وتحث تباين خلوي في خلايا سرطان غير متمايزة. في تجسيدات أخرى يمكن أن تثبّط المركبات بالصيغة (I) تكاثر الخلايا الجذعية للسرطان والخلايا الجذعية المتمايزة للسرطان، مثل خلايا سرطان جسدية somatic cancer cells.

يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) بالترافق مع، أو على نحو بديل في غياب، العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى chemotherapeutic agents.

يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في معالجة السرطان المقاوم لواحد أو أكثر من العوامل العلاجية الكيميائية.

بفضل آثارها الحيوية على خلايا السرطان غير المتمايزة تفيد المركبات بالصيغة (I) بشكل محدد في معالجة السرطان الذي يتكرر في خاضع وفي خفض حدوث، أو خطر، تكرار السرطان في خاضع يعتبر عرضة لخطر تكرار السرطان، على سبيل المثال خاضع يكون في حالة تخفيف السرطان. يمكن أن يكون الخاضع في حالة تخفيف من ورم صلب solid tumour كما هو محدد هنا. يمكن أن تفيد المركبات بالصيغة (I) أيضاً في حث موت الخلايا المبرمج في، أو تثبيط تكاثر، الخلايا الجذعية للسرطان. يمكن أن تفيد المركبات بالصيغة (I) أيضاً في معالجة أمراض ناتجة بواسطة الخلايا الجذعية للسرطان، مثل السرطان. يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان نقيلي metastatic cancer.

علاوة على ذلك، يمكن أن تمتلك المركبات بالصيغة (I) خواص صيدلانية فائقة، مثل مقاومة محسنة للترافق عن طريق ترانسفيرازات جلوكورونيل glucuronyl transferases وترانسفيرازات قابلة للذوبان بالماء water-solubilising transferases أخرى مثل سلفازات sulfases، حيث يمكن أن تكون معبر عنها بشكل زائد على خلايا تكاثرية proliferative cells، مثل خلايا السرطان. يمكن أن يمنح ذلك بشكل مميز خواص صيدلانية فائقة، مثل سمة حركية دوائية محسنة خلال اقتران منخفض وإزالة.

في كل سمات الاختراع يمكن أن يكون السرطان عبارة عن ورم صلب، مثل على سبيل المثال، سرطان الثدي، الرئة السرطان (ان اس سي إل سيNSCLC و إس سي إل سي SCLC)، سرطان البروستاتا prostate cancer، سرطان المبيض، سرطان رحمي، سرطان الغشاء البريتوني peritoneal cancer، سرطان الدماغ (بما في ذلك، على سبيل المثال، أورام دبقية gliomas مثل ورم أرومي دبقي glioblastoma، ورم دبقي أساسي منتشر جسري Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) وورم أرومي نخاعي medulloblastoma)، سرطان الجلد skin cancer، سرطان القولون colon cancer، سرطان المثانة bladder cancer، سرطان قولوني مستقيمي colorectal cancer، سرطان معدي gastric cancer، سرطان الكبد liver cancer، سرطان البنكرياس

pancreatic cancer، سرطان الرأس والعنق head and neck cancer، ورم ميلانومي melanoma، الاستسقاء الخبيث، ورم الظهارة المتوسطة mesothelioma أو ورم أرومي عصبي neuroblastoma. يمكن أن يكون سرطان الدماغ لدى البالغين أو الأطفال. يمكن أن يكون الورم الدبقي مقاوم للتيموزولوميد temozolomide (TMZ) أو حساس للتيموزولوميد.

في التجسيدات المحددة يكون السرطان عبارة عن سرطان المبيض، ورم أرومي عصبي neuroblastoma، سرطان البروستاتا أو سرطان الدماغ (بما في ذلك، على سبيل المثال، أورام دبقية مثل ورم أرومي دبقي، ورم دبقي أساسي منتشر جسري وورم أرومي نخاعي). في تجسيدات أخرى يكون السرطان عبارة عن سرطان المبيض، سرطان البروستاتا أو سرطان الدماغ (بما في ذلك، على سبيل المثال، أورام دبقية مثل ورم أرومي دبقي، ورم دبقي أساسي منتشر جسري وورم أرومي نخاعي). في تجسيدات إضافية يكون السرطان عبارة عن سرطان المبيض، ورم دبقي، سرطان قولوني مستقيمي، سرطان البروستاتا، سرطان الثدي، سرطان الرئة، سرطان الكبد، ورم ميلانومي أو الاستسقاء الخبيث. في تجسيدات أخرى يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان البنكرياس، سرطان قولوني مستقيمي، ورم ميلانومي، سرطان البروستاتا، سرطان الدماغ (بما في ذلك لدى الأطفال والبالغين)، سرطان المبيض، سرطان الثدي، سرطان الرئة، سرطان الكبد، سرطان رحمي، ورم أرومي عصبي، ورم الظهارة المتوسطة، الاستسقاء الخبيث أو سرطان الغشاء البريتوني.

يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في حث موت الخلايا المبرمج في، أو تثبيط تكاثر خلايا جذعية لسرطان المبيض. وفقاً لذلك، في أحد التجسيدات يقدم الاختراع طريقة لحث موت الخلايا المبرمج في، أو تثبيط تكاثر خلايا جذعية لسرطان المبيض، تشتمل الطريقة على ملامسة الخلايا الجذعية لسرطان المبيض مع كمية فعّالة من مركب بالصيغة (I). يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤ و٣٢-٤١، أو على نحو بديل يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤ و٣٢-٤٠، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ١ إلى ١٤، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩، ١٣ و٣٦، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩ و١٣. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٢. يمكن استخدام

المركبات بالصيغة (I) في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل enantiomer (+). يمكن أن تكوم الخلايا الجذعية لسرطان المبيض مقاومة لسيسبلاتين cisplatin و/ أو باكليتاكسيل paclitaxel. يمكن إعطاء المركب بالصيغة (I) داخل الغشاء البريتوني.

يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في معالجة سرطان المبيض في خاضع. وفقاً لذلك، في أحد التجسيدات يقدم الاختراع طريقة لمعالجة سرطان المبيض في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان يكرر الظهور. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤ و٣٢-٤١، أو على نحو بديل يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤ و٣٢-٤٠، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ١ إلى ١٤، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩، ١٣ و٣٦، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩ و١٣. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٢. يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+). يمكن أن يكون سرطان المبيض مقاوم لسيسبلاتين و/ أو باكليتاكسيل. يمكن إعطاء المركب بالصيغة (I) داخل الغشاء البريتوني.

يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في خفض حدوث، أو خطر، تكرار السرطان في خاضع يعتبر عرضة لخطر تكرار السرطان. وفقاً لذلك، في أحد التجسيدات يقدم الاختراع طريقة لخفض حدوث، أو خطر، تكرار السرطان في خاضع يعتبر عرضة لخطر تكرار السرطان، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة من مركب بالصيغة (I). الخاضع الذي يعتبر في خطر تكرار يمكن أن يكون السرطان خاضع لتخفيف من سرطان المبيض أو خاضع لتخفيف من سرطان الدماغ، مثل ورم دبقي. يمكن أن تشتمل الطريقة على خفض حدوث، أو خطر، تكرار السرطان المبيض أو تكرار سرطان المخ في الخاضع. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩

و١٣. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٢ أو المركب ٩. يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+).

يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في معالجة مرض في خاضع ناتج بواسطة خلايا جذعية لسرطان المبيض. وفقاً لذلك، في أحد التجسيدات يقدم الاختراع طريقة لعلاج مرض في خاضع ناتج بواسطة خلايا جذعية لسرطان المبيض، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). يمكن أن يكون المرض عبارة عن السرطان. يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان المبيض أو بعض السرطانات الأخرى، على سبيل المثال سرطان نقيلي. يمكن أن يكون السرطان مقاوم لسيسبلاتين و/ أو باكليتاكسيل. يمكن إعطاء المركب بالصيغة (I) داخل الغشاء البريتوني. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩ و١٣. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٢. يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+).

يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في حث موت الخلايا المبرمج في، أو تثبيط تكاثر خلايا جذعية لسرطان الدماغ، مثل خلايا جذعية لورم دبقي glioma stem cells. وفقاً لذلك، في أحد التجسيدات يقدم الاختراع طريقة لتثبيط تكاثر خلايا جذعية لسرطان الدماغ، مثل خلايا جذعية لورم دبقي، تشتمل الطريقة على ملامسة الخلايا الجذعية لسرطان الدماغ مع كمية فعّالة من مركب بالصيغة (I). يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤ و٣٢-٤١، أو على نحو بديل يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤ و٣٢-٤٠، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ١ إلى ١٤، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩ و٣٦، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦ و٩، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩ و١٣، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢ و٩. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٩. يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في غياب

العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+).

يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في معالجة مرض في خاضع ناتج بواسطة خلايا جذعية لسرطان الدماغ، مثل خلايا جذعية لورم دبقي. وفقاً لذلك، في أحد التجسيدات يقدم الاختراع طريقة لعلاج مرض في خاضع ناتج بواسطة خلايا جذعية لسرطان الدماغ، مثل خلايا جذعية لورم دبقي، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). يمكن أن يكون المرض عبارة عن السرطان. يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان الدماغ أو بعض السرطانات الأخرى، على سبيل المثال سرطان نقيلي. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤ و٣٢-٤١، أو على نحو بديل يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤ و٣٢-٤٠، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ١ إلى ١٤، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩ و٣٦، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩ و١٣، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢ و٩. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٩. يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+).

في تجسيد آخر يقدم الاختراع طريقة لعلاج السرطان في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان قولوني مستقيمي، سرطان الدماغ (مثل على سبيل المثال، ورم دبقي، ورم دبقي أساسي منتشر جسري أو ورم أرومي نخاعي)، سرطان المبيض، سرطان البنكرياس، سرطان البروستاتا، سرطان الثدي، سرطان الرئة، سرطان الكبد، ورم ميلانومي، ورم أرومي عصبي أو الاستسقاء الخبيث. يمكن أن يكون سرطان الدماغ لدى البالغين أو الأطفال. يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان المبيض، سرطان البروستاتا، سرطان الدماغ أو ورم أرومي عصبي. يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان المبيض، سرطان البروستاتا أو سرطان الدماغ. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ أو

٣٢-٤١، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ١ إلى ١٤، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ أو ٣٢-٤٠، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ١ إلى ١٤، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ أو ٣٢-٣٦، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ١ إلى ١٤، ١٦، ١٨-٢٢، ٢٤ أو ٣٢-٣٥، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩، ١٣ و٣٦، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩ و١٣. يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+).

في تجسيد آخر يقدم الاختراع طريقة لعلاج سرطان الدماغ في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). يمكن أن يكون سرطان الدماغ عبارة عن ورم دبقي، على سبيل المثال ورم أرومي دبقي، ورم دبقي أساسي منتشر جسري أو ورم أرومي نخاعي. يمكن أن يكون سرطان الدماغ لدى البالغين أو الأطفال. يمكن أن يكون السرطان عبارة عن سرطان يكرر الظهور. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤ و٣٢-٤١، أو على نحو بديل يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ١ إلى ١٤ و٣٢-٤٠، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ١ إلى ١٤، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩ و٣٦، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩ و١٣، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦ و٩، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩ و١٣، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢ و٩. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٩. يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن يكون الورم الدبقي مقاوم للتيموزولوميد أو عرضة للتيموزولوميد. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+).

تجسيد آخر أيضاً يقدم الاختراع طريقة لعلاج سرطان البروستاتا في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩، ١٩-٢٢، ٢٤ و٣٢ إلى ٤١، أو

على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩، ١٩-٢٢، ٢٤ و٣٢ إلى ٤٠. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ٣٣ إلى ٤١ أو من المركبات ٣٣ إلى ٤٠. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٣٣ أو ٣٦. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٣٦. يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+). يمكن إعطاء المركب بالصيغة (I) عبر المستقيم.

تجسيد آخر أيضاً يقدم الاختراع طريقة لعلاج ورم أرومي عصبي في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩، ١٩-٢٢، ٢٤ و٣٢ إلى ٤١، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩، ١٩-٢٢، ٢٤ و٣٢ إلى ٤٠. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٩ أو المركب ٣٦. يمكن أن يكون الورم الأرومي العصبي عبارة عن ورم أرومي عصبي لدى الأطفال. يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+).

تجسيد آخر أيضاً يقدم الاختراع طريقة لعلاج ورم ميلانومي في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩، ١٩-٢٢، ٢٤ و٣٢ إلى ٤١، أو على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩، ١٩-٢٢، ٢٤ و٣٢ إلى ٤٠. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٩. يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+).

في تجسيد آخر أيضاً يقدم الاختراع طريقة لعلاج الاستسقاء الخبيث في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من مركب بالصيغة (I). يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن أي توليفة من واحد أو أكثر من المركبات ١ إلى ٤١. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩، ١٩-٢٢، ٢٤ و٣٢ إلى ٤١، أو

على نحو بديل يمكن أن يكون منتقى من المركبات ٢، ٦، ٩، ١٩-٢٢، ٢٤ و٣٢ إلى ٤٠. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٢ أو المركب ٩. يمكن أن يكون المركب بالصيغة (I) عبارة عن المركب ٢. يمكن استخدام المركبات بالصيغة (I) في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+).

في تجسيد آخر يقدم الاختراع طريقة لعلاج سرطان المبيض سرطان الغشاء البريتوني، الاستسقاء الخبيث، سرطان رحمي، سرطان البنكرياس، سرطان المعدة، سرطان قولوني مستقيمي، سرطان الكبد، سرطان الثدي، الرئة السرطان أو سرطان البروستاتا، في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من المركب ٢. يمكن استخدام المركب في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن يكون المركب في صورة المتشاكل (+).

في تجسيد آخر يقدم الاختراع طريقة لعلاج سرطان الدماغ، ورم أرومي عصبي، ورم ميلانومي، سرطان المبيض، سرطان البنكرياس، سرطان الرئة، سرطان الكبد، القولون والمستقيم السرطان أو سرطان البروستاتا، في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من المركب ٩. يمكن أن يكون سرطان الدماغ عبارة عن ورم دبقي، على سبيل المثال، ورم دبقي أساسي منتشر جسري. يمكن استخدام المركب في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن يكون المركب في صورة المتشاكل (+).

في تجسيد آخر يقدم الاختراع طريقة لعلاج سرطان البروستاتا، سرطان الدماغ، سرطان الرئة، سرطان الكبد، سرطان الثدي، ورم ميلانومي، سرطان البنكرياس، سرطان المبيض أو سرطان قولوني مستقيمي، في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من المركب ٣٦. يمكن أن يكون سرطان الدماغ عبارة عن ورم دبقي، على سبيل المثال، ورم دبقي أساسي منتشر جسري. يمكن استخدام المركب في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن يكون المركب في صورة المتشاكل (+).

في تجسيد آخر يقدم الاختراع طريقة لعلاج سرطان الكبد في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من المركب ٢٠ أو المركب ٣٣. يمكن استخدام المركبات في غياب العوامل العلاجية الكيميائية الأخرى. يمكن أن تكون المركبات في صورة المتشاكل (+).

سيدرك الشخص الماهر في المجال أن المركبات والتركيبات الصيدلانية الخاصة بالاختراع الحالي يمكن أن يتم إعطاؤها من خلال أي طريقة تنقل مقدار فعال من المركبات إلى النسيج أو الموقع

المراد علاجه. بشكل عام، يمكن أن يتم إعطاء المركبات والتركيبات بواسطة الطريق غير المعوي (على سبيل المثال عبر الوريد، داخل النخاع، تحت الجلد أو في العضل)، فموياً أو عن طريق موضعي. يمكن أن يكون الإعطاء جهازياً، مناطقياً أو موضعياً. في أحد التجسيدات يمكن أن يتم يكون الإعطاء عبر المستقيم.

سيعتمد أسلوب الإعطاء المحدد المراد استخدامه في أي حالة محددة على عدد من العوامل، المتضمنة طبيعة السرطان المراد علاجه، حدة السرطان ومداه، الجرعة المطلوبة من المركب المحدد المراد إعطاؤه والآثار الجانبية المحتملة للمركب.

بشكل عام، يمكن أن يتم تحضير التركيبات المناسبة وفقاً للطرق المعروفة لذوي الخبرة العادية في المجال ويمكن أن تتضمن مواد حاملة carriers، مخففة diluents و/أو سواغات excipients مقبولة صيدلانياً. ينبغي أن تكون المواد الحاملة، المخففة والسواغات "مقبولة" من حيث كونها متوافقة مع المكونات الأخرى من التركيبة، وليست خطرة على متلقيها.

يتم نزع المعادن من أمثلة من المواد الحاملة أو المخففة المقبولة صيدلانياً أو الماء المقطر distilled water؛ محلول ملحي saline solution؛ زيوت أساسها نباتي مثل زيت الفول السوداني peanut oil، زيت العصفر safflower oil، زيت الزيتون olive oil، زيت بذرة القطن cottonseed oil، زيت الذرة maize oil أو زيت جوز الهند coconut oil؛ زيوت السيليكون silicone oils، المتضمنة مركبات البولي سيلوكسان polysiloxanes، مثل ميثيل بولي سيلوكسان methyl polysiloxane، فينيل بولي سيلوكسان phenyl polysiloxane وميثيل فينيل بولي سيلوكسان methylphenyl polysiloxane؛ مركبات سيليكون متطايرة volatile silicones؛ زيوت معدنية mineral oils مثل البارافين السائل liquid paraffin، البارافين الطري soft paraffin أو السكولان squalane؛ مشتقات السليلوز cellulose derivatives مثل سيليلوز الميثيل methyl cellulose، سيليلوز الإيثيل ethyl cellulose، كربوكسي ميثيل سيليلوز carboxymethylcellulose، صوديوم كربوكسي ميثيل سيليلوز sodium carboxymethylcellulose أو هيدوركسي بروبيل ميثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose؛ كريمافور Cremaphor؛ مركبات سيلكوديكسترين cyclodextrins؛ ألكانولات منخفضة lower alkanols، على سبيل المثال إيثانول أو i–بروبانول *i*-propanol؛ مركبات أرالكانول aralkanols منخفضة؛ مركبات جليكول بولي ألكيلين polyalkylene glycols منخفضة أو مركبات جليكول ألكيلين alkylene glycols منخفضة، على سبيل المثال

بولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol، بولي بروبلين جليكول polypropylene glycol، إيثيلين جليكول ethylene glycol، بروبلين جليكول propylene glycol، ١، ٣- بيوتيلين جليكول 1,3-butylene glycol أو جليسين glycerin؛ إسترات حمض دهني fatty acid esters مثل أيزوبروبيل بالميتات isopropyl palmitate، أيزوبوبيل ميرتستات isopropyl myristate أو أوليات إيثيل ethyl oleate؛ بولي فينيل بيرويدون polyvinylpyrridone؛ آجار agar؛ كاراجنين carrageenan؛ صمغ الكثيراء gum tragacanth أو صمغ الأكاسيا gum acacia وهلام البترول petroleum jelly. عادةً، ستشكل المادة الحاملة carrier أو المواد الحاملة ما يتراوح من ١٠٪ إلى ٩٩,٩٪ بالوزن من التركيبات.

يمكن أن تكون التركيبات الصيدلانية في صورة مناسبة للإعطاء عن طريق الحقن، في صورة صيغة مناسبة للاهتضام الفموي (مثل الكبسولات capsules، الأقراص tablets، كبسولة قرصية caplets، إكسير elixirs، على سبيل المثال)، في صورة مرهم، كريم أو غسول مناسب للإعطاء الموضعي، في صورة مناسبة للتوصيل كقطرة عين eye drop، في صورة أيروسيلية aerosol مناسبة للإعطاء بواسطة الاستنشاق، مثل الاستنشاق داخل الأنف intranasal inhalation أو الاستنشاق الفموي oral inhalation، في صورة مناسبة للإعطاء غير المعوي parenteral administration، أي، الحقن تحت الجلد subcutaneous، في العضل intramuscular أو في الوريد intravenous.

للإعطاء في صورة محلول أو معلق قابل للحقن، يمكن أن تتضمن المواد المخففة أو الحاملة المقبولة للإعطاء بالحقن غير السامة مركبات كريمافور سيكلوديكسترين cyclodextrins (على سبيل المثال Captisol®)، محلول رينجرز Ringer's solution، محلول متساوي التوتر isotonic saline، محلول ملحي منظم بالفوسفات phosphate buffered saline، إيثانول و١، ٢ بروبلين جليكول 1,2 propylene glycol. للمساعدة في الحقن والتوصيل، يمكن كذلك أن تتم إضافة المركبات إلى الجسيمات الدهنية liposomes بي إي جي PEG وغير المعالجة بـ PEG أو الجسيمات المذيلة ذات علامات الاستهداف المحددة المرتبطة بشقوق PEG، مثل ببتيد peptide أر جي دي RGD أو جلوتاثيون glutathione، للمساعدة في المرور عبر حاجز المخ الدموي blood brain barrier.

تتضمن بعض الأمثلة من المواد الحاملة، المخففة، السواغات، والمواد المساعدة المناسبة للاستخدام الفموي مركبات سيكلوديكسترين، كريمافور، زيت الفول السوداني، البارافين السائل liquid paraffin، صوديوم كربوكسي ميثيل سيليلوز sodium carboxymethylcellulose، صوديوم ألجينات sodium alginate، صمغ الأكاسيا gum acacia، صمغ الكثيراء، الديكستروز dextrose، السكروز sucrose، السوربيتول sorbitol، المانيتول mannitol، الجيلاتين gelatine واللستين lecithin. بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تحتوي هذه الصيغ الفموية على عوامل إضافة نكهة وألوان مناسبة. عند استخدامها في صورة كبسولة يمكن أن يتم تغليف الكبسولات بمركبات مثل مونو ستيارات جليسيريل glyceryl monostearate أو داي ستيارات جليسريل glyceryl distearate يؤخر التفكك.

تتضمن عادةً المواد المساعدة، المواد الملطفة emollients، المستحلبات emulsifiers، عوامل إكساب القوام thickening agents، المواد الحافظة preservatives، مبيدات البكتريا bactericides والعوامل المنظمة buffering agents.

يمكن أن تحتوي الصور الصلبة للإعطاء الفموي مواد رابطة مقبولة في الممارسة الصيدلانية البشرية والبيطرية، عوامل التحلية sweeteners، عوامل التفتيت disintegrating agents، المواد المخففة، مواد إكساب النكهة، عوامل التغليف coating agents، المواد الحافظة، المواد المزلقة lubricants و/أو عوامل تأخير الزمن time delay agents. تتضمن المواد الرابطة binders المناسبة صمغ الأكاسيا، الجيلاتين gelatine، نشا الذرة corn starch، صمغ الكثيراء، ألجينات الصوديوم sodium alginate، كربوكسي ميثيل سيليلوز carboxymethylcellulose أو بولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol. تتضمن عوامل التحلية المناسبة السكروز sucrose، اللاكتوز lactose، الجلوكوز glucose، السبارتام aspartame أو السكارين saccharin. تتضمن عوامل التفتيت المناسبة نشا الذرة، ميثيل سيليلوز، بولي فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone، صمغ الغوار، صمغ الزانثان xanthan gum، البنتونايت bentonite، حمض ألجيني alginic acid أو آجار agar. تتضمن المواد المخففة المناسبة اللاكتوز، السوربيتول sorbitol، المانيتول mannitol، الديكستروز dextrose، الكاولين kaolin، السيليلوز cellulose، كربونات الكالسيوم calcium carbonate، سيليكات الكالسيوم calcium silicate أو فوسفات داي كالسيوم dicalcium phosphate. تتضمن عوامل إكساب النكهة المناسبة زيت النعناع البستاني، زيت شاي كندا،

الكرز، عامل إكساب نكهة برتقال أو توت عليق. تتضمن عوامل التغليف المناسبة البوليمرات polymers أو البوليمرات المشتركة copolymers من الحمض الأكريليكي acrylic acid و/أو حمض الميث أكريليك methacrylic acid و/أو إسترات esters منها، شموع، كحولات دهنية fatty alcohols، الزين، الشيلاك shellac أو الجلوتين gluten. تتضمن المواد الحافظة المناسبة بنزوات الصوديوم sodium benzoate، فيتامين E، ألفا-توكوفيرول alpha-tocopherol، حمض أسكوربيك ascorbic acid ميثيل بارابين methyl paraben، بروبيل بارابين propyl paraben أو صوديوم بايكبريتيت sodium bisulphite. تتضمن المزلقات lubricants المناسبة ستيارات الماغنسيوم magnesium stearate، حمض ستياريك stearic acid، أوليات الصوديوم sodium oleate، كلوريد الصوديوم sodium chloride أو التلك talc. تتضمن عوامل تأخير الزمن المناسبة مونو ستيارات جليسيريل glyceryl monostearate أو داي ستيارات جليسريل glyceryl distearate.

يمكن أن تحتوي الصور السائلة للإعطاء الفموي، بالإضافة إلى العوامل أعلاه، مادة حاملة سائلة liquid carrier. تتضمن المواد الحاملة المناسبة الماء، الزيوت مثل زيت الزيتون، زيت الفول السوداني، زيت السمسم، زيت عباد الشمس، زيت العصفر، زيت جوز الهند، البارافين السائل، إيثلين جليكول ethylene glycol، بروبلين جليكول propylene glycol، بولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol، إيثانول، أيزوبروبانول isopropanol، جليسرول glycerol، كحولات دهنية، تراي جليسريدات triglycerides أو خلائط منها.

يمكن كذلك أن تشتمل المعلقات Suspensions للإعطاء الفموي عوامل مشتتة dispersing agents، و/أو عوامل تعليق suspending agents. تتضمن عوامل التعليق المناسبة صوديوم كربوكسي ميثيل سيليلوز، ميثيل سيليلوز methylcellulose، هيدوركسي بروبيل ميثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose، بولي فينيل بيروليدون، ألجينات الصوديوم sodium alginate أو كحول أسيتيل acetyl alcohol. تتضمن عوامل التشتيت المناسبة اللستين lecithin، إسترات بولي أوكسي إيثيلين polyoxyethylene esters للأحماض الدهنية fatty acids مثل حمض ستياريك stearic acid، بولي أوكسي إيثيلين سوربيتول مونو polyoxyethylene sorbitol mono أو داي أوليات di-oleate -ستيارات stearate-لوريات laurate، بولي أوكسي إيثيلين سوربيتان مونو أو داي أوليات، ستيارات أو -لوريات وما شابه.

يمكن كذلك أن تشتمل المستحلبات الخاصة بالإعطاء الفموي على واحد أو أكثر من عوامل الاستحلاب. تتضمن عوامل الاستحلاب المناسبة عوامل تشتت كما وردت أعلاه أو أصماغ طبيعية مثل صمغ الجوار، صمغ الأكاسيا أو صمغ الكثيراء.

تعد طرق تحضير التركيبات التي يمكن أن يتم إعطاؤها عن طريق الحقن واضحة لذوي الخبرة في المجال، ويتم وصفها بشكل أكثر تفصيلاً في، على سبيل المثال، Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa.، الذي تم تضمينه في هذا الطلب كمرجع.

يمكن أن تشتمل الصيغ الموضعية على مكون فعال مع واحدة أو أكثر من المواد الحاملة المقبولة، واختيارياً أي من المكونات العلاجية الأخرى. تتضمن الصيغ المناسبة للإعطاء الموضعي مستحضرات سائلة أو شبه سائلة مناسبة للتغلغل في الجلد حتى موقع المعالجة المطلوبة، مثل المراهم liniments، الغسول lotions، الكريمات creams، الدهانات ointments أو المعاجين pastes، والقطرات المناسبة للإعطاء بالعين، الأذن أو الأنف.

يمكن أن تشتمل القطرات وفقاً للاختراع الحالي على محاليل أو معلقات مائية أو زيتية معقمة. يمكن أن يتم تحضيرها بواسطة إذابة المكون الفعال في محلول مائي من مبيد البكتريا bactericidal و/أو العامل المضاد للفطريات fungicidal agent و/أو أي مادة حافظة preservative مناسبة أخرى، واختيارياً تتضمن عامل نشط السطح surface active agent. يمكن من ثم أن تتم تصفية المحلول الناتج بواسطة الترشيح، نقله إلى حاوية مناسبة وتعقيمه. يمكن أن يتم تحقيق التعقيم بواسطة جهاز تعقيم بالبخار المضغوط أو الحفاظ على درجة الحرارة ٩٠ درجة مئوية إلى ١٠٠ درجة مئوية لمدة نصف ساعة، أو بواسطة الترشيح، متبوع بنقل الحاوية بواسطة تقنية تعقيمية. تتمثل أمثلة العوامل المبيدة للبكتيريا والمبيدة للفطريات المناسبة للتضمين في القطرات في نترات فينيل زئبقي phenylmercuric nitrate أو أسيتات acetate (٠,٠٠٢٪)، كلوريد بنزالكونيوم benzalkonium chloride (٠,٠١٪) وأسيتات كلورهكسيدين chlorhexidine acetate (٠,٠١٪). تتضمن المذيبات المناسبة لتحضير محلول زيتي الجليسرول glycerol، الكحول المخفف diluted alcohol وبروبلين جليكول propylene glycol.

تتضمن أنواع الغسول وفقاً للاختراع الحالي تلك المناسبة للاستخدام على الجلد أو العين. يمكن أن يشتمل غسول عين eye lotion على محلول مائي معقم sterile aqueous solution يحتوي اختيارياً

على مبيد بكتريا bactericide ويمكن أن يتم تحضيره بواسطة الطرق المماثلة لتلك الموصوفة أعلاه فيما يتعلق بتحضير القطرات. يمكن كذلك أن تتضمن أنواع الغسول أو المراهم للاستخدام على الجلد عامل للتعجيل بالتجفيف وتبريد الجلد، مثل الكحول أو الأسيتون acetone، و/أو مرطب moisiteriser مثل الجليسرول، أو زيت مثل زيت الزيتون.

تتمثل الكريمات، المراهم أو المعاجين وفق الاختراع الحالي في صيغ شبه صلبة من المكون الفعال للاستخدام الخارجي. يمكن أن يتم تصنيعها بواسطة خلط المكون الفعال في صورة مقسمة بشكل دقيق أو مسحوقية، بمفردها أو في محلول أو معلق في سائل مائي أو غير مائي، مع قاعدة دهنية أو غير دهنية. يمكن أن تشتمل القاعدة على الهيدروكربونات مثل البارافين الصلبة، الطرية أو السائلة، الجليسرول، شمع النحل، صابون معدني؛ مذاب الصمغ في الماء؛ زيت من أصل طبيعي مثل اللوز، الذرة، الأراكيس، زيت الخروع أو زيت الزيتون، دهن الصوف أو مشتقاته، أو حمض دهني مثل حمض الأوليك أو الستياريك stearic or oleic acid مع الكحول، مثل جليكول بروبلين propylene glycol أو مركبات ماكروجول macrogols.

يمكن أن تتضمن التركيبة أي مادة خافضة للتوتر السطحي surfactant مناسبة مثل مادة خافضة للتوتر السطحي أنيونية anionic، كاتيونية cationic أو غير أيونية non-ionic، مثل إسترات السوربيتات sorbitan esters أو مشتقات البولي أوكسي إيثلين polyoxyethylene منها. يمكن كذلك أن يتم تضمين عوامل تعليق مثل الأصماغ الطبيعية، مشتقات السيليلوز cellulose derivatives أو المواد غير العضوية inoraganic materials مثل سيليكاسيوسيليكاس silicaceous silicas، ومكونات أخرى مثل ألانولين lanolin.

في بعض التجسيدات يتم إعطاء التركيبات في صورة تحاميل suppositories مناسبة للإعطاء عبر المستقيم لمركبات الصيغة (I). يتم تحضير هذه التركيبات بواسطة مزج المركب الذي له الصيغة (I) مع سواغ غير مهيج non-irritating excipient مناسب يكون صلباً في درجات الحرارة العادية ولكنه يصبح سائلاً في درجة حرارة المستقيم وسيذوب بالتالي في المستقيم لإطلاق المركب الذي له الصيغة (I). تتضمن هذه المواد زبدة الكاكاو cocoa butter، الجيلاتين المعالج بالجليسرين glycerinated gelatin، الزيوت النباتية المهدرجة hydrogenated vegetable oils، خلائط من مركبات بولي إيثلين جليكول polyethylene glycols ذات أوزان جزيئية مختلفة وإسترات حمض دهني fatty acid esters من البولي إيثلين جليكول polyethylene glycol.

يمكن كذلك أن يتم إعطاء التركيبة أو توصيلها إلى الخلايا المستهدفة في صورة جسيمات دهنية. يتم بشكل عام اشتقاق الأجسام الدهنية من الشحوم الفوسفورية phospholipids أو المواد الدهنية الأخرى والتي يتم تكوينها بواسطة بلورات سائلة مميهة أحادية أو متعددة الرقائق والتي يتم تشتيتها في وسط مائي. تعد الأمثلة المحددة من الأجسام الدهنية المستخدمة في إعطاء التركيبة أو توصيلها إلى الخلايا المستهدفة عبارة عن كوليسترول تخليقي synthetic cholesterol (Sigma)، الشحم الفوسفوري phospholipid ١، ٢-داي ستياروبل- sn-جليسرو-٣-فوسفوكولين 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)؛ (Avanti Polar Lipids)، الشحم من PEG ٣- N-[(ميثوكسي بولي(إيثيلين جليكول) ٢٠٠٠) كربونيل]-١، ٢-دايميريستيل أوكسي-بروبيل أمين 3-N-[(-methoxy poly(ethylene glycol)2000)carbamoyl]-1,2-dimyrestyloxy-propylamine (PEG-cDMA)، والشحم الكاتيوني cationic lipid ١، ٢-داي- o-أوكتا ديسينيل-٣-(N، N-داي ميثيل) أمينو بروبان 1,2-di-o-octadecenyl-3-(N,N-dimethyl)aminopropane (DODMA) أو ١، ٢-دايلينوليل أوكسي-٣-(N، N-داي ميثيل) أمينو بروبان 1,2-dilinoleyloxy-3-(N,N-dimethyl)aminopropane (DLinDMA) في النسب المولارية ٥٥: ٢٠: ١٠: ١٥ أو ٤٨: ٢٠: ٢: ٣٠، على التوالي، PEG ٣- N-[(ميثوكسي بولي(إيثيلين جليكول) ٢٠٠٠) كربونيل]-١، ٢-دايميريستيل أوكسي-بروبيل أمين، ١، ٢-داي- o-أوكتا ديسينيل-٣-(N، N-داي ميثيل) أمينو بروبان و١، ٢-دايلينوليل أوكسي-٣-(N، N-داي ميثيل) أمينو بروبان. يمكن أن يكون الجسيم الدهني liposome متكوناً من ١، ٢-داي ستياروبل- sn-جليسرو-٣- فوسفو إيثانول أمين- N-[(ميثوكسي (بولي إيثيلين جليكول)- ٢٠٠٠] 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy(polyethylene glycol)-2000] (DSPE PEG2000) وفوسفاتيديل كولين phosphatidylycholine مشتق من الصويا والمهدرج بين ٥٠-١٠٠٪، على سبيل المثال الصويا PC-75 أو الصويا PC-100. يمكن أن يتم استخدام مركبات PEG ذات أوزان جزيئية متباينة وربطها تساهمياً بعوامل مستهدفة محددة مختلفة مثل جلوتاثيون، ببتيدات RGD peptides أو عوامل مستهدفة لجسيم دهني متعرف عليها أخرى. يمكن أن يتم استخدام أي شحم غير سام، ومقبول فسيولوجياً وقابل للتأيض قادر على تكوين جسيمات دهنية. يمكن أن تحتوي التركيبات في الجسيم الدهني على مثبتات، مواد حافظة، سواغات وما شابه. يتمثل التفضيل في الشحوم الفوسفورية phospholipids ومركبات فوسفاتيديل كولين

phosphatidyl cholines (مركبات اللستين lecithins)، كل من الطبيعية والتخليقية. تعد طرق تكوين الجسيمات الدهنية معروفة في المجال، وفيما يتعلق بذلك، تتم الإشارة بشكل خاص إلى: Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.، والذي تم تضمينه في هذا الطلب كمرجع.

يمكن كذلك أن يتم إعطاء التركيبات في صورة جسيمات بحجم الميكرو أو جسيمات بحجم النانو. تم بشكل مكثف استخدام الجسيمات التي بحجم الميكرو القابلة للتحلل Biodegradable microparticles المتكونة من بولي لاكتيد polyactide (PLA)، بولي لاكتيد-مشترك-جليكوليد polylactide-co-glycolide (PLGA)، وإبسيلون-كاربولاكتون epsilon-caprolactone (ε-كاربولاكتون) في صورة مواد حاملة للعقاقير لزيادة نصف عمر البلازما plasma وبالتالي فعالية امتداد التأثير (R. Kumar, M., 2000, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 3(2) 234-258). تمت صياغة جسيمات بحجم الميكرو للتوصيل لمدى من المرشحات من العقاقير المتضمنة اللقاحات vaccines، المضادات الحيوية antibiotics، و دنا DNA. علاوة على ذلك، تم تطوير هذه الصيغ لطرق التوصيل المختلفة المتضمنة الحقن تحت الجلد غير المعوي، الحقن داخل الوريد والاستنشاق.

يمكن أن تتضمن التركيبات كتلة للإطلاق المتحكم به والمتكونة من أيزوبيوترات أسيتات سكروز sucrose acetate isobutyrate (SAIB) ومذيب عضوي أو خليط من مذيبات عضوية organic solvents. يمكن أن تتم إضافة مواد الإضافة من البوليمر إلى المادة الناقلة في صورة مادة معدلة للإطلاق من أجل الزيادة الإضافية للزوجة وإبطاء معدل الإطلاق. تعد أيزوبيوترات أسيتات سكروز معروفة على أنها مادة إضافة للطعام. تعد غير آلفة للماء بشكل كبير، مشتق سكروز sucrose كامل المعالجة بالإستر، عند معدل أسمي من ستة أيزوبيوترات إلى اثنتين من مجموعات الأسيتات. وكإستر مخلوط، لا يتبلر أيزوبيوترات أسيتات سكروز لكنه يوجد في صورة سائل لزج صافٍ. يقلل خلط أيزوبيوترات أسيتات سكروز مع مذيب عضوي مقبول صيدلانياً، مثل الإيثانول أو كحول البنزيل من لزوجة الخليط بشكل كافٍ للسماح بالحقن. يمكن أن تتم إضافة مكون صيدلاني فعال إلى مادة ناقلة لتوصيل أيزوبيوترات أسيتات سكروز لتكوين محلول أيزوبيوترات أسيتات سكروز أو صيغ معلق. عندما يتم حقن الصيغة تحت الجلد، يختلف المذيب عن الكتلة بما

يسمح لخلائط من أيزوبيوترات أسيتات سكروز-العقار أو أيزوبيوترات أسيتات سكروز-العقار-بوليمر polymer بالترسب كما في حالة صيغة مدخرة متكونة في موضعها.

لأغراض الاختراع الحالي يمكن أن يتم إعطاء المركبات والتركيبات للخاضعين إما علاجياً أو وقائياً. في التطبيق العلاجي يتم إعطاء التركيبات للمريض الذي يعاني بالفعل من السرطان بمقدار كافٍ لعلاج أو على الأقل الإيقاف الجزئي للسرطان ومضاعفاته. ينبغي أن توفر التركيبة كمية من المركب أو العامل كافية للمعالجة بشكل فعال للخاضع.

سيعتمد المقدار الفعال علاجياً لأي خاضع محدد على مجموعة مختلفة من العوامل التي تتضمن: السرطان المراد علاجه وحدته؛ نشاط المركب الذي تم إعطاؤه؛ التركيبة التي يوجد فيها المركب؛ العمر، وزن الجسم، الصحة العامة، النوع والنظام الغذائي للخاضع؛ زمن الإعطاء؛ طريقة الإعطاء؛ معدل تنحية أيونات المركب؛ مدة المعالجة؛ العقاقير المستخدمة في توليفة أو متوافقة مع المركب، مع عوامل ذات صلة أخرى معروفة في مجال الطب.

سيكون بمقدور الشخص الماهر بالمجال، بواسطة التجارب الروتينية، لتحديد مقدار فعال، غير سام من المركب المطلوب لعلاج من سرطان محدد أو الوقاية منه.

بصفة عامة، من المتوقع أن تكون جرعة فعّالة في النطاق من حوالي ٠,٠٠٠١ مجم إلى حوالي ١٠٠٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة؛ نمطياً، حوالي ٠,٠٠١ مجم إلى حوالي ٧٥٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة؛ حوالي ٠,٠١ مجم إلى حوالي ٥٠٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة؛ حوالي ٠,١ مجم إلى حوالي ٥٠٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة؛ حوالي ٠,١ مجم إلى حوالي ٢٥٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة؛ حوالي ١,٠ مجم إلى حوالي ٢٥٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة. نمطياً أكثر، من المتوقع توقع أن يكون نطاق الجرعة الفعّال في النطاق من حوالي ١,٠ مجم إلى حوالي ٢٠٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة؛ حوالي ١,٠ مجم إلى حوالي ١٠٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة؛ حوالي ١,٠ مجم إلى حوالي ٥٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة؛ حوالي ١,٠ مجم إلى حوالي ٢٥ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة؛ حوالي ٥,٠ مجم إلى حوالي ٥٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة؛ حوالي ٥,٠ مجم إلى حوالي ٢٠ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة؛ حوالي ٥,٠ مجم إلى حوالي ١٥ مجم لكل كجم من وزن الجسم لكل ٢٤ ساعة.

على نحو بديل، يمكن أن تصل جرعة فعّال إلى حوالي ٥٠٠ مجم/ م^{٢}. بصفة عامة، من المتوقع أن تكون جرعة فعّالة في النطاق من حوالي ٢٥ إلى حوالي ٥٠٠ مجم/ م^{٢}، بشكل مفضل حوالي ٢٥ إلى حوالي ٣٥٠ مجم/ م^{٢}، بشكل مفضل أكثر حوالي ٢٥ إلى حوالي ٣٠٠ مجم/ م^{٢}، بشكل مفضل أكثر أيضاً حوالي ٢٥ إلى حوالي ٢٥٠ مجم/ م^{٢}، بشكل مفضل أكثر أيضاً حوالي ٥٠ إلى حوالي ٢٥٠ مجم/ م^{٢}، وبشكل مفضل أكثر أيضاً حوالي ٧٥ إلى حوالي ١٥٠ مجم/ م^{٢}.

عادةً، في التطبيقات العلاجية، يمكن أن تكون المعالجة لفترة حالة المرض.

كذلك سيتضح للشخص الماهر بالاختراع أن الكمية المثلى والتباعد بين الجرعات المنفردة سيتم تحديده وفقاً لطبيعة ومدى السرطان المراد علاجه، صورة، طريقة وموقع الإعطاء، وطبيعة الفرد الذي تتم معالجته. كذلك، يمكن أن يتم تحديد الحالات المثلى المذكورة بواسطة التقنيات التقليدية.

يمكن أن يتم استخدام مركبات الصيغة (I) بمفردها في معالجة السرطان، أو بشكل بديل في توليفة مع العلاج الإشعاعي و/أو الجراحة و/أو العوامل العلاجية الأخرى، على سبيل المثال العوامل الكيميائية العلاجية والعوامل المستثيرة للمناعة immunostimulatory agents، كجزء من العلاج التوليفي. يمكن أن تجعل المركبات التي لها الصيغة (I) الخلايا السرطانية غير المتمايزة حساسة للعوامل الكيميائية العلاجية و/أو العلاج الإشعاعي.

من المقصود من مصطلحي "العلاج التوليفي" و"العلاج بمادة مساعدة" أن يتضمنا إعطاء عوامل متعددة علاجية بأسلوب متتابع في نظام سيعطي تأثيرات مفيدة ويهدف إلى تضمين إعطاء هذه العوامل إما في صيغة منفردة أو صيغ منفصلة.

يمكن أن ينطوي العلاج التوليفي على المكونات النشطة التي يتم إعطاؤها معاً، بشكل متتابع، أو متباعدة حسب ما هو ملائم في كل حالة. يمكن أن تكون توليفات العوامل النشطة المتضمنة المكونات الخاصة بالاختراع تآزرية.

يمكن أن يتم تحقيق الإعطاء المشترك للمركبات التي لها الصيغة (I) مع عامل (عوامل) علاجي آخر بواسطة المركب الذي له الصيغة (I) والذي يكون في نفس وحدة الجرعة كما العامل (العوامل) العلاجي الأخر، أو يمكن أن يوجد المركب الذي له الصيغة (I) والعامل (العوامل) العلاجي الأخر في صور جرعات منفردة ومنفصلة يتم إعطاؤها بالتتابع، في الوقت ذاته، أو في وقت مماثل. يمكن أن يكون الإعطاء المتتابع بأي ترتيب حسب المطلوب، ويمكن أن يتطلب تأثير فسيولوجي مستمر للعامل الأول أو الأولي ليكون حالي عندما يتم إعطاء العامل الثاني أو الآخر، خاصةً حيث يكون

من المرغوب إحداث تأثير تراكمي أو تآزري. عندما يتم الإعطاء بشكل منفصل، سيكون من المفضل أن يتم إعطاء المركب الذي له الصيغة (I) والعامل الآخر بواسطة نفس طريقة الإعطاء، على الرغم من أنه ليس من الضروري القيام بذلك.

وفقاً للتجسيدات المختلفة من الاختراع الحالي يمكن أن يتم تضمين واحد أو أكثر من مركبات لها الصيغة (I) في علاج توليفي مع الجراحة و/أو العلاج الإشعاعي و/أو واحد أو أكثر من العوامل الكيميائية العلاجية.

يوجد عدد كبير من العوامل الكيميائية العلاجية التي يتم استخدامها حالياً، في التقييم المعملي وفي التطوير ما قبل المعملي، والتي يمكن أن يتم اختيارها لمعالجة أنواع السرطان في توليفة مع المركبات التي مركبات لها الصيغة (I). تقع هذه العوامل ضمن العديد من الفئات الرئيسية، أي، يمكن أن يتم استخدام عوامل من النوع المضاد الحيوي antibiotic-type agents، عوامل الألكلة alkylating agents، عوامل مضادة لتكوين نواتج الأيض anti-metabolite agents، عوامل هرمونية hormonal agents، عوامل مناعية immunological agents، عوامل من نوع إنترفيرون interferon-type agents مثل مثبطات أنواع بروتياز ميتالوماتريكس metallomatrix proteases (MMP). تتضمن العوامل المناسبة التي يمكن أن يتم استخدامها في العلاجات التوليفية تلك الواردة، على سبيل المثال، في Merck Index, *An Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 12th Ed., 1996، والذي تم تضمين محتواه بالكامل في هذا الطلب كمرجع.

عند استخدامها في معالجة الأورام الصلبة solid tumours compounds يمكن أن يتم إعطاء المركبات التي لها الصيغة (I) مع واحد أو أكثر من العوامل الكيميائية العلاجية التالية: أدريميسين adriamycin، التاكسول taxol، دوسيتاكسول docetaxel، الفلوروبوراسيل fluorouracil، ملفلان melphalan، سيسبلاتين cisplatin، ألفا إنترفيرون alpha interferon، سي أو أم بي COMP (سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide، فينكريستين vincristine، الميثوتريكسيت methotrexate وبريدنيزون prednisone)، إيتوبوسيد etoposide، أم بي ايه سي أو دي mBACOD (ميثوتريكسات methotrexate، بليوميسين bleomycin، دوكسوروبيسين doxorubicin، سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide، فينكريستين vincristine وديكساميثازون dexamethasone)، أم أو بي بي MOPP/ بي أر أو أم ايه سي إي PROMACE (بريدنيزون prednisone، ميثوتريكسات methotrexate (مع/ إنقاذ ليوكوفين leucovin)، دوكسوروبيسين doxorubicin،

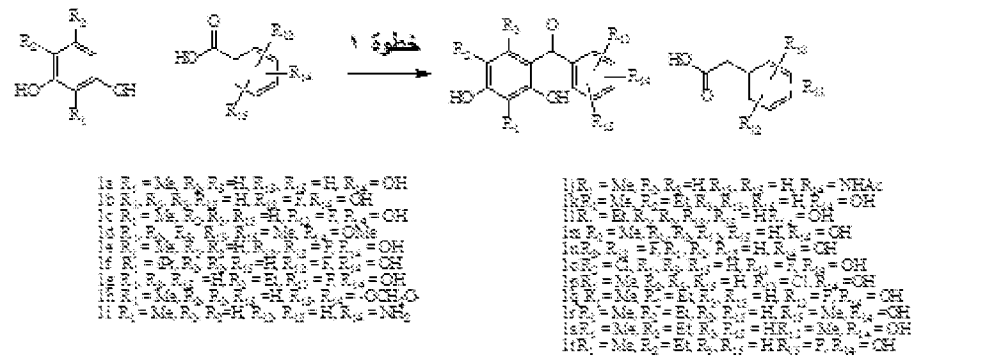
سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide، التاكسول taxol، إيتوبوسيد/ ميكلوريثامين etoposide/mechlorethamine، فينكريستين vincristine، بريدنيزون prednisone وبروكاربازين procarbazine)، فينكريستين vincristine، فينبلاستين vinblastine، أنجيونيهيبين angioinhibins، TNP 470، بنتاوسابولي سولفات pentosan polysulfate، عامل الصفائح الدموية ٤ platelet factor 4، أنجيوستاتين angiostatin، LM 609، SU 101، CM 101، تيشجالات Techgalan، الثاليدومايد thalidomide، إس بي-بي جي SP- PG وما شابه.

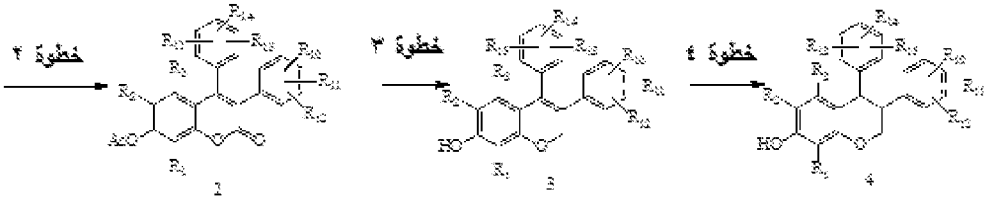
يتم وصف الاختراع الحالي أكثر أدناه بالإشارة إلى الأمثلة غير الحصرية التالية.

الأمثلة

المثال ١ - تخليق المركبات بالصيغة (I)

تم تحضير المركبات التمثيلية بالصيغة (I) كما يلي.





الخطوة ١. $ZnCl_2$، $POCl_3$، ٧٠ درجة مئوية، ٢ ساعة؛ الخطوة ٢. DiPEA، Ac_2O، ١٣٥ درجة مئوية، ١٨ ساعة. الخطوة ٣. تترا هيدرو فيوران، $BH_3.Me_2S$ في تترا هيدرو فيوران، ٣٥ درجة مئوية، ١٨ ساعة؛ الخطوة ٤. H_2، Pd/C، EtOH، ٣ بار، ٤٠ درجة مئوية، ١٨ ساعة.

الخطوة ١. (٢، ٤- داي هيدروكسي -٣- ميثيل فينيل)(٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)(4-hydroxyphenyl)methanone (١-١a)

تمت إضافة ٢- ميثيل ريسوريكينول 2-Methylresorcinol (٥٠ جم، ١ مكافئ)، حمض ٤- هيدروكسي بنزويك 4-hydroxybenzoic acid (٥٥,٥ جم، ١ مكافئ)، كلوريد زنك (١٢٠ جم، ٢,٢ مكافئ) و$POCl_3$ (٥٥٠ مل) إلى دورق تحت N_2 والإبقاء تحت التقليب. تم تسخين الخليط إلى ٧٠ درجة مئوية لمدة ٢ ساعة، والتبريد إلى درجة حرارة الغرفة والصب على الثلج/ الماء (٤ لتر) مع حفظ درجة الحرارة عند <٣٠ درجة مئوية. تم ترشيح المادة الصلبة، الغسل بالماء (٣ × ٥٠٠ مل). ثم تم إعادة بلورة المادة صلبة الرطبة من اى أم أس IMS (٢٥٠ مل) والتجفيف للحصول على المنتج في صورة مادة صلبة بلون برتقالي ٨٥ جم (٨٧٪).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H).

تم تحضير النظائر الأخرى بواسطة تلك الطريقة:

(٢، ٤- داي هيدروكسي فينيل)(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxyphenyl)(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)methanone (١-١b) (٤٧٪).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (bs, 1H), 7.51-7.32 (m, 3H), 7.09 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.45-6.33 (m, 2H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٣- ميثيل فينيل)(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)methanone (١-١c) (٤١٪).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.96, 11.74 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.00 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.41 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٣- ميثيل فينيل)(٤- ميثوكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)methanone (١-١d) (٦٣٪).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.89 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.38-7.15 (m, 3H), 6.52-6.43 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

(٣، ٥- داي فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)(٢، ٤- داي هيدروكسي -٣- ميثيل فينيل) ميثانون (3,5-Difluoro-4-hydroxyphenyl)(2,4-dihydroxy-3-methylphenyl)methanone (e١-١) (٤٣٪).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.61 (s, 1H), 10.84 (bs, 1H), 9.70 (bs, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.98-6.85 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٣-i- بروبيل فينيل)(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-3-i-propylphenyl)(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)methanone (f١-١) (١٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.88 (bs, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.2 (t, J = 9.1Hz, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٥- إيثيل فينيل)(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-5-ethylphenyl)(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)methanone (g١-١) (٧٧٪)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz), 7.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.51 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 9.2 Hz, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٣- ميثيل فينيل)(٣-٤- ميثيلين دايوكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)(3-4-methylenedioxyphenyl)methanone (h١-١) (٢٢٪)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.65 (br s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 7.38 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 2.02 (s, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٣- ميثيل فينيل)(٤- نيترو فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)(4-nitrophenyl)methanone (i١-١) (٣٨٪)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (br s, 1H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٣- ميثيل فينيل)(٤- أسيتاميد فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)(4-acetamidephenyl)methanone (j١-١) (٣٨٪)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.21 (br s, 1H), 9.66 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٥- إيثيل -٣- ميثيل فينيل)(٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-5-ethyl-3-methylphenyl)(4-hydroxyphenyl)methanone (k١-١) (٤٢٪)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.55 (s, 1H), 11.20 (br, 1H), 10.90 (br, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.45 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.34 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٣- إيثيل فينيل)(٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-3-ethylphenyl)(4-hydroxyphenyl)methanone (١-١l)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.2 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.4Hz, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٥- ميثيل فينيل)(٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-5-methylphenyl)(4-hydroxyphenyl)methanone (١-١m)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.90 (s, 1H), 10.90-95 (br, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.05 (s, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٥- فلورو فينيل)(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-5-flourophenyl)(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)methanone (١-١n)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (m, 1H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.55 (s, 1H).

(٥- كلورو -٢، ٤- داي هيدروكسي فينيل)(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (5-chloro-2,4-Dihydroxyphenyl)(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)methanone (١-١o)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.55-45 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.5 (s, 1H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٣- ميثيل فينيل)(٣- كلورو -٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)(3-chloro-4-hydroxyphenyl)methanone (١-١p)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (s, 1H), 11.11 (br, 1H), 10.65 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.2Hz, 1H) 2.05 (s, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٥- إيثيل -٣- ميثيل فينيل)(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-5-ethyl-3-methylphenyl)(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)methanone (١-١q) (٤٢٪)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.55 (s, 1H), 11.20 (br, 1H), 10.90 (br, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.11 (brs, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.45 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.34 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٥- إيثيل -٣- ميثيل فينيل)(٣- ميثيل -٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-5-ethyl-3-methylphenyl)(3-methyl-4-hydroxyphenyl)methanone (١-١r) (٤١٪)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.55 (s, 1H), 8.20 (br, 1H), 7.90 (br, 1H), 6.65 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.60 (dd, J =7.1, 2.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.15 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.14 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٥- إيثيل -٣- ميثيل فينيل)(٢- ميثيل -٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-5-ethyl-3-methylphenyl)(2-methyl-4-hydroxyphenyl)methanone

(s١-١) (٣٢٪)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 (s, 1H), 8.60 (br, 1H), 7.95 (br, 1H), 6.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 3.25 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.24 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

(٢، ٤- داي هيدروكسي -٥- إيثيل -٣- ميثيل فينيل)(٢- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-5-ethyl-3-methylphenyl)(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)methanone

(t١-١) (٣٨٪)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.9 (s, 1H), 9.16 (br, 1H), 7.95 (br, 1H), 6.78 (dd J = 6.9, 6.2 Hz, 1H), 6.62 (brd, J = 7.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.45 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 3.28 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.14 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

الخطوة ٢. ٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي فينيل)-٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxyphenyl)-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate

(a٢-١)

تمت إضافة (٢، ٤- داي هيدروكسي -٣- ميثيل فينيل)(٤- هيدروكسي فينيل) ميثانون (2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl)(4-hydroxyphenyl)methanone (٣٦,٨ جم، ١ مكافئ) وحمض ٣، ٥- داي ميثوكسي -٤- هيدروكسي فينيل أسيتيك 3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenylacetic acid (٣٢ جم، ١ مكافئ)، إلى أسيتيك أنيهدريد acetic anhydride (١١٠ مل)، مع تقليب داي أيزو بروبيل إيثيل أمين diisopropylethylamine (٦٤,٤ جم، ٤,٥ مكافئ) ثم الإضافة على مدار ٥ دقائق. تم تسخين التفاعل إلى ١٣٠-١٤٠ درجة مئوية لمدة ١٨ ساعة ثم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة والصب على الماء (٧٥٠ مل). تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام داي كلورو ميثان Dichloromethane (DCM) (٢ x ٧٥٠ مل)، والغسل بالماء (٥٠٠ مل)، براين (٣٠٠ مل)، التجفيف فوق $MgSO_4$، ثم الكسح للحصول على مادة صلبة لزجة بلون بني داكن. تمت معالجة المادة الخام باستخدام EtOAc (٢٠٠ مل)، التقليب، التسخين إلى الإرجاع والتبريد، فصل المادة الصلبة بالترشيح والغسل باستخدام EtOAc مبرّد بالثلج (٥٠ مل) للحصول على مادة صلبة بلون أصفر باهت (٦٦ جم). تمت معالجة المادة الصلبة ٢ × EtOAc (١٠٠ مل) التقليب عند

درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة، والترشيح للحصول على مادة صلبة بلون أبيض (٦٢ جم، ٧٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.18-7.07 (m, 5H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

تم تحضير النظائر الاخرى بواسطة تلك الطريقة:

٤-(٧- أسيتوكسي -٨- ميثيل -٢- أوكسو -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٤- يل) فينيل أسيتات 4-(7-Acetoxy-8-methyl-2-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2H-chromen-4-yl)phenyl acetate (b٢-١) (٦١٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.17-7.06 (m, 5H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي- تيرت- بيوتيل فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي فينيل)-٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-di-tert-butylphenyl)-4-(4-acetoxyphenyl)-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (c٢-١) (٢١٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.20-7.00 (m, 7H), 6.94-6.86 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.09 (s, 9H).

٤-(٧- أسيتوكسي -٨- ميثيل -٢- أوكسو -٣-(٣، ٤، ٥- تراي فلورو فينيل)-H٢- كرومين -٤- يل) فينيل أسيتات 4-(7-Acetoxy-8-methyl-2-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-chromen-4-yl)phenyl acetate (d٢-١) (٢٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.18-7.08 (m, 5H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

٤-(٧- أسيتوكسي -٢- أوكسو -٣-(٣، ٤، ٥- تراي فلورو فينيل)-H٢- كرومين -٤- يل)-٢- فلورو فينيل أسيتات 4-(7-Acetoxy-2-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-chromen-4-yl)-2-fluorophenyl acetate (e٢-١) (٧٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.57-7.29 (m, 4H), 7.21-7.10 (m, 4H), 2.31 (s, 6H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي -٣- فلورو فينيل)-٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxy-3-fluorophenyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (f٢-١) (٦٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.31-7.20 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

٤-(٧- أسيتوكسي -٢- أوكسو -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٤-يل)-٢- فلورو فينيل أسيتات 4-(7-Acetoxy-2-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2H-chromen-4-yl)-2-fluorophenyl acetate (g٢-١) (٥٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.32-7.22 (m, 2H), 7.18-7.05 (m, 1H), 7.08-6.90 (m, 3H), 6.33 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.38 (s, 6H).

٤-(٤- أسيتوكسي -٣- فلورو فينيل)-٨- ميثيل -٢- أوكسو -٣-(٣، ٤، ٥- تراي فلورو فينيل)-H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 4-(4-Acetoxy-3-fluorophenyl)-8-methyl-2-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-chromen-7-yl acetate (h٢-١) (٤٩٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.37-7.05 (m, 4H), 7.03-6.88 (m, 2H), 6.81-6.70 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.36 (bs, 9H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي -٣- فلورو فينيل)-٨-ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxy-3-fluorophenyl)-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (i٢-١) (٤٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.18-6.87 (m, 5H), 6.39 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

٤-(٤- أسيتوكسي -٣- فلورو فينيل)-٨- ميثيل -٢- أوكسو -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 4-(4-Acetoxy-3-fluorophenyl)-8-methyl-2-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-yl acetate (j٢-١) (٤٩٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.16-6.89 (m, 5H), 6.34 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- ميثوكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل)-٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (k٢-١) (٣٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.42 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 6H).

٤-(٤- ميثوكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل)-٨- ميثيل -٢- أوكسو -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 4-(4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-8-methyl-2-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-yl acetate (l٢-١) (٣٤٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 6H).

٤-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي فلورو فينيل)-٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 4-(4-Acetoxy-3,5-difluorophenyl)-3-(4-acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (m٢-١) (٣٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.03-6.90 (m, 3H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

٤-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي فلورو فينيل)-٨- ميثيل -٢- أوكسو -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 4-(4-Acetoxy-3,5-difluorophenyl)-8-methyl-2-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-yl acetate (n٢-١) (٢٢٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.03-6.77 (m, 4H), 6.40 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٣- فلورو -٤- أسيتوكسي فينيل)-٨- بروبيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(3-fluoro-4-acetoxyphenyl)-8-propyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (o٢-١) (٣٤٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15-09 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.75 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.06 (t, J =7.6 Hz, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٣- فلورو -٤- أسيتوكسي فينيل)-٦- إيثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(3-fluoro-4-acetoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (p٢-١) (٣٤٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.18 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.7Hz, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٣، ٤- ميثيلين دايوكسي فينيل)-٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (q٢-١) (٧٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.58 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- نيترو فينيل)-٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (١-r٢) (٢٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- إيثيل أمينو فينيل)-٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-ethylaminophenyl)-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (١-s٢) (٤٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxyphenyl)-6-ethyl-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (١-t٢) (٢٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.35 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي فينيل)-٨- إيثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxyphenyl)-8-ethyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (١-u٢) (٤٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1Hz, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي فينيل)-٦- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (١-v٢) (٥٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.88 (m,1H), 6.34 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي -٣- فلورو فينيل)-٥- فلورو -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxy-3-fluorophenyl)-5-fluoro-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (١-w٢) (١٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.07-7.02 (m, 2H), 6.96-86 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي فينيل)-٦- كلورو -٢-أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxyphenyl)-6-chloro-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (x٢-١) (٤٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.21 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 1.4, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي -٣- كلورو فينيل)-٨-ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxy-3-chlorophenyl)-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (y٢-١) (٥٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.31 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي -٣- فلورو فينيل)-٦-إيثيل -٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxy-3-fluorophenyl)-6-ethyl-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (z٢-١) (٣٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.07-7.02 (m, 2H), 6.96-88 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي -٣- ميثيل فينيل)-٦-إيثيل -٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxy-3-methylphenyl)-6-ethyl-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (aa٢-١) (٣٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي -٣- ميثيل فينيل)-٦-إيثيل -٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethylphenyl)-4-(4-acetoxy-3-methylphenyl)-6-ethyl-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (bb٢-١) (٣٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي -٢- ميثيل فينيل)-٦-إيثيل -٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxy-2-methylphenyl)-6-ethyl-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (cc٢-١) (٣٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (d, J = 7.Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي -٢- فلورو فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethylphenyl)-4-(4-acetoxy-2-fluorophenyl)-6-ethyl-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (dd٢-١) (٣٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.88 (dd J = 6.9, 6.5 Hz, 1H), 6.66 (brd, J = 7.0 Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 6.45 (brd, J = 6.5 Hz, 1H), 2.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

الخطوة ٣. ٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٨-ميثيل -H٢- كرومين -٧- أول **3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-8-methyl-2*H*-chromen-7-ol** (a٣-١)

تمت إضافة ٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي فينيل)-٨-ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-acetoxyphenyl)-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (٢٤ جم، ١ مكافئ)، و تترا هيدرو فيوران Tetrahydrofuran (THF) (١٥٠٠ مل) إلى دورق تحت N_2 والتبريد إلى ٥ درجة مئوية. تمت إضافة معقد بوران داي ميثيل كبريتيد Borane dimethyl sulfide complex ٢ مولار في تترا هيدرو فيوران (٤٠٠ مل، ١٨ مكافئ) على مدار ١٠ دقائق. تم تقليب المحلول لمدة ٢ ساعة عند نفس درجة الحرارة ثم التسخين إلى ٤٠ درجة مئوية o/n. تم صب الخليط على ٢ مولار HCl (٢٠٠٠ مل) عند < ١٥ درجة مئوية، ثم الاستخلاص باستخدام EtOAc (٢ x ١٠٠٠ مل). تم غسل المواد العضوية المجمعة بالماء (٢ x ١٠٠٠ مل)، براين، والتجفيف ($MgSO_4$) ثم الكسح إلى الجفاف للحصول على خام (a٣-١) على هيئة مادة صلبة لزجة بلون أصفر. تم تنقية المادة بواسطة عمود كروماتوجراف column chromatography بتصفية تتابعية باستخدام هبتان heptane

إلى هبتان/ EtOAc ٣: ٢. تم كسح أجزاء المنتج للحصول على مركب العنوان (٩,٥ جم، ٥٣٪) في صورة مادة صلبة بلون برتقالي.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.39 (bs, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.12 (s, 3H).

تم تحضير النظائر الأخرى بواسطة تلك الطريقة:

٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول (b٣-١) (٤٧٪).

4-(4-Hydroxyphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.38 (bs, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.43-6.35 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).

٣-(٣، ٥- داي- تيرت- بيوتيل -٤- هيدروكسي فينيل)-٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -H٢- كرومين -٧- أول (c٣-١) (٣٦٪).

3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-8-methyl-2H-chromen-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.36-8.29 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 6.94-6.77 (m, 5H), 6.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي فلورو فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول (d٣-١) (٤١٪).

4-(4-Hydroxyphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-chromen-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.52 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.90-6.80 (m, 4H), 6.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.12 (s, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٣، ٤، ٥- تراي فلورو فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول (e٣-١) (٣٤٪).

4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-chromen-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.80 (bs, 1H), 8.66 (bs, 1H), 7.05-6.77 (m, 5H), 6.74-6.66 (m, 1H), 6.45-6.34 (m, 2H), 5.03 (s, 2H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول (f٣-١) (٤٤ ٪).

4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.72 (bs, 1H), 8.57 (bs, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.45-6.37 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 3.63 (s, 6H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -

٧- أول 4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol

(g٣-١) (٤٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.74 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 7.04-6.80 (m, 3H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.48-6.37 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 6H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي فلورو فينيل)-H٢-

كرومين -٧- أول 4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trifluorophenyl)-2H-chromen-7-ol (h٣-١) (٤٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.80 (bs, 1H), 8.57 (bs, 1H), 7.04-6.75 (m, 5H), 6.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.12 (s, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨-

ميثيل -H٢- كرومين -٧- أول 4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-methyl-2H-chromen-7-ol (i٣-١) (٥٣٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.66 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 7.19 (bs, 1H), 7.06-6.76 (m, 3H), 6.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.45-6.35 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.17 (s, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل)-H٢-

كرومين -٧- أول 4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (j٣-١) (٤٩٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.68 (bs, 1H), 8.49 (bs, 1H), 7.04-6.77 (m, 3H), 6.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48-6.36 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 2.13 (s, 3H).

٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- ميثوكسي -٣، ٥- داي ميثيل

فينيل)-٨- ميثيل -H٢- كرومين -٧- أول 3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-8-methyl-2H-chromen-7-ol (k٣-١) (٢٢٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.37 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.49-6.34 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.13 (s, 3H).

٤-(٤- ميثوكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول 4-(4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (١-l٣) (١٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.41 (bs, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.49-6.36 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.12 (s, 3H).

٤-(٣، ٥- داي فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨- ميثيل -H٢- كرومين -٧- أول 4-(3,5-Difluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-methyl-2H-chromen-7-ol (١-m٣) (٤٧٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.86-6.74 (m, 2H), 6.47-6.36 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.13 (s, 3H).

٤-(٣، ٥- داي فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول 4-(3,5-Difluoro-4-hydroxyphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (١-n٣) (٥٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.86-6.75 (m, 2H), 6.49-6.37 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 3.66 (s, 9H), 2.14 (s, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٨- بروبيل -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول 4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-8-propyl-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (١-o٣) (٣٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.95-78 (m, 2H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.1Hz, 2H), 6.41 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.65 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.1Hz, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٦- إيثيل -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول 4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-6-ethyl-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (١-p٣) (٥٤٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.45 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٣، ٤- ميثيلين دايوكسي فينيل)-٨- ميثيل -H٢- كرومين -٧- أول 3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-8-methyl-2H-chromen-7-ol (١-q٣) (٥٤٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.23 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.01 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.57 (s, 6H), 1.78 (s, 3H).

٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- نيترو فينيل)-٨- ميثيل --٢H-

٥ كرومين -٧- أول 3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-8-methyl--2H-

chromen-7-ol (r٣-١) (٢٤٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.23 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.01 (s, 3H).

١٠ ٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- إيثيل أمينو فينيل)-٨- ميثيل -

٢H- كرومين -٧- أول 3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-ethylaminophenyl)-8-

methyl-2H-chromen-7-ol (s٣-١) (٢١٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.23 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.45 (s, 6H), 3.05 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ١٥

٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي

فينيل)-٢H- كرومين -٧- أول 4-(4-hydroxyphenyl)-6-ethyl-8-methyl-3-(4-hydroxy-3,5-

dimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (t٣-١) (٣١٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.67 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ٢٠

٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٨- إيثيل -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-

٢H- كرومين -٧- أول 4-(4-hydroxyphenyl)-8-ethyl-3-(4-hydroxy-3,5-

dimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (u٣-١) (٦١٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.47 (s, 6H), 2.65 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ٢٥

٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٦- ميثيل -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-

٢H- كرومين -٧- أول 4-(4-hydroxyphenyl)-6-methyl-3-(4-hydroxy-3,5-

dimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (v٣-١) (٦٨٪). ٣٠

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.33 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.07 (s, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٥- فلورو -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول 4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-5-fluoro-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (w٣-١) (٢١٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.12 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.88-76 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.56 (s, 6H).

٦- كلورو -٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- تراي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول 6-chloro-4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-trimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (x٣-١) (٢١٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 7.32 (m, 1H), 7.16-09 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.65 (s, 6H).

٤-(٣- كلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨- ميثيل -H٢- كرومين -٧- أول 4-(3-chloro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-methyl-2H-chromen-7-ol (y٣-١) (٤١٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.05 (s, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول 4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-6-ethyl-8-methyl-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (z٣-١) (٤١٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.77 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.98 (brs, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

٤-(٣- ميثيل -٤- هيدروكسي فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول 4-(3-methyl-4-hydroxyphenyl)-6-ethyl-8-methyl-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (aa٣-١) (٣٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.22 (br , 2H), 7.66 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.51 (s, 6H), 2.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول 4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-6-ethyl-8-methyl-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (bb٣-١) (٣٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي -٣- ميثيل فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethylphenyl)-4-(4-acetoxy-3-methylphenyl)-6-ethyl-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (cc٣-١) (٣٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (d, J =7 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.33 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

٣-(٤- أسيتوكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل)-٤-(٤- أسيتوكسي -٢- فلورو فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل -٢- أوكسو -H٢- كرومين -٧- يل أسيتات 3-(4-Acetoxy-3,5-dimethylphenyl)-4-(4-acetoxy-2-fluorophenyl)-6-ethyl-8-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl acetate (dd٣-١) (٣٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9.08 (br 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (br 1H), 6.81 (dd J = 6.6, 6.3 Hz, 1H), 6.62 (brd, J = 7.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.35 (brd, J = 6.5 Hz, 1H), 2.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

الخطوة ٤. ٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل كرومان -٧- أول 3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-8-methylchroman-7-ol (المركب ٢) (١-a٤)

تمت إضافة ٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -H٢- كرومين -٧- أول 3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-8-methyl-2H-chromen-7-ol (٤,٨ جم، ١ مكافئ)، IMS (٥٠٠ مل) و Pd/C ١٠ ٪ من النوع عجينة ٣٣٨ (٣,٠ جم) إلى وحدة هدرجة والتعبئة باستخدام H_2 ٢,٥ بار. تم ترك التفاعل عند ٤٠ درجة مئوية طوال الليل وأوضح اكتمال التحول. تم فصل المحفز بالترشيح وكسح نواتج الترشيح إلى الجفاف. تم مزج الدفعات الثلاثة المتساوية وتجفيفها للحصول على ١٢,٦ جم (٨٨٪) من المركب ٢ على هيئة مادة صلبة بلون أبيض مائل للإسمرار.

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.65-6.51 (m, 5H), 6.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).

تم تحضير المركبات الأخرى بالصيغة (I) بواسطة تلك الطريقة:

٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل) كرومان -٧- أول (المركب ١) 4-(4-Hydroxyphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chroman-7-ol (١-b٤) (٩٩٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.63-6.49 (m, 5H), 6.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).

٣-(٣، ٥- داي- تيرت- بيوتيل -٤- هيدروكسي فينيل)-٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل كرومان -٧- أول (المركب ٣) 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-8-methylchroman-7-ol (١-c٤) (٣٣٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.10 (bs 1H), 8.05 (bs, 1H) 7.28-7.20 (m, 1H), 6.63-6.52 (m, 3H), 6.43-6.36 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.78-3.66 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 9H).

٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي فلورو فينيل) كرومان -٧- أول (المركب ٤) 4-(4-Hydroxyphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trifluorophenyl)chroman-7-ol (١-d٤) (٩٥٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.67-6.52 (m, 7H), 6.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٣، ٤، ٥- تراي فلورو فينيل) كرومان -٧- أول (المركب ٥) 4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(3,4,5-trifluorophenyl)chroman-7-ol (١-e٤) (٥٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.84-6.65 (m, 4H), 6.49-6.30 (m, 4H), 4.48-4.18 (m, 3H), 3.67-3.56 (m, 1H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل) كرومان -٧- أول (المركب ٦) 4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol (١-f٤) (٣٩٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.80-6.74 (m, 2H), 6.44-6.32 (m, 4H), 6.08 (s, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.52-3.38 (m, 1H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل) كرومان -٧- أول (المركب ٧) 4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chroman-7-ol (١-g٤) (٢٢٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.80-6.72 (m, 2H), 6.48-6.33 (m, 4H), 6.11 (s, 2H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.52-3.45 (m, 1H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي فلورو فينيل) كرومان -٧- أول (المركب ٨) (١-h٤) (٥٠٪).

4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trifluorophenyl)chroman-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.81-6.65 (m, 3H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.49-6.40 (m, 2H), 6.39-6.30 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 1H), 2.16 (s, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨- ميثيل كرومان -٧- أول (المركب ٩) (١-i٤) (٦٠٪).

4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-methylchroman-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.78-6.70 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.46-6.32 (m, 3H), 6.07 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل) كرومان -٧- أول (المركب ١٠) (١-j٤) (٤٤٪).

4-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chroman-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.80-6.71 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.46-6.32 (m, 4H), 6.10 (s, 2H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.17 (s, 3H).

٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٤-(٤- ميثوكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل)-٨- ميثيل كرومان -٧- أول (المركب ١١) (١-k٤) (٨٣٪).

3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-8-methylchroman-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.50 (s, 6H), 3.48-3.33 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).

٤-(٤- ميثوكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل) كرومان -٧- أول (المركب ١٢) (١-l٤) (٩٩٪).

4-(4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chroman-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.11 (s, 6H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 6H).

٤-(٢، ٣- داي فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨- ميثيل كرومان -٧- أول 4-(2,3-Difluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-methylchroman-7-ol (المركب ١٣) (١-m٤) (٦٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.73-6.68 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 6.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.63 (s, 6H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).

٤-(٢، ٣- داي فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٨- ميثيل -٣-(٣، ٤، ٥- تراي ميثوكسي فينيل) كرومان -٧- أول 4-(2,3-Difluoro-4-hydroxyphenyl)-8-methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chroman-7-ol (المركب ١٤) (١-n٤) (٦٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.74-6.68 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.55-6.47 (m, 1H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨- بروبيل كرومان -٧- أول 4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-propylchroman-7-ol (المركب ١٦) (١-o٤) (٨٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.76 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45-33 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.56 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٦- إيثيل كرومان -٧- أول 4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-6-ethylchroman-7-ol (المركب ١٨) (١-p٤) (٨٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.76 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.56-38 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.55 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

٤-(٣، ٤- ميثيلين دايوكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨- ميثيل كرومان -٧- أول 4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-methylchroman-7-ol (المركب ٣٢) (١-q٤) (٨٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.08 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.46 (m, 1H), 2.05 (s, 3H).

٤-(٤- أمينو فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨- ميثيل كرومان -٧- أول 4-(4-aminophenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-methylchroman-7-ol (المركب ٢١) (١-r٤) (٧٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.67(m, 1H), 6.45-33 (m, 5H), 6.09 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.64 (s, 6H), 3.35 (m, 1H), 2.06 (s, 3H).

٤-(٤- إيثيل أمينو فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨- ميثيل كرومان -٧- أول 4-(4-ethylaminophenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-methylchroman-7-ol (المركب ٢٢) (١-s٤) (٧٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ6.65 (m, 1H), 6.51-39 (m, 5H), 6.01 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل كرومان -٧- أول 4-(4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-8-methylchroman-7-ol (المركب ٣٣) (١-t٤) (٨٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.75 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨- إيثيل كرومان -٧- أول 4-(4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-ethylchroman-7-ol (المركب ٣٤) (١-u٤) (٨٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ6.72 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50-33 (m, 4H), 6.01 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

٤-(٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٦- ميثيل كرومان -٧- أول 4-(4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-6-methylchroman-7-ol (المركب ٣٥) (١-v٤) (٩٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.67 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.45-32 (m, 4H), 6.01 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.06 (s, 3H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٥- فلورو كرومان -٧- أول 4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5-fluorochroman-7-ol (المركب ١٩) (١-w٤) (٦٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.67 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.45 (m, 1H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٦-كلورو كرومان -٧- أول (المركب ٢٠) (١-٤x) (٥٦٪).

4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-6-chlorochroman-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.45 (m, 1H).

٤-(٣- كلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٨-ميثيل كرومان -٧- أول (المركب ٢٤) (١-٤y) (٦٦٪).

4-(3-chloro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-methylchroman-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ8.1 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.65-50 (m, 4H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.46 (m, 1H).

٤-(٣- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٦-إيثيل -٨- ميثيل كرومان -٧- أول (المركب ٣٦) (١-٤z) (٨٠٪).

4-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-8-methylchroman-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d6) δ 6.75 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

٤-(٣- ميثيل -٤- هيدروكسي فينيل)-٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-٦-إيثيل -٨- ميثيل كرومان -٧- أول (المركب ٣٧) (١-٤aa) (٨٨٪).

4-(3-methyl-4-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-8-methylchroman-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.22 (br, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.61 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

٤-(٣- ميثيل -٤- هيدروكسي فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول (المركب ٣٨) (١-٤bb) (٨٠٪).

4-(3-methyl-4-hydroxyphenyl)-6-ethyl-8-methyl-3-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-2H-chromen-7-ol

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

٤-(٢- ميثيل -٤- هيدروكسي فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثوكسي فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول 4-(2-methyl-4-hydroxyphenyl)-6-ethyl-8-methyl-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2H-chromen-7-ol (المركب ٣٩) (cc٤-١) (٧٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 6.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.41 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.01(t, J = 7.1 Hz, 3H).

٤-(٢- فلورو -٤- هيدروكسي فينيل)-٦- إيثيل -٨- ميثيل -٣-(٤- هيدروكسي -٣، ٥- داي ميثيل فينيل)-H٢- كرومين -٧- أول 4-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-6-ethyl-8-methyl-3-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-2H-chromen-7-ol (المركب ٤٠) (dd٤-١) (٧٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9.1 (br 1H), 8.75 (s, 1H), 7.22 (br 1H), 6.85 (dd J = 6.6, 6.1 Hz, 1H), 6.58 (brd, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.25 (brd, J = 6.1 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.11(s, 3H), 1.05 (t, J = 7.1Hz, 3H).

تم تحضير متشاكلات من المركب ٢ بواسطة تحلل كيرالي على عمود Chiralcel OD-H بطور عادي، ٣٠ × ٢٥٠ مم، ٥ ميكرون. يشير تحليل المركب بادنى زمن احتجاز على ذلك العمود إلى خواص الدوران البصري Optical Rotation التالية:

دوران بصري نوعي $[\alpha]^{25}_{589}$ المذيب: ميثانول التركيز: ١,٠٪	+٢٨٢,٢٥٠°

يكون للمتشاكل ذو أطول زمن احتجاز على ذلك العمود خواص الدوران البصري التالية.

دوران بصري نوعي $[\alpha]^{25}_{589}$ المذيب: ميثانول التركيز: ١,٠٪	-٢٧٧,٠٠°

تم تحضير متشاكلات من المركب ٦ بواسطة تحلل كيرالي على عمود Chiralcel OD-H بطور عادي، ٣٠ × ٢٥٠ مم، ٥ ميكرون. يشير تحليل المركب بأدنى زمن احتجاز (المتشاكل ١) على ذلك العمود إلى خواص الدوران البصري التالية:

دوران بصري نوعي $[\alpha]^{25}_{589}$ المذيب: ميثانول التركيز: ١,٠٪	+٢٣٨,٨٣٥°

يكون للمتشاكل ذو أطول زمن احتجاز (المتشاكل ٢) على ذلك العمود خواص الدوران البصري التالية:

دوران بصري نوعي $[\alpha]^{25}_{589}$ المذيب: ميثانول التركيز: ١,٠٪	-٢٥٩,٤١٠°

تم تحضير متشاكلات من المركب ٩ بواسطة تحلل كيرالي على عمود Chiralcel OD-H بطور عادي، ٣٠ × ٢٥٠ مم، ٥ ميكرون. يشير تحليل المركب بادنى زمن احتجاز (المتشاكل ١) على ذلك العمود إلى خواص الدوران البصري التالية:

دوران بصري نوعي $[\alpha]^{25}_{589}$ المذيب: ميثانول التركيز: ١,٠٪	+٢٥٢,٧٢٧°

يكون للمتشاكل ذو أطول زمن احتجاز (المتشاكل ٢) على ذلك العمود خواص الدوران البصري التالية:

دوران بصري نوعي $[\alpha]^{25}_{589}$ المذيب: ميثانول التركيز: ١,٠٪	-٢٨١,٩٠٠°

المثال ٢ – اختبار في المعمل

تم تقييم النشاط المضاد للسرطان anti-cancer activity للمركب ٢ (الصورة الراسيمية وإيتومير eutomer منقى ودايستومير distomer) بواسطة XenTech في زريعتين مشتقتين من مريض متعددة الأشكال من ورم أرومي تنشأ من خزعات الورم tumour biopsies باتباع الطريقة المفصلة.

تم الحصول على مستنبتات خلية أولية Primary cell cultures من طعوم خارجية ODA14-RAV و GBM14-CHA مزروعة ومفصولة. تم إذابة الخلايا بسرعة في حمام ماء ٣٧ درجة مئوية. تم تخفيف دورق واحد من الخلايا (~١٠ مليون خلية) في ١٠ مل من وسط نمو كامل complete growth medium (دي ام إي ام F12/DMEMمستكمل بـ ٨٪ مصل جنين بقري foetal bovine serum، ١٠٠ ميكرو جم/ مل بنسيلين G صوديوم penicillin G sodium، ١٠٠ ميكرو جم/ مل ستربتوميسين كبريتات streptomycin sulfate). بعد الطرد المركزي عند ١٥٠xg لمدة ٥ دقائق تم إعادة تعليق كرية الخلية في وسط نمو كامل ووضعها في طبق بكثافة على الأقل ١٤٠،٠٠٠ خلية/ سم^{٢} في دورق استنبات خلايا ٧٥ سم^{٢}. تم حفظ الخلايا عند ٣٧ درجة مئوية في جو رطب باستخدام ٥٪ CO_2 لمدة اسبوع واحد. ثم تم تجميع الخلايا ونشرها في أطباق ذات ٩٦ عين بكثافة ٢,٥×١٠^{٣} خلية/ العين لتجارب تسمم الخلية. تم احتضان الخلايا لمدة ٤٨ ساعة عند ٣٧ درجة مئوية قبل إضافة مركبات الاختبار. تمت إضافة مركبات الاختبار عند تركيزات نهائية مطلوبة والاحتضان مرة أخرى لمدة ٧٢ ساعة.

تم تقييم بقاء الخلية قبل إضافة مركبات الاختبار (T0) وبعد ٧٢ ساعة بواسطة قياس محتوى خلية ATP الخلوي باستخدام CellTiter-*Glo*® Luminescent Cell Viability Assay (Promega) وفقاً لتعليمات المصنّع.

تم تسمية ODA14 بالدرجة III (محددة بواسطة التشريح المرضي) العرضة لـ لتيموزولوميد عند التقييم في دراسات الطعم الخارجي، طفرة p53، النوع البري pTEN ولها التعبير الوراثي إي جي إف أر EGFR المضخم. تم تسمية GBM14 بمقاوم لتيموزولوميد، p53 wt، طفرة pTEN، EGFR wt. لا تكون درجة GBM معروفة. بعد ٧٢ ساعة من التعرض إلى المركب ٢، تمت ملاحظة قيمة IC_{50} تبلغ ٠,١٤ ميكرو مولار مقابل GBM14 و٤٨ ميكرو مولار مقابل ODA14. تم عرض النتائج في الشكل ١. بعد ٧٢ ساعة من التعرض إلى الإيتومير من المركب ٢ تمت ملاحظة قيمة IC_{50} تبلغ ٠,٠٥١ ميكرو مولار، بينما على النقيض يكون للدايستومير من المركب ٢ قيمة IC_{50}

تبلغ ٣,٤٣ ميكرو مولار (انظر الشكل ٢) مقابل سلالة خلية GBM14-CHA. توضح تلك البيانات أن الإيتومير من المركب ٢ (المتشاكل +) يكون إلى حدٍ ما ٢-٣ أضعاف أكثر نشاطاً مقابل GBM14-CHA مقارنةً براسيمات المركب ٢ و>٦٠ أضعاف أكثر نشاطاً من الدايستومير من المركب ٢ (المتشاكل -).

٥ تم تقييم المتشاكلات من المركبات ٦ و٩ أيضاً مقابل GBM14-CHA سلالة خلية ورم أرومي دبقي باستخدام الطريقة الموصوفة أعلاه. تم عرض النتائج أدناه في الجدول ١.

الجدول ١: بيانات IC_{50} للمركب الراسيمي والصور الكيرالية من المركبات ٦ و٩ مقابل سلالة خلية ورم أرومي دبقي GBM14-CHA glioblastoma cell line

المركب	الصورة الكيرالية	IC_{50} (ميكرو مولار)
٦	راسيمات	٠,١٩
	المتشاكل ١	٠,٠٦٩
	المتشاكل ٢	٢٨,٣
٩	راسيمات	٠,١٩
	المتشاكل ١	٠,٠١٧
	المتشاكل ٢	١١,٢٩

١٠ كما تمت ملاحظته للمركب ٢، تكون الإيتوميرات eutomers من المركب ٦ و٩ أكثر نشاطاً بشكل كبير من الدايستوميرات distomers المقابلة.

تم تقييم النشاط المضاد للتكاثر للمركب ٢ أيضاً في سلالات خلية قابلة للتعرض للتيموزولوميد (D54-S وU87-S) أو مقاومة له (D54-R وU87-R) متطابقة (Hong Kong University, Dr Gilberto Leung). تؤكد البيانات أن التيموزولوميد لها فعالية منخفضة مقابل نسائل فرعية مقاومة ١٥ للتيموزولوميد من كلاً من U87 وD54 بالمقارنة بنسائلها الفرعية الحساسة للتيموزولوميد الخاصة. على النقيض من التيموزولوميد، يوضح المركب ٢ والإيتومير منه نشاط مضاد للتاكثر متساوي الفعالية مقابل كلاً من سلالات الخلية D54 وU87 GBM بغض النظر عن حالة مقاومتها للتيموزولوميد. تم استخدام الطريقتين (اس أر بي SRB و إم تي تي MTT) لتقييم البقاء وكلاهما

يوضح أن المركب ٢ يكون فعّال بشكل متساوي عند كبت GBM بقاء الخلية بغض النظر عن حالة المقاومة لـ التيموزولوميد. تميل SRB إلى التقدير المفرط لسمية الخلية بالمقارنة بـ MTT. مع ذلك، كانت قيم IC_{50} أقل من ٠,٣٦ ميكرو مولار بغض النظر عن الطريقة، سلالة الخلية، وحالة التيموزولوميد عند المعالجة بالمركب ٢. تكون قيم IC_{50} للمركب ٢ لذلك، أقل بكثير من التيموزولوميد، حتى مقابل النسائل الفرعية الحساسة للتيموزولوميد. يكون إيتومير المركب ٢ متساوي الفعالية مقابل نسائل فرعية مقاومة وحساسة للتيموزولوميد، ولكن تكون الفعالية ضد السرطان أكثر قوة للمتشاكل الفعّال عن الراسيمات racemate. كانت قيم IC_{50} أقل من ٠,٠٦٥ ميكرو مولار بغض النظر عن سلالة الخلية cell line وحالة التيموزولوميد (انظر الجدول ٢).

الجدول ٢: بقاء خلية نسائل فرعية U87 و D54 مقاومة وحساسة للتيموزولوميد بعد المعالجة باستخدام التيموزولوميد، المركب ٢، أو إيتومير المركب ٢ *

المركب	التيموزولوميد (SRB)	المركب ٢ (SRB)	المركب ٢ (MTT)	المركب ٢ (المتشاكل +) (MTT)
حساسة لـ U87	٦٠٩,١٢	٠,١٠٦	٠,٣٢٩	٠,٠٣٧
مقاومة لـ U87	١٨٢٨,٥١	٠,١٢٨	٠,٣٥٨	٠,٠٤١
حساسة لـ D54	٦٣٠,٩٩	٠,٠٩٠	٠,٢٧١	٠,٠٦٥
مقاومة لـ D54	٢٧٥٥,٧٦	٠,٠٩٢	٠,٢١٥	٠,٠٦٥

* تم قياس بقاء الخلية (IC_{50}) عند ٧٢ ساعة بعد المعالجة بواسطة SRB أو MTT (كما هو مشار إليه). IC_{50} في ميكرو مولار.

تم تقييم النشاط المضاد للتكاثر للإيتومير من المركب ٩ (المتشاكل +) أيضاً واكتشاف أنه متساوي الفعالية مقابل نسائل فرعية مقاومة وحساسة للتيموزولوميد من كل من U87 و D54 ومشابه للإيتومير من المركب ٢، كانت قيم IC_{50} أقل من ٠,٠٦٥ ميكرو مولار بغض النظر عن سلالة الخلية وحالة التيموزولوميد.

تم أيضاً اختبار فعالية الإيتوميرات من المركبات ٩ و٣٦ أيضاً مقابل سلالات خلية ورم أرومي عصبي لدى الأطفال. تتراوح قيم IC_{50} من ٠,٠٢٠ ميكرو مولار إلى ٠,٠٨٨ ميكرو مولار لإيتومير المركب ٩ ومن ٠,٢٤٣ ميكرو مولار إلى ٠,٦٩٨ ميكرو مولار لإيتومير المركب ٣٦. (انظر الجدول ٣). تم تقييم نوعين سرطان عصبي لدى الأطفال paediatric neural cancers إضافيين لتحديد الحساسية للإيتومير من المركب ٩. توضح الدراسات في المعمل أيضاً قيمة ميكرومولار منخفضة لفعالية أقل من الميكرومولار مقابل سلالة الخلية ورم دبقي أساسي منتشر جسري، وفعالية النانو مولار مقابل سلالات خلية ورم أرومي نخاعي medulloblastoma cell lines (D283L = ٠,٠٩٧ ميكرو مولار؛ 547L = ٠,٠٦٣ ميكرو مولار؛ وD425L = ٠,١٠١ ميكرو مولار). بالترافق مع الدراسات السابقة باستخدام سلالات الخلية GBM ومستنبتات بي دي أكس PDX، تقترح تلك النتائج أن المركب ٩ يكون له قوة كبيرة مقابل نطاق من السرطانات العصبية neural cancers بما في ذلك سرطانات الأطفال الرئيسية.

الجدول ٣: التسمم الخلوي لإيتوميرات المركب ٩ و٣٦ مقابل ورم أرومي عصبي neuroblastoma *

سلالة الخلية	حالة P53	حالة nMYC	المركب ٩ (المتشاكل +) IC_{50} (ميكرو مولار)	المركب ٣٦ (المتشاكل +) IC_{50} (ميكرو مولار)
CHLA-20	نوع بري	بدون تضخيم	٠,٠٦١	٠,٢٤٣
CHP-134	نوع بري	مضخمة	٠,٠٢٠	٠,٦٩٨
CHLA-90	طفرة	بدون تضخيم	٠,٠٨٨	٠,٣٣٦
SK-N-Be(2)	طفرة	مضخمة	٠,٠٦٤	٠,٣٠٨

* تم تقييم بقاء الخلية بعد ٧٢ ساعة

تم تحقيق قابلية المركبات ١ إلى ١٤ لتثبيط تكاثر خلايا جذعية لسرطان المبيض من زريعات مشتقة من مريض. قم مختبر Dr Gil Mor (Yale University) بتعريف نوعين من خلايا سرطان

المبيض الظهارية: يكون النوع I خلايا سرطان المبيض CD44+ve مقاومة للعلاج الكيميائي، ظهارية epithelial ovarian cancer (EOC) ويكون النوع II خلايا CD44-veسرطان المبيض ظهارية حساسة للعلاج الكيميائي. يتم تحضير خلايا جذعية لسرطان المبيض كما تم وصفها سابقاً (Alvero *et al.*, 2009). تم تقييم تكاثر الخلية باستخدام Incucyte Kinetic Imaging System. تم تقييم تأثير تسمم الخلية للمركبات بشكل متزامن باستخدام تجربة تسمم الخلية CellPlayer باستخدام CellTox™ (Promega, Cat#: G8731). تم معالجة الخلايا أحادية الطبقة Monolayer cells بالتريبسين ووضعها في أطباق ذات ٩٦ عين. بعد ٢٤ ساعة، بمجرد وضع الخلايا، تم وضع المعالجة في أر بي أم آى RPMI مع ١٠٪ FBS. كانت تركيزات العقار المستخدمة: ٠,٠٠١، ٠,٠١، ٠,١، ١، و١٠ ميكرو جم/ مل. تمت إضافة مخفف ملائم من كاشف CellTox™ (١: ١٠٠٠) إلى كل عين بعد إضافة مركب الاختبار. تم وضع أطباق الاستنبات فوراً في نظام Incucyte وتصويرها كل ٢ ساعة باستخدام اختيار "Fluorescence and Phase contrast" على معدة Incucyte. تم احتساب منحنيات النمو كقياس لتجميع الخلية باستخدام خوارزم تجميع مدمج كبديل لعدد الخلايا لتحديد معدل التكاثر. تم استخدام المساحة تحت المنحنى المحتسبة من مخطط CsttTox عدة/ مم^2 بمرور الوقت لاحتساب IC_{50}. في تجارب مكررة تم اكتشاف أن المركب ٢ له معظم القوة لتثبيط تكاثر خلايا جذعية لسرطان المبيض بتركيزات بين ٠,٠١ - ٠,١ ميكرو جم/ مل لـ OCSC-1 وOCSC-2. تكون المركبات ٦، ٩ و١٣ قوية أيضاً عند تثبيط تكاثر خلايا OCSC-2 بتركيزات بين ٠,١ و١ ميكرو جم/ مل (الجدول ٤). يظهر المركب ٢ أيضاً تأثير مشابه مقابل خلايا F2 عند تركيزات أعلى بلوغ مضاعف (٠,١ - ١ ميكرو جم/ مل). عند التقييم، تظهر كل النظائر الأخرى نشاط مضاد للتكاثر ١ - ١٠ ميكرو جم/ مل (انظر الجدول ٤).

الجدول ٤: تأثير مضاد للسرطان لمجموعة من المركبات مقابل خلايا جذعية لسرطان المبيض **ovarian cancer stem cells**

المركب	نطاق IC_{50} (ميكرو مولار)		
	OCSC1	OCSC2	F2
١	١٠ - ١	١٠ - ١	NT
٢	٠,١ - ٠,٠١	٠,١ - ٠,٠١	١ - ٠,١
٣	١٠<	١٠ - ١	NT

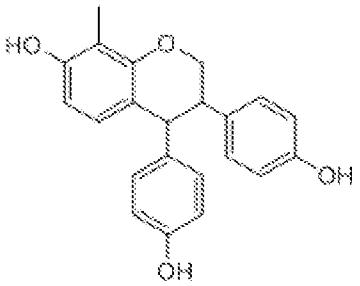
٤	١ – ١٠	١ – ١٠	NT
٥	NT	١ – ١٠	NT
٦	NT	٠,١ – ١	NT
٧	NT	١٠<	NT
٨	NT	١ – ١٠	NT
٩	NT	٠,١ – ١	NT
١٠	NT	١ – ١٠	NT
١١	NT	١ – ١٠	NT
١٢	NT	١٠<	NT
١٣	NT	٠,١ – ١	NT
١٤	NT	١٠<	NT

NT = غير مختبر

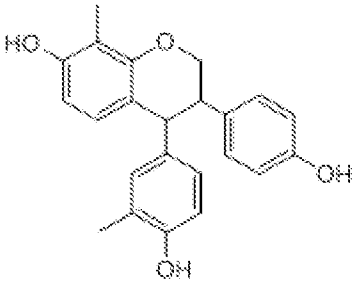
توضح دراسات التأكد باستخدام دراسات تجميع Incucyte التي تستخدم عدد أكبر من التركيزات أن المركب ٢ له قيمة IC_{50} تبلغ ٠,٠٥٢ ميكرو جم/ مل مقابل OCSC2. تم تأكيد تلك الملاحظة أيضاً باستخدام Cytotox أخضر، كاشف صبغة حيث يستخدم سلامة الغشاء المتكاملة لخلية ميتة dead cell، مع كاشف قادر على عبور الغشاء والارتباط بـ DNA بالتالي تحرير إشارة تفلور fluorescence signal يمكن تحديد كميتها. كانت IC_{50} للمركب ٢ باستخدام CellTox أخضر هي ٠,٠٥١ ميكرو جم/ مل. توضح تلك البيانات أن المركب ٢ يكون عبارة عن مركب مضاد للسرطان anti-cancer compound عالي النشاط تم تقييمه بواسطة طريقتين مختلفتين. تم توليد قيم IC_{50} تبلغ ٠,١٢ جم/ مل أيضاً للمركبات ٩ و١٣ (انظر الشكلين ٣ و٤).

تم دراسة قابلية المركبات المنتقاة لتثبيط تكاثر خلايا السرطان التي تمثل الورم الميلانومي melanoma، سرطان الرئة بالخلية غير الصغيرة non-small cell lung cancer، سرطان قولوني مستقيمي colorectal cancer، الثدي السرطان (مستقبل Estogen سالب (ER-ve، TNBC - ER – ve، مستقبل بروجيستيرون سالب وسالب لتضخيم إي جي إف أر EGFR)، سرطان البروستاتا، سرطان الكبد، سرطان المبيض، البنكرياس السرطان وسرطان الدماغ. تم احتساب عدد محدد مسبقاً من الخلايا من تجارب نمو الخلية لكل من سلالات الخلية المستخدمة التي تم نشرها داخل

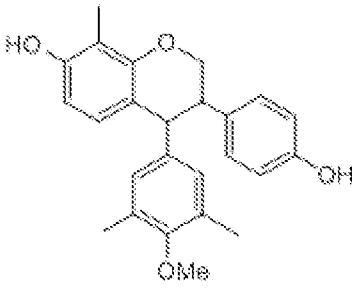
وسائط استنباتها الخاصة (باستخدام متغيرات الاستنبات أيه تي سي سي ATCC – http://www.atcc.org) والاستنبات لمدة ٢٤ ساعة عند ٣٧ درجة مئوية و٥٪ CO_2 في أطباق استنبات ذات ٩٦ عين. بمجرد الوضع، يتم تعريض كل سلالة خلية بعد ذلك إلى تركيزات مختلفة لكل نظير خاص (٣٠، ٣، ٠,٣ و٠,٠٣ ميكرو مولار)، مستنبت لمدة إضافية ٧٢ ساعة والتعريض لكاشف تلألؤ بعيار خلية (١٠٠ ميكرو/ عين) لمدة أخرى ٣٠ دقيقة). تم التقاط التلألؤ باستخدام قارئ متعدد الرمز EnVision ومقارنة البيانات لكل تركيز نظير بعينة مقارنة. تم تحضير مخططات شبه لوغاريتمية للنسبة المئوية لعينة المقارنة مقابل التركيز وتحديد IC_{50} باستخدام تحليل انحدار خطي. تم عرض البيانات في الجداول ٥ و٦. في الجدول ٦، تكون المركب ١، المركب ٢ والمركب ٣ عبارة عن مركبات مقارنة لها البنيات التالية:



مركب ١



مركب ٢



مركب ٣

الجدول ٥: تقييم مجموعة من المركبات لتحديد قابليتها لتثبيط تكاثر نطاق من خلايا سرطان جسدي somatic cancer cells

المركب	IC_{50} (ميكرو مولار)						
	القولون	ورم البروستاتا	الثدي	الرئة	الكبد		

	والمستقيم	ميلانومي				(NSCL (C	
	HT-29	SK-Mel-28	PC3	DU145	MCF-7	MDA-MB-231	A549	HepG2
١	١١	٣٠<	< ٣٠	٣٠<	٣٠<	١٣,٧	٣٠<	٣٠<
٢	٨,٢	١,٤	١,٤٩	٠,٠٨	١٣,٦	٠,٨	٠,٠٤	١,٩
٣	٧,٥	٣٠<	< ٣٠	١٥,١	٢٦,٧	٧,٥	١١,٨	٣٠<
٤	٤,١	٣٠<	< ٣٠	٤,٥	٣٠<	٩,٩	٦,٩	٣٠<
٥	٦,٦	٣٠<	< ٣٠	٣٠<	٣٠<	٢١,٨	٨,٤	٣٠<
٦	٨,٤	٣٠<	٠,٥	٠,٨	٣٠<	١,٧	٠,٧	٢
٧	٣٠<	٣٠<	< ٣٠	٣٠<	٣٠<	٣٠<	٣٠<	٣٠<
٨	٤,٣	٣٠<	٢٧	٩,٤	٣٠<	٣٠<	٢٥,٣	٣٠<
٩	٦,٥	٢,٧	٠,١٢	٠,١٣	٣٠<	٠,١٣	٠,١٣	٣,٧
١٠	٨,٤	٣٠<	٦,٢	٢٥,٢	٣٠<	٢٩,٩	٨,٣	٢٦,٩
١١	٥	٣٠<	١,٤	٣,١	٣٠<	٣,٤	٩,٦	٥,٦
١٢	٣٠<	٣٠<	< ٣٠	٣٠<	٣٠<	٣٠<	٣٠<	٣٠<

١٣	١١,١	<٣٠	٠,٨	١,٥	<٣٠	٣	٢,٣	٩,٦
١٤	<٣٠	<٣٠	<٣٠	<٣٠	<٣٠	<٣٠	<٣٠	<٣٠
١٦	٢,٦٥	١٦,١٤	٢,٢٢	٢,٧٨	٥,٦	٩,٨٠	٥,٤٥	٥,٢٩
١٨	١٢,٧٠	٦,٤٣	٢,١٢	١,٥٩	٦,٢	٧,٢٨	٥,٥٤	١,١٤
١٩	٢,٣٤	٢,٣٠	٠,٣٤	٠,٢١	٠,٣	٨,٦٢	٤,٨٤	٠,٣٢
٢٠	٣,٢٥	٠,٩٦	٠,٨٥	٠,٢٦	١,٠	٨,٥	٤,٢١	٠,١٩
٢١	٣,٠٢	٠,٧	٠,٤٢	٠,٦٤	٠,٦	٥,٦٧	٢,٦٦	٠,٣٥
٢٢	٢,٤٢	١,٢٢	٠,٦٢	٠,٤٥	١,٦	١٢,٦	٨,٨٧	٠,٦٧
٢٤	<٣٠	<٣٠	٠,٢	٠,٣	<٣٠	٤,٤	٢,٠٦	<٣٠
٣٢	٣,٥٦	٢,٠٦	١,٤٢	٠,٩٥	٢,٢	٢٥,٢٩	١١,٧٧	١,٢١
٣٣	٢,٣٨	٠,٤٣	٠,٣٤	٠,٣٩	٠,٥	٥,٢٩	٣,٧١	٠,١
٣٤	٢,٠٧	١,٣٨	١,٠٧	٠,٦٣	١,٥	٣,٧٧	١,٧	٠,٤٧
٣٥	٥,٧٩	٢,٣٧	١,٠٣	٠,٧٧	٤,٢	٩,٨٩	٤,٢٥	١,٠٦
٣٦	NT	٠,١٦	٠,١	NT	NT	٠,٢	٠,٢٤	NT

					٨		
NT	٠,٤	٠,٩٢	NT	٠,٤ ٤	٠,٥ ٣	٠,٢١	NT	٣٧
NT	٢,٦٠	٢٣,١٢	NT	٥,٥ ١	١,٤ ٠	٣٠<	NT	٣٨
NT	٠,٨	١,٤٣	NT	٠,٤ ٩	٠,٧ ٣	٠,٥٢	NT	٣٩
NT	١,٩١	١٤,١١	NT	٣,٠ ٢	١,٣ ١	٣٠<	NT	٤٠

NT = غير مختبرة

الجدول ٦: تقييم مجموعة من المركبات لتحديد قابليتها لتثبيط تكاثر نطاق من خلايا سرطان جسدي

المركب	IC_{50} (ميكرو مولار)						
	البنكرياس	الدماغ		المبيض			
	MiaPaCa-2	U87-MG	A172	OVCAR-3	A2780	SK-OV-3

٢	٠,٠٥	٠,٠٥	٠,١٢٧	٠,٠٦٣	٠,٠٦	٠,١٠٦
٦	NT	٠,٤٧٨	٠,١٩٣	٠,٠٦٣	NT	٠,١٩٣
٩	٠,٠٦	٠,٠٥	٠,١٦	٠,٠٥٨	٠,٠٩	٠,١٤٢
١٣	NT	٠,٥١٣	٠,٣٨٨	٠,١٧١	NT	٠,٦٢١
٣٦	٠,١٧	٠,٢٢	NT	NT	٠,١٤	NT
٣٧	٠,٥٢	٠,٣٨	NT	NT	٠,٣٢	NT
٣٩	٠,٥٨	٠,٤٩	NT	NT	٠,٦١	NT
المركب ١	٠,٨٩	٠,٢٥	NT	NT	٠,٢١	NT
المركب ٢	٠,٥٩	٠,٢٣	NT	NT	٠,٣٧	NT
المركب ٣	٣<	٣<	NT	NT	٣<	NT

NT = غير مختبرة

توضح البيانات أن المركب ٢ يظهر نشاط مضاد للتكاثر قوي (IC_{50} = ١< ميكرو مولار) مقابل سلالات الخلية الممثلة لـ NSCLC (A549)، TNBC (MDA-MB-231) وسرطان البروستاتا (DU-145). كان المركب ٢ بنشاط معتدل ضد خلايا سرطان الكبد liver cancer cells (HepG2) ٥ (IC_{50} = ١,٩ ميكرو مولار).

يهر المركب ٦ و٩ أيضاً نشاط قوي (IC_{50} = ١< ميكرو مولار) مقابل NSCLC (A549) وكلاً من سلالات خلية سرطان البروستاتا prostate cancer cell lines (PC3 وDU-145)، على النقيض من المركب ٢ الذي يكون نشط فقط ضد DU-145. تكون المركبات ٦ و٩ بنشاط معتدل أيضاً ضد MDA-MB-231 (IC_{50} <٢ ميكرو مولار) وHepG2 (IC_{50} <٤ ميكرو مولار).

١٠ باستخدام نفس الطريقة تم تقييم راسيمات المركب ٢ ومتشاكلاته مقابل ورم أرومي دبقي A172 وسلالات خلية سرطان المبيض OVCAR-3. كما تم اختصاره في دراسة استنبات GBM أعلاه، كان الإيتومير من المركب ٢ هو على الأقل ٢ ضعف أكثر نشاطاً مقابل كلاً من سلالاتي الخلية بالمقارنة بالراسيمات (انظر الشكل ٥). يكون الدايستومير ٥< أضعاف أقل نشاطاً مقارنةً بالراسيمات (غير موضح).

بالنظر إلى مفهوم أن خلايا سالفة السرطان البنائية داخل المعالجة التالية للورم تكون مسؤولة عن انعكاس الورم، استراتيجية علاجية حرجة لاستمرار البقاء هي لاستئصال خلايا سالفة للورم تنتج استئصال. تم تنفيذ الدراسات في المعمل لتحديد إذا كان المركب ٢ قادر على تثبيط تكاثر OCSC بمجرد إزالة ضغط العقار. يتم معالجة خلايا OCSC-2 بـ ٠,١، ١ و١٠ ميكرو جم/ مل من المركب ٢ لمدة ٢٤ ساعة، والغسل باستخدام وسط استنبات وتركها لتشفى لمدة أخرى ٥٠ ساعة تحت ظروف احتضان قياسية. تم وضع أطباق الاستنبات مباشرةً في نظام Incucyte والتصوير كل ٢ ساعة. تم احتساب منحنيات النمو كمقياس لتجمع الخلية باستخدام خوارزم مدمجة كبديل لعدد الخلية لتحديد معدل التكاثر.

على النقيض من خلايا OCSC-2 المعالجة بمادة ناقلة، تفشل تلك الخلايا التي تم معالجتها مسبقاً بالمركب ٢ لمدة ٢٤ ساعة في دخول النمو الخوارزمي بعد ٤٨ ساعة إضافية للاستنبات في وسط نمو بدون عقار (انظر الشكل ٦). تظهر تلك الخلايا من الناحية الشكلية بشكل دائري ولها أجسام معززة للموت المبرمج تقترح أن الخلايا لم تعمد قادرة على الحياة من ٢٤ ساعة تعرض (انظر الشكل ٧).

المثال ٣ – دراسات الخلية

تم تكوين خلايا OCSC2 مرمزة بـ GFP وmCherry مرمزة بـ OCC2 بواسطة إصابة الخليا باستخدام فيروس بطيء يعبر وراثياً عن البروتينات الفلورية fluorescent proteins (Craveiro et al. 2013). تمت معالجة الاستنباتات المشتركة لـ OCSC2 +GFP وmCherry+ OCC2 بـ ١ ميكرو جم/ مل من المركب ٢ لمدة ٤٨ ساعة وتركها لتنتعش لمدة أخرى ٧٢ ساعة. تم تحديد التفلور بواسطة المجهر الفلوري fluorescence microscopy. أعداد الخلية الجذعية لـ OCSC2 مرمزة بـ GFP منخفضة بشكل كبير من المركب ٢ وخلايا mCherry مرمزة بـ OCC2 ناتجة لتدور لأعلى وتقلع سطح الاستنبات (انظر الشكل ٨). تشير تلك البيانات إلى أن المركب ٢ يعطّل تكاثر كلاً من الخلايا الجذعية لسرطان المبيض والخلايا الجسدية لسرطان المبيض.

تم الحصول على كرويات الخلية الجذعية لسرطان المبيض من نمو المستنبتات تحت الظروف الخاصة يتم اختيارها للخلايا ذات قوة التجدد الذاتي (Alvero *et al.*, 2009). بشكل مختصر، تم احتضان خلايا +CD44 في نظام تعليق يتكون من أنبوب زجاجي في دوران مستمر لمنع الالتصاق. تشكل تلك الخلايا مجموعات في ٤٨ ساعة والأجسام الكروية المدمجة في ٤ يوم. ثم

تم تعريض الأجسام الكروية إلى ٠,١ و١ ميكرو جم/ مل من المركب ٢ وفحصها مجهرياً بعد ٢٤ ساعة. بعد ٢٤ ساعة من التعرض إلى المركب ٢ عند ٠,١ ميكرو جم/ مل تم بدء تأسيس الأجسام الكروية لسرطان المبيض للتفتيت. عند ١ ميكرو جم/ مل من المركب ٢ تم تدمير البنية الكروية تقريباً بالكامل. توضح تلك البيانات أن المركب ٢ يكون قادر على اختراق الجسم الكروي وتدير أساسه (انظر الشكل ٩) ويقترح أن المركب يجب أن يكون قادر على دخول البيئة الدقيقة للورم.

المراجع

Craveiro, V., Yang-Hartwich, Y., Holmberg, J. C., Sumi, N. J., Pizzonia, J., Grffin, B., Gill., S. K., Sliasi, D-A., Azodi, M., Rutherford, T., Alvero, A, B., Mor, G. (2013). "Phenotypic modifications in ovarian cancer stem cells following Paclitaxel treatment" *Cancer Medicine*, 2(6), 751-762.

Alvero A . B., Chen R, Fu H . H, Montagna M., Schwartz P. E., Rutherford T., Silasi D. A., Steffensen K. D., Waldstrom M., Visintin I., Mor G. (2009) "Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance" *Cell Cycle*. 2009 Jan 1;8(1):158-66.

المثال ٤ – اختبار الحركية الدوائية Pharmacokinetic testing

تم تنفيذ دراسة سلوك حركية دوائية للمركبات ٢، ٦، ٩، ١٣. توضح النتائج أن المركبات يمكن توصيلها وتحقق تركيزات بالبلازما plasma مع نافذة الفعالية الدوائية المقترحة.

تتكون الدراسة من المرحلة ١، تضمن دراسة صياغة أولية أن كل المركبات تكون قابلة للذوبان في ٣٠٪ محلول Captisol® وتشكيل خليط متجانس مناسب للتوصيل عبر الوريد. تم تطوير عدد من طرق LC-MS وتقييمها جزئياً لضمان أن كل ناتج تحليل يمكن تحديد كميته من مصفوفة البلازما وأنه لا يوجد أي تداخل بين أي من نتائج التحليل. تتكون المرحلة ٢ من دارسة العمر حيث تتأقلم جرذان Sprague-Dawley لمدة ثلاثة أيام قبل حقنها في وريد الذيل باستخدام جرعة من أربع مركبات، كل منها بتركيز نهائي ١ مجم/ كجم. تم استخدام إجمالي ثلاث جرذان في الدراسة مع سحب عينات الدم باستخدام أنابيب مضادة للتجلط عند ٥ دقائق، ٣٠ دقيقة، ١ ساعة، ٢ ساعة، ٤ ساعات، ٦ ساعات و٨ ساعات. تكون المرحلة الثالثة من الدراسة هي التحليل الحيوي لنواتج التحليل. تم فصل عينات الدم بالطرد المركزي عند ١٢٠٠ لفة بالدقيقة لمدة ١٠ دقائق عند ٤ درجة مئوية. بعد فصل أر بي سي أس RBCs والبلازما، تم تخزين البلازما عند -٨٠ درجة مئوية حتى المعالجة والحقن في أل سي- أم سي LC-MS. تم معالجة العينات من الجرذان

المستقلة على هيئة العينات المستقلة باستخدام سمة PK مولدة من متوسط البيانات من الجرذان الثلاثة. تم عرض النتائج في الشكل ١٠.

المثال ٥ – الفعالية في الجسم الحي

باستخدام نموذج الخاصرة U87 الموصوف سابقاً، يثير توصيل تحميل من الإيتومير من المركب ٩ عند ١٠٠ مجم/ كجم يومياً تأثير مضاد للورم قوي. تم عرض النتائج في الشكل ١١. يشير ANOVA ثنائي الاتجاه مع تصحيح Sidak لعدة مقارنات إلى أن حجم الورم يكون أصغر بشكل كبير فقط بمرور ٧ أيام بعد بداية المعالجة ويستمر ذلك حتى اليوم ١٢ (نقطة الزمن النهائية المقيمة). تم خفض معدل نمو الورم أيضاً بشكل كبير بواسطة الإيتومير من المركب ٩. تم خفض وزن الورم عند نقطة النهاية بشكل كبير بواسطة الإيتومير من المركب ٩ بالمقارنة بعينة مقارنة Captisol® (اختبار t غير مقترن، P = ٠,٠٠٣٦). لا تكون أوزان الفأر النهائية في مجموعات المعالجة والمقارنة مختلفة بشكل كبير، ومع ذلك مات ٣ فئران في مجموعة المعالجة من أصل ٧ فئران (تكون كل الحيوانات التي ماتت ضمن الربع السفلي لنطاق وزن الحيوان). تعرض تلك الفئران انخفاض كبير في نمو الورم، بالرغم من أنه، من أجل التناسق، تمت إزالة البيانات من تلك الحيوانات من كل البيانات المعروضة ومن التحليل الإحصائي. كما هو الحال مع ترتيب إعطاء الجرعة السابق، لم يتم ملاحظة أي علامات سريرية واضحة للسمية (أي، انتصاب الشعر، مرض، إسهال). يستمر التحليل المرضي النسيجي لتعريف سبب الوفاة. كانت أعداد الدم طبيعية.

المثال ٦ – الفعالية في الجسم الحي

تم استخدام نموذج حيواني لسرطان المبيض لتقييم الفعالية في الجسم الحي للمركب ٢ الذي يتكون من حقن داخل الصفاق لـ ٧ × $١٠^{٦}$ من خلايا جذعية لسرطان المبيض mCherry-CD44+ داخل فئران منزوعة الغدة الصعترية. في ذلك النموذج، يكرر تكوين الورم تشكيل سرطان المبيض البشري، الذي يعطي زيادة لنشر الأورام التي تشتمل على كلاً من CD44+ وCD44– OCC، مما يؤكد أن الخلايا الجذعية للسرطان المحقونة يمكن أن تشكل أورام غير متجانسة. في ذلك النموذج من القوارض، يتم تمييز تقدم الورم بواسطة المرض السرطاني المنتشر حيث تم اكتشاف الأورام في المبايض ovaries، غشاء المساريقا mesentery، الصفاق peritoneum، الحجاب الحاجز diaphragm، الكبد liver، البنكرياس pancreas، والطحال spleen. يحاكي النموذج أيضاً السمة السريرية لسرطان المبيض ويتميز باستجابة جزئية مبدئية للباكليتاكسيل paclitaxel أو السيسبلاتين

cisplatin، حيث يلي ذلك تكرار ظهور ومقاومة للعلاج الأصلي. يتم مراقبة تقدم الورم بواسطة تصوير العمر باستخدام نظام تصوير Bruker fluorescence/X-Ray من نوع Vivo FX System (Bruker Corp., Billerica, MA) (Craveiro et al. 2013).

بالمقارنة بحيوانات المقارنة المعالجة بـ ٢٠٪ Captisol®، يثير الإيتومير من المركب ٢ المعطى بنمط يومي داخل الغشاء البريتوني المصاغ في سيكلوديكسترين cyclodextrin انخفاض كبير، معتمد على الجرعة في معدل تكاثر الورم (الشكل ١٢أ) وعبء الورم الطرفي (الشكل ١٢ب). وقد لاحظنا استجابة تعتمد على التركيز عند إعطاء الحيوانات المركب ٢ عند ٥٠ مجم/ كجم و١٠٠ مجم/ كجم ذات انخفاض ٦٥٪ و>٨٠٪ في عبء الورم على التوالي مقارنةً بعينة مقارنة.

المرجع

Craveiro, V., Yang-Hartwich, Y., Holmberg, J. C., Sumi, N. J., Pizzonia, J., Grffin, B., Gill., S. K., Sliasi, D-A., Azodi, M., Rutherford, T., Alvero, A, B., Mor, G. (2013). "Phenotypic modifications in ovarian cancer stem cells following Paclitaxel treatment" *Cancer Medicine*, 2(6), 751-762.

يجب عدم تفسير ذكر أي مرجع بأنه اعتراف بأن ذلك المرجع يكون متاح كمجال سابق للطلب الحالي. علاوة على ذلك، لا تكون الإشارة في ذلك الوصف إلى أي منشور سابق (أو معلومات مشتقة منه)، أو إلى أي موضوع معروف، ولا يجب أن تؤخذ كتسليم أو اعتراف أو أي صورة من اقتراح أن المنشور السابق (أو المعلومات المشتقة منه) أو الموضوع المعروف يشكل جزء من المعرفة العامة الشائعة في المجال الذي يسعى إليه ذلك الوصف ذي الصلة.

سوف يدرك أولئك المهرة في المجال أن الاختراع الموصوف في هذه الوثيقة يكون عرضة للاختلافات والتعديلات بخلاف تلك الموصوفة بشكل خاص. ويكون من المفهوم أن الاختراع يشتمل على كل تلك الاختلافات والتعديلات. يشتمل الاختراع أيضاً على كل الخطوات، والسمات والتركيبات والمركبات المشار إليها أو المذكورة في ذلك الوصف، بشكل مستقل أو بشكل مجمع، وأي وكل توليفات من أي اثنين أو أكثر من الخطوات، والسمات، والتركيبات والمركبات المذكورة.

قائمة التتابع:

"أ" نسبة عينة المقارنة

"ب" تركيز راسميات المركب ٢ (ميكرو مولار)

"ج" التركيز (ميكرو مولار)

"د" تجميع جسم المرحلة

"هـ" الزمن (ساعة)

"و" التجميع (AUC)

"ز" الجرعة (لوغ ميكرو جم/مل)

"ح" عدد الأجسام الخضراء

"ط" كثافة التفلور الأخضر (AUC)

"ي" التجميع

"ك" راسيمات المركب ٢

"ل" إيتومير ١ من المركب ٢

"م" تركيز العقار (ميكرو مولار)

"ن" التجميع (٪)

"س" حجم الورم (حجم مم ^{٣})

"ع" وزن الورم (جم)

"ف" اليوم

"ص" عينة المقارنة

"ق" إيتومير المركب ٩ (١٠٠ مجم/كجم)

"ر" mCherry FL(مساحةROI)

"ش" الأيام

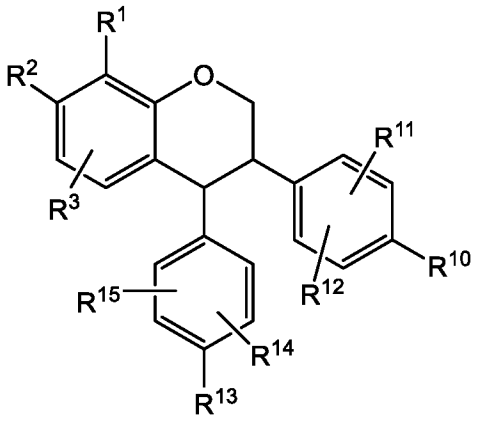
"ت" متوسط وزن الورم (جم)

"ث" إيتومير المركب ٢ (٥٠ مجم/كجم)

"خ" إيتومير المركب ٢ (١٠٠ مجم/كجم)

عناصر الحماية

١- مركب بالصيغة العامة (I)



(I)

أو ملح مقبول صيدلانياً، هيدرات hydrate، مشتق، أو ذوابة solvate منه، حيث:

R^1 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من: H وC_1-C_6 ألكيل alkyl،

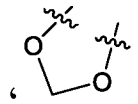
R^2 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من: OH وC_1-C_6 ألكوكسي alkoxy،

R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من: H، C_1-C_6 ألكيل alkyl وهالو halo،

R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من: OH، C_1-C_6 ألكوكسي alkoxy، NH_2، NHMe، NHEt، $N(Me)_2$ و$N(Et)_2$،

R^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من: H، OH، C_1-C_6 ألكيل alkyl وهالو halo، أو

R^{13} وواحدة من R^{14} وR^{15} تشكل البنية التالية:



،

R^{10} هي OH، و

R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من: OH، OMe، C_1-C_4 ألكيل alkyl وF.

٢- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث R^1 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من: H وC_1-C_3 ألكيل alkyl.

٣- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١ أو عنصر الحماية ٢، حيث R^2 هي OH.

٤- المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٣، حيث R^3 تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من: H، C_1-C_3 ألكيل alkyl وهالو halo.

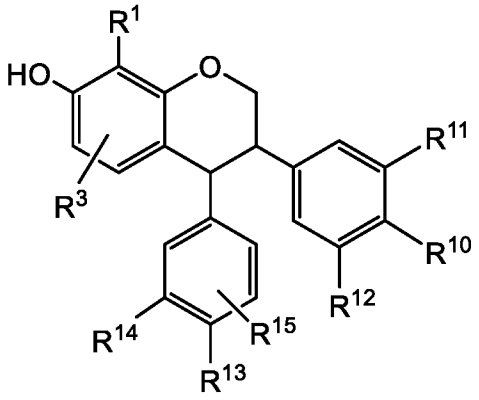
٥- المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٤، حيث R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من: OH، OMe، تيرت- بيوتيل tert-butyl، ميثيل methyl وF.

٦- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٥، حيث R^{11} وR^{12} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من: OMe، تيرت- بيوتيل tert-butyl، وF.

٧- المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٦، حيث R^{13} تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من: OH، OMe، NH_2، NHEt و$N(Et)_2$.

٨- المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ٧، حيث R^{14} وR^{15} تكون منتقاة بشكل مستقل من المجموعة التي تتكون من: H، F، Cl وميثيل methyl.

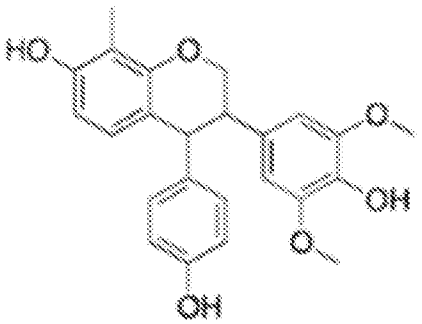
٩- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون المركب بالصيغة (Ia) له البنية التالية:



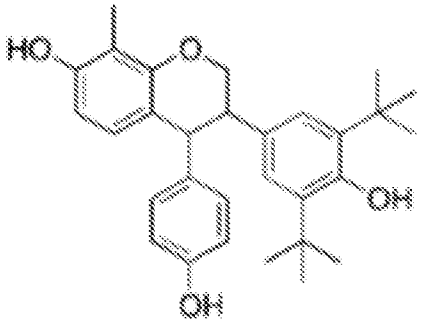
(Ia)

حيث R^1، R^3 وR^{10} إلى R^{15} هي كما تم تعريفها في عنصر الحماية ١.

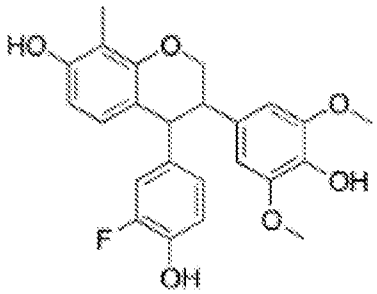
١٠- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، حيث المركب تكون منتقاة من المجموعة التي تتكون من:



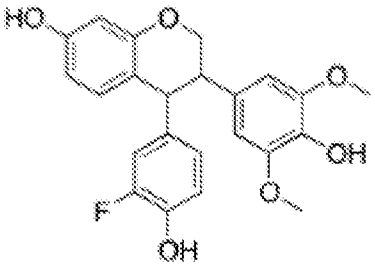
٢



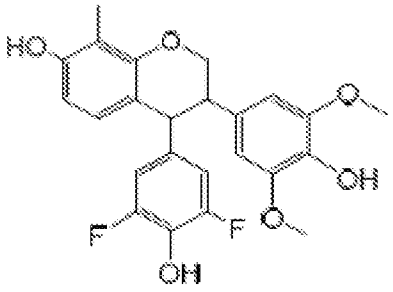
٣



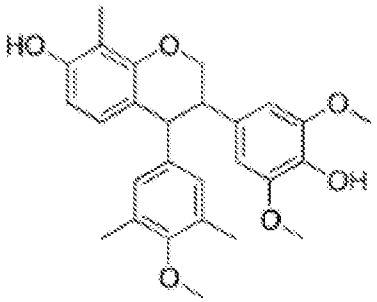
٩



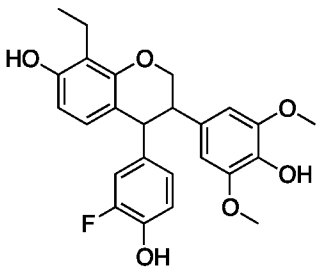
٦



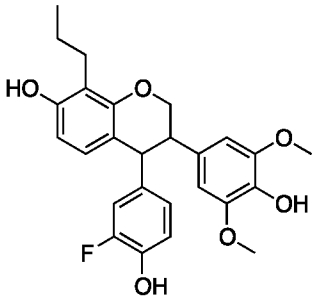
١٣



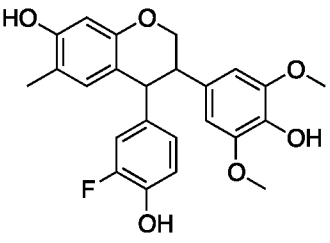
١١



١٧

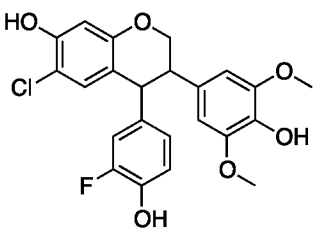


١٦

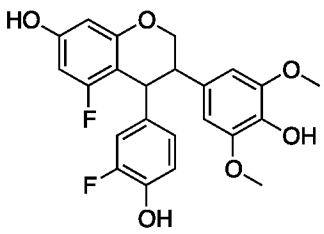


١٥

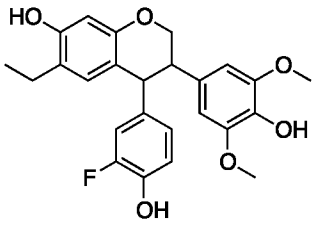
٥



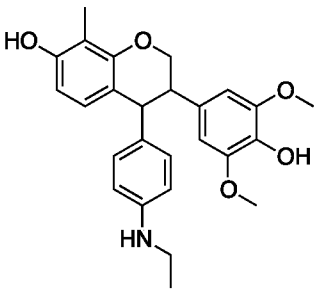
٢٠



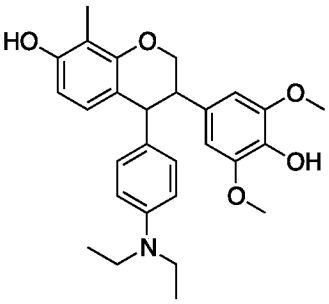
١٩



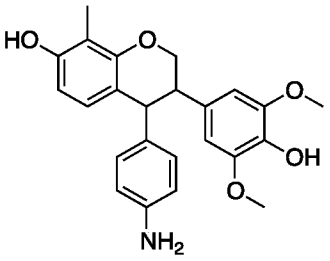
١٨



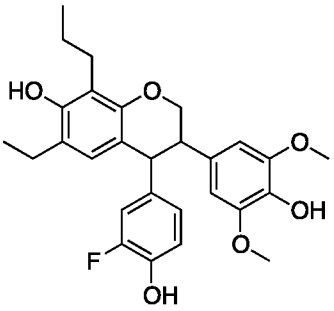
٢٣



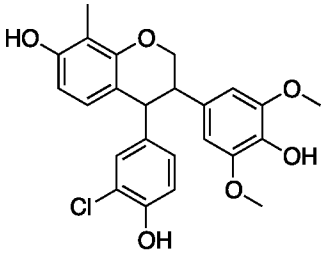
٢٢



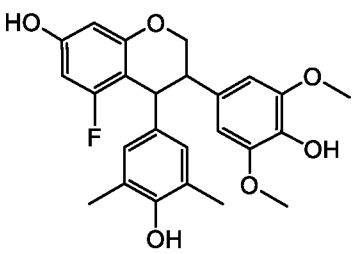
٢١



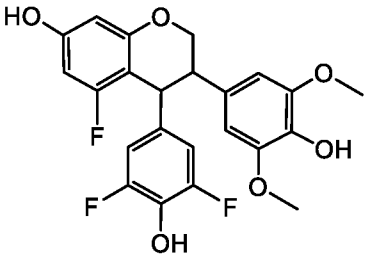
٢٥



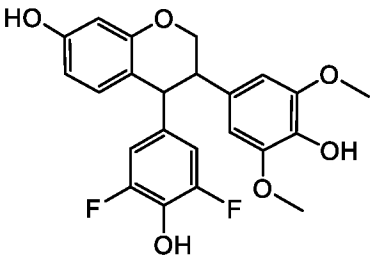
٢٤



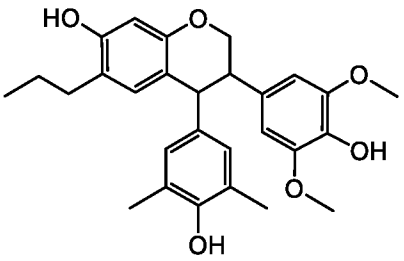
٢٧



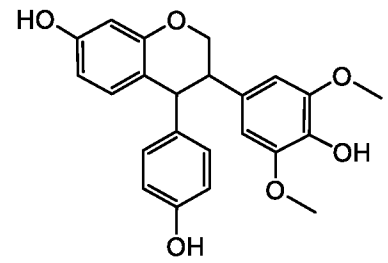
٢٦



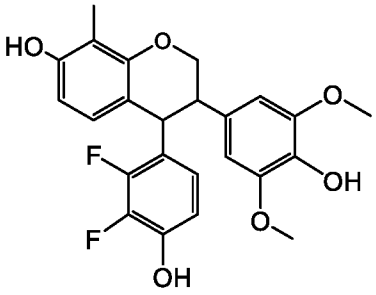
٢٩



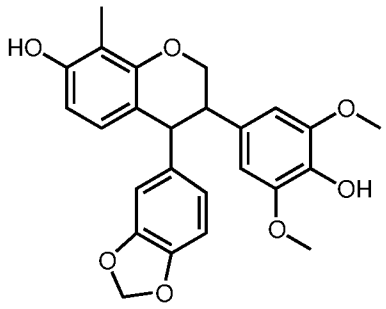
٢٨



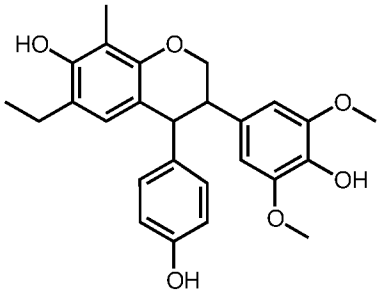
٣٠



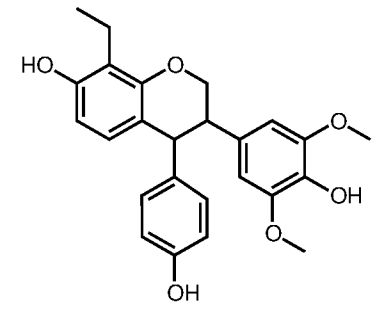
٣١



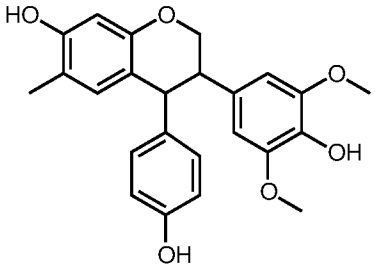
٣٢



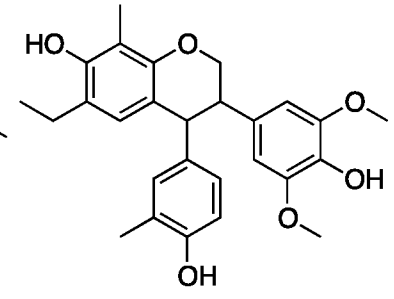
٣٣



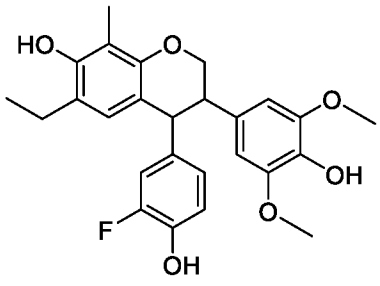
٣٤



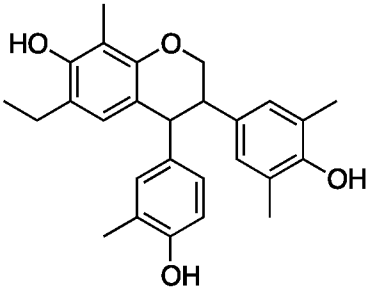
٣٥

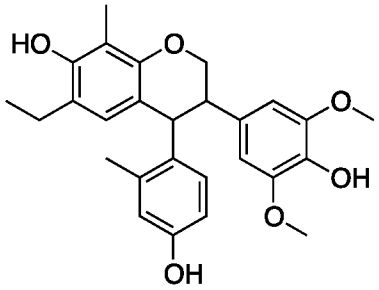


٣٦

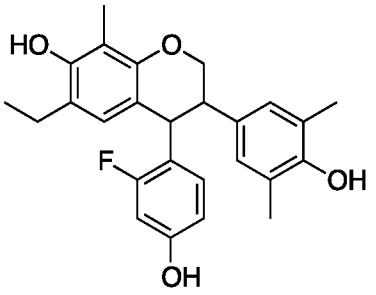


٣٧

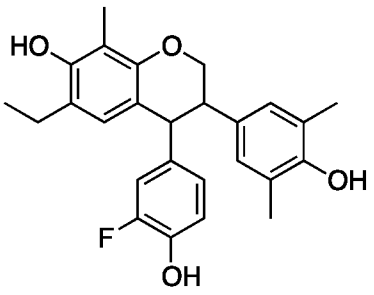




٣٨



٣٩



٤٠

٤١

١١- تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب بالصيغة (I) وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٠، بالترافق مع مادة حاملة carrier، أو مخففة diluent أو سواغ excipient مقبولة صيدلانياً.

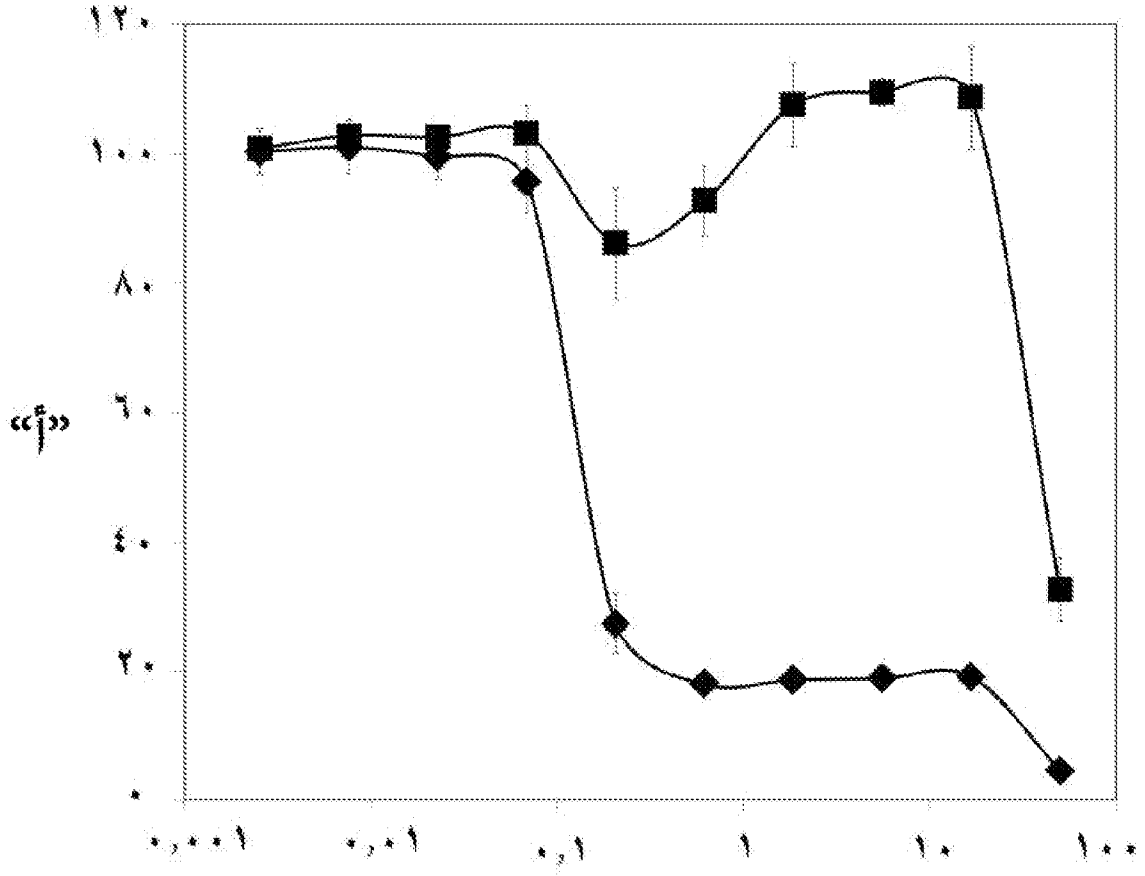
١٢- مركب بالصيغة (I) وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٠، للاستخدام في طريقة لمعالجة سرطان cancer في خاضع بحاجة لها، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من المركب المذكور بالصيغة (I).

١٣- المركب للاستخدام في طريقة للمعالجة وفقاً لعنصر الحماية ١٢، حيث يتم اختيار السرطان cancer من المجموعة التي تتكون من: سرطان البنكرياس pancreatic cancer، سرطان قولوني مستقيمي colorectal cancer، ورم ميلانومي melanoma، سرطان البروستاتا prostate cancer، سرطان الدماغ brain cancer (بما في ذلك بالأطفال والبالغين)، سرطان المبيض ovarian cancer، سرطان الثدي breast cancer، سرطان الرئة lung cancer، سرطان الكبد liver cancer، سرطان الرحم uterine cancer، ورم أرومي عصبي neuroblastoma، ورم الظهارة المتوسطة mesothelioma، الاستسقاء الخبيث malignant ascites أو سرطان الغشاء البريتوني peritoneal cancer.

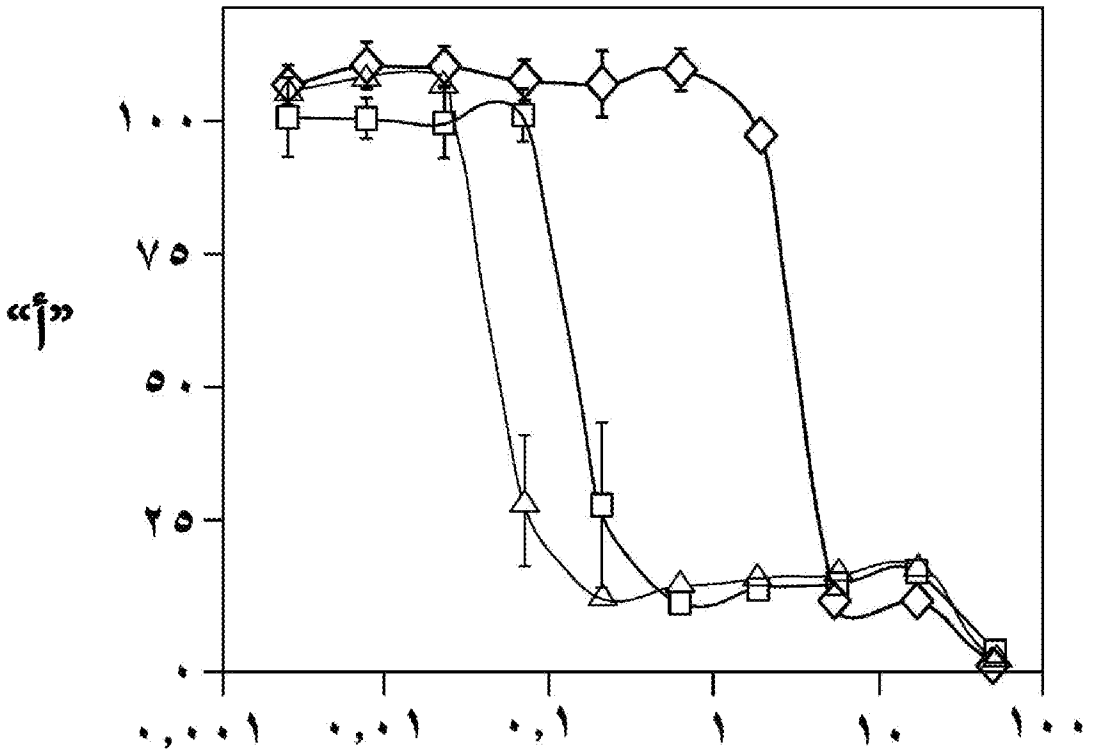
١٤- مركب بالصيغة (I) وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٠، للاستخدام في طريقة للمعالجة، حيث تكون المعالجة لخفض حدوث، او خطر، تكرار السرطان cancer في خاضع

يعتبر عرض لخطر تكرار السرطان cancer، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة من المركب المذكور بالصيغة (I).

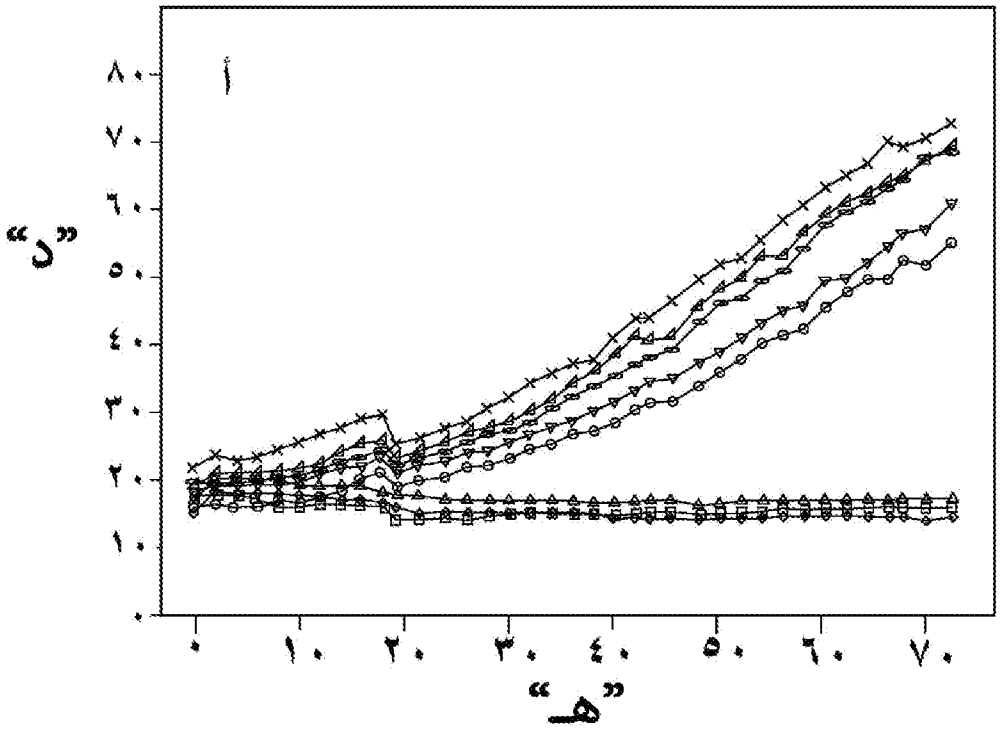
١٥- مركب بالصيغة (I) وفقاً لأي من عناصر الحماية ١ إلى ١٠، للاستخدام في طريقة لعلاج مرض في خاضع ناتج بواسطة خلايا سرطان جذعية cancer stem cells، تشتمل الطريقة على إعطاء الخاضع كمية فعّالة علاجياً من المركب المذكور بالصيغة (I).

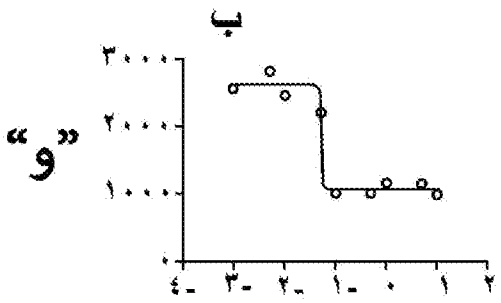


شكل ١

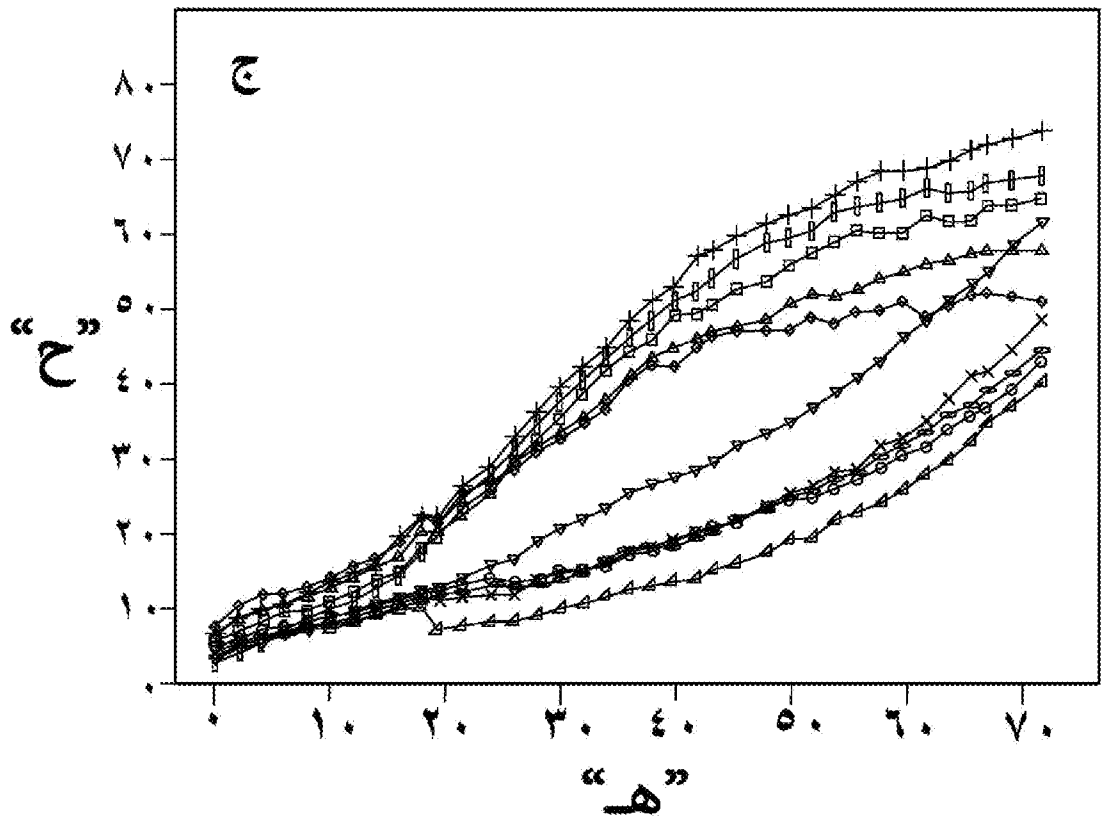


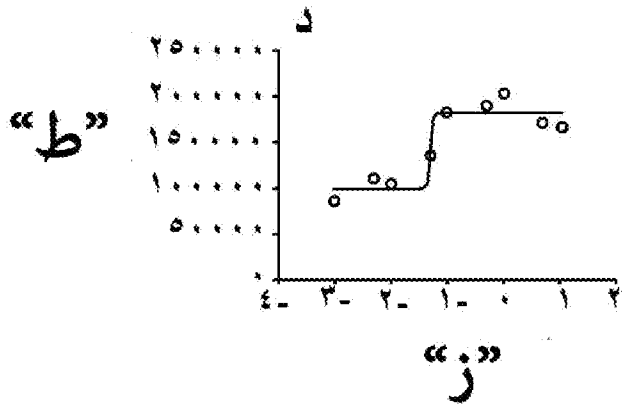
شكل ٢


أ
٨٠
٧٠
٦٠
٥٠
٤٠
٣٠
٢٠
١٠
٠
"د"
٠
١٠
٢٠
٣٠
٤٠
٥٠
٦٠
٧٠
"هـ"

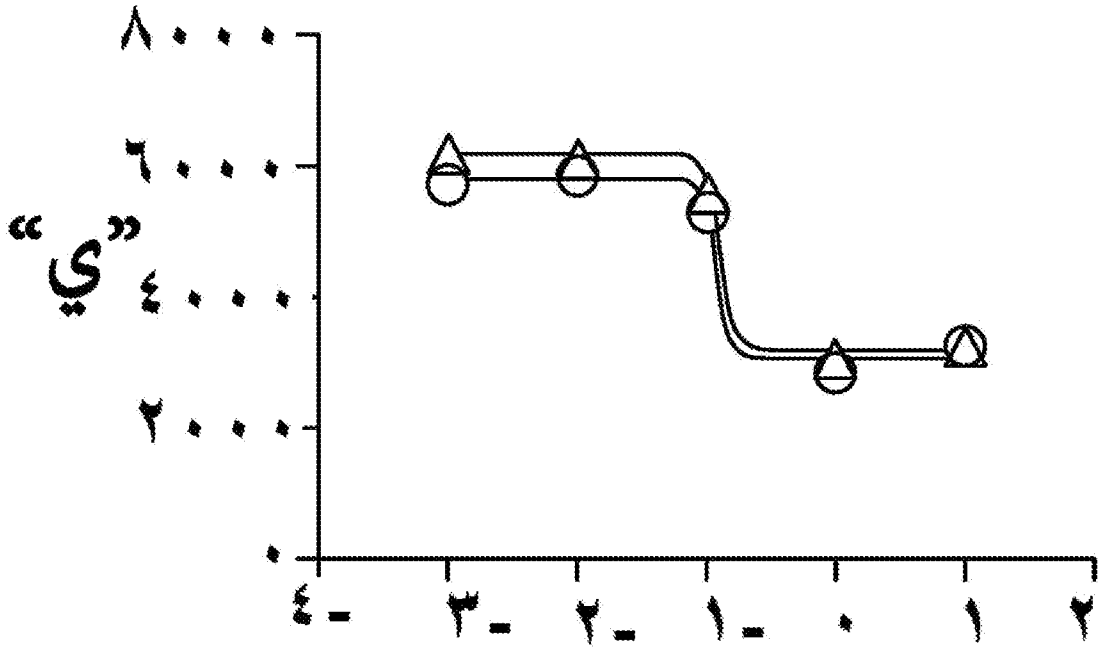

ب
٣٠٠٠٠
٢٠٠٠٠
١٠٠٠٠
٠
"و"
٤-
٣-
٢-
١-
٠
١
٢
"ز"

شكل ١٣أ

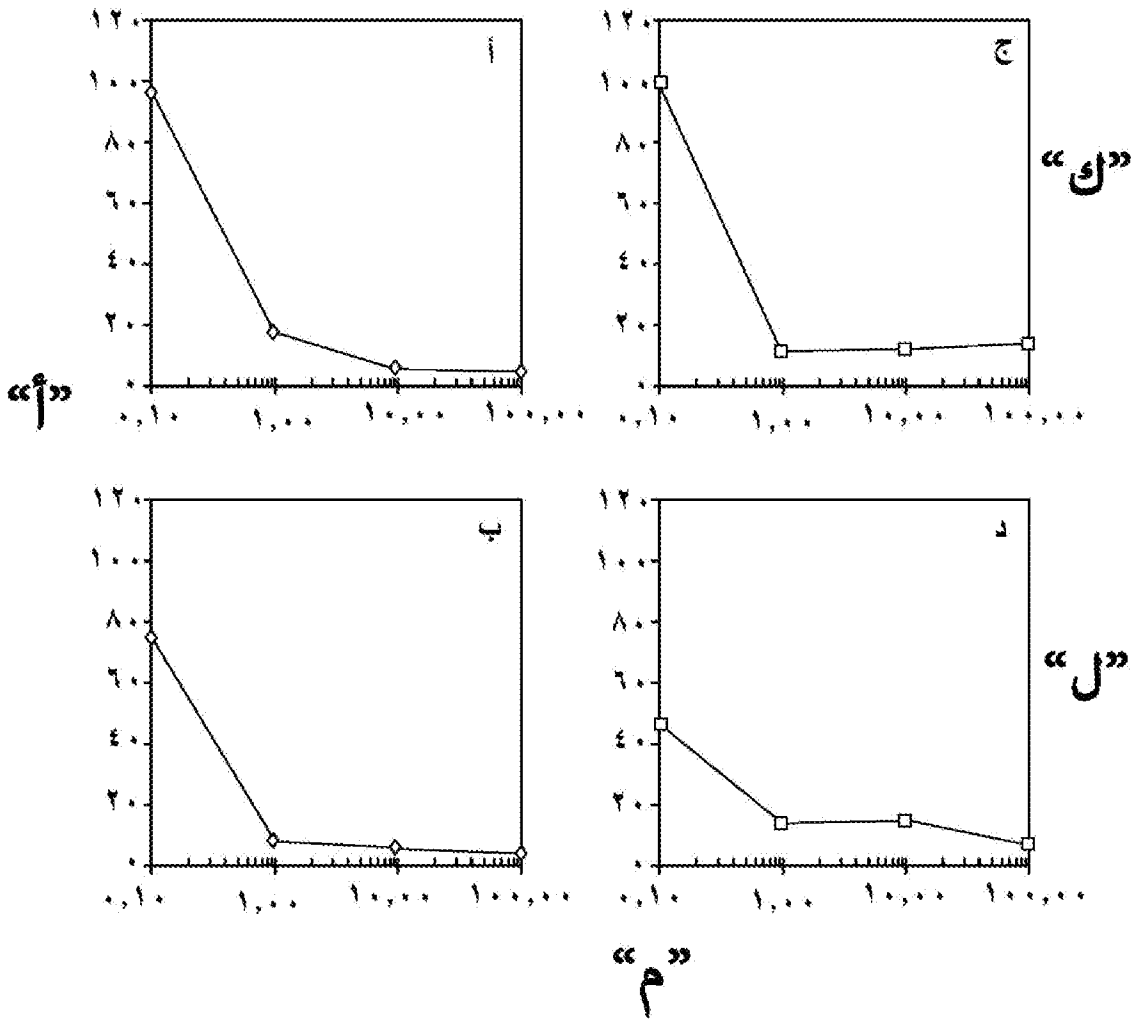

ج
٨٠
٧٠
٦٠
٥٠
٤٠
٣٠
٢٠
١٠
٠
"ح"
٠ ١٠ ٢٠ ٣٠ ٤٠ ٥٠ ٦٠ ٧٠
"هـ"


د
٢٥٠٠٠٠٠
٢٠٠٠٠٠٠
١٥٠٠٠٠٠
١٠٠٠٠٠٠
٥٠٠٠٠٠
٠
"ط"
٤- ٣- ٢- ١- ٠ ١ ٢
"ز"

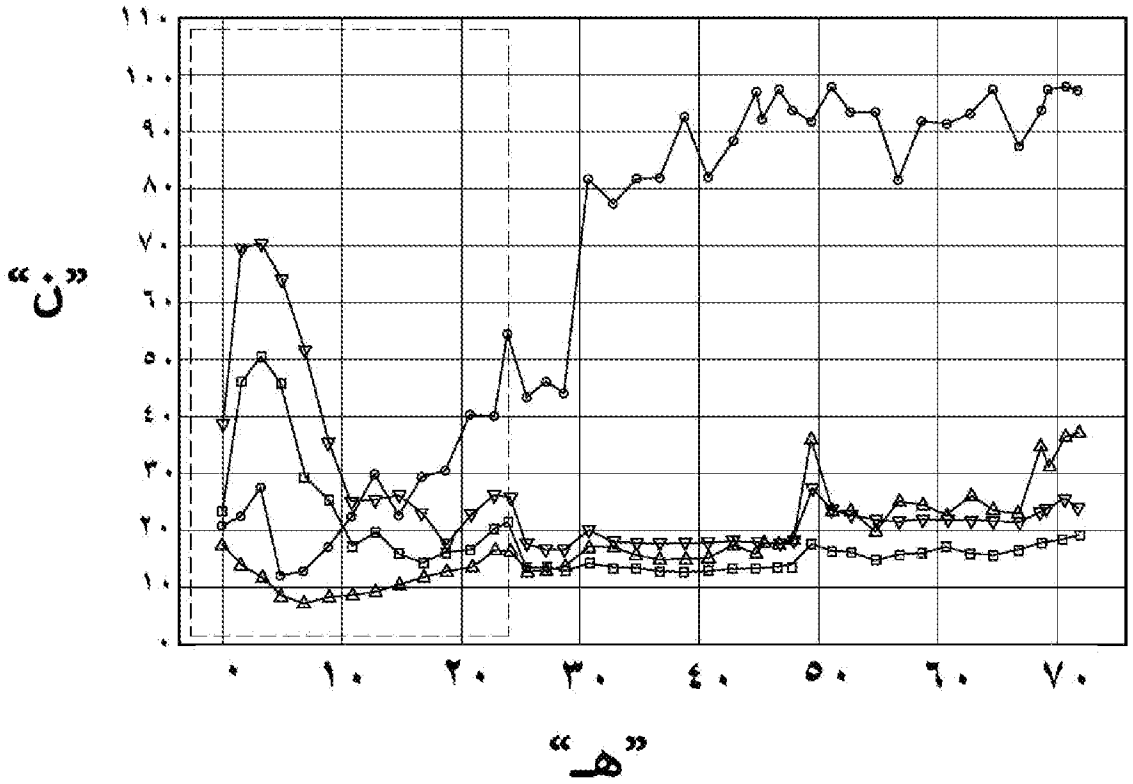
شكل ٣ب



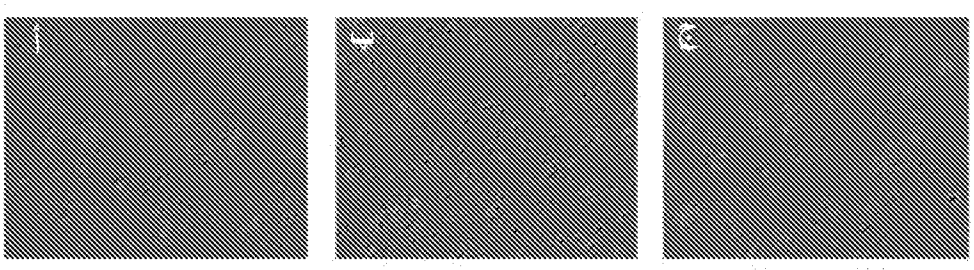
شكل ٤



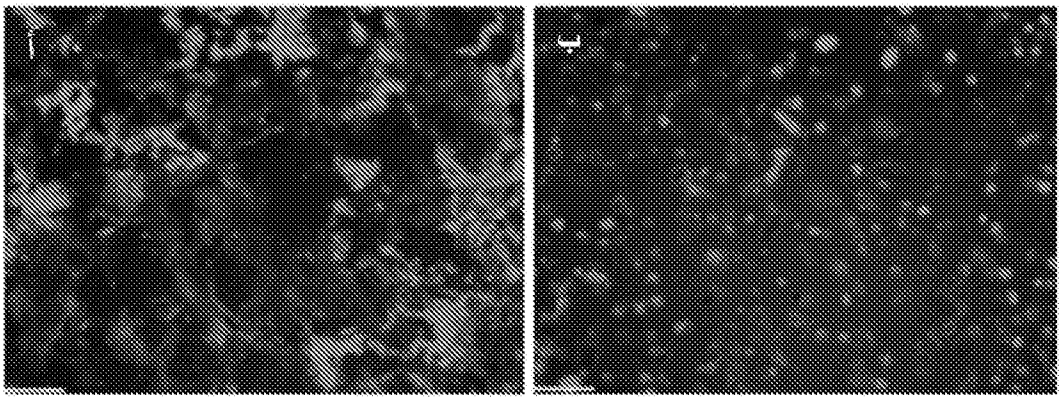
شكل ٥



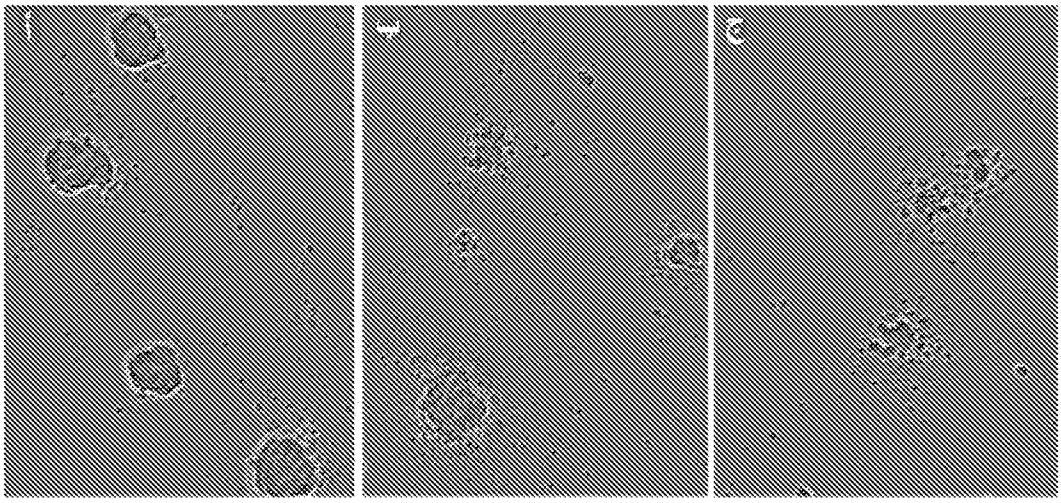
شكل ٦



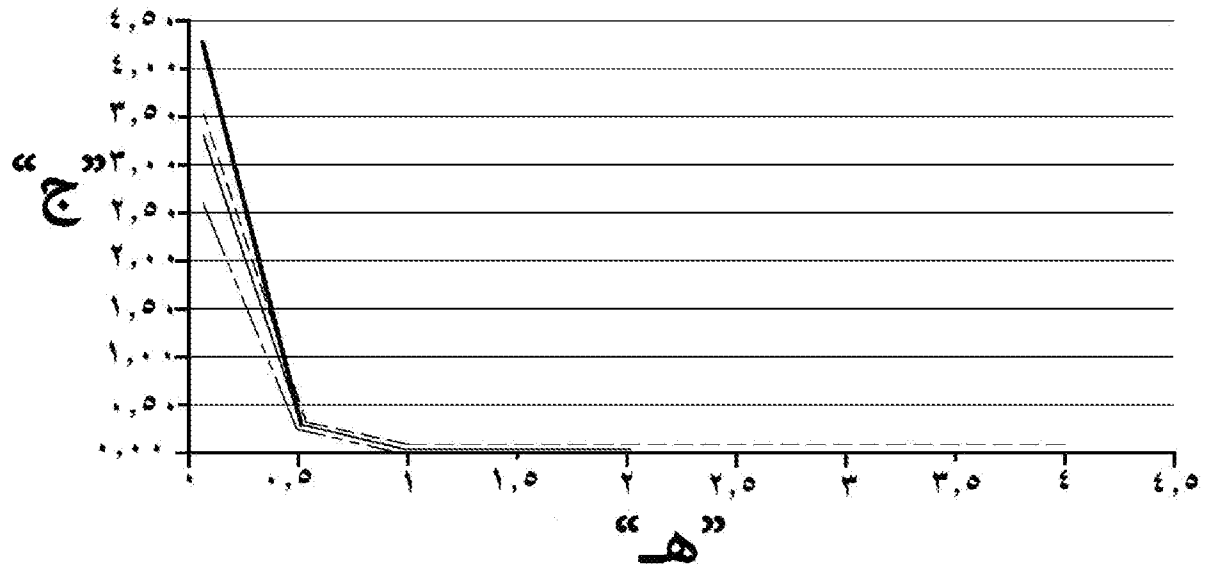
شكل ٧



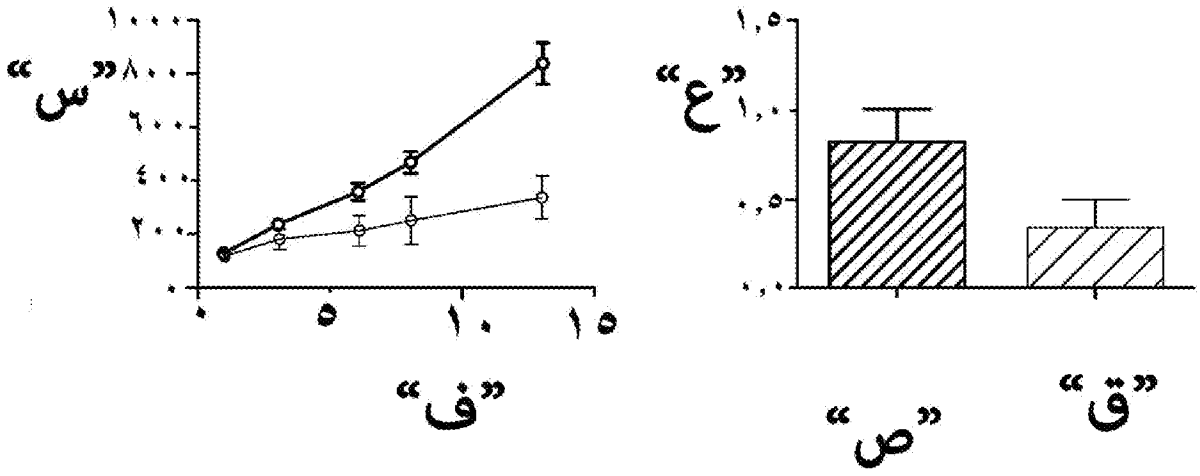
شكل ٨



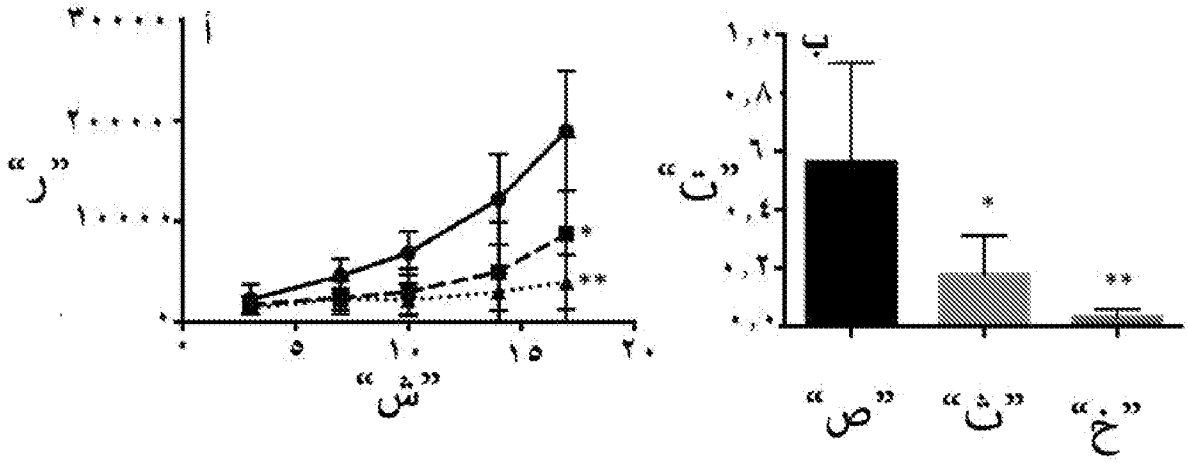
شكل ٩



شكل ١٠



شكل ١١



شكل ١٢

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية

صادرة عن
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي
ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية
بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa