



[11] رقم الشر : SA 99200090 A

[43] تاريخ النشر : 1426/11/01 هـ

الموافق : 2005/12/03 م

المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[19]

طلب براءة اختراع [12]

التصنيف الدولي :

Int. CL.: A61K 031/035

بيانات الأسبقية :

US 60/081.309 1998/04/10

[51]

اسم المخترع : راليف بلتون روبينسون

مقدم الطلب : فايزر بروكتس انك

[30]

العنوان : ايسترن بوينت رود ، جروتون الرمز البريدي :

06340 كونيكتيكوت، أمريكا

الجنسية : أمريكية

[72]

[71]

الوكيل :

المستشار القانوني / ناصر على كدسه

رقم الطلب : 99200090

تاريخ الإيداع : 1420/01/19 هـ

الموافق : 1999/05/05 م

[74]

[21]

[22]

اسم الاختراع : مشتقات حمض هيدروكساميك ثنائية
الحلقة

[54]

BICYCLIC HYDROXAMIC ACID
.DERIVATIVES

الملخص : مشتقات حمض هيدروكساميك ثنائية

الحلقية مركب من الصيغة حيث Z و Q كما هما مبينان في

المواصفة، بتركيزات دوائية تحتوى عليها و استعمالها

[57]

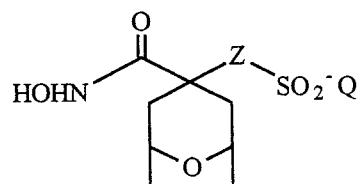
الدوائى.

بسم الله الرحمن الرحيم

مشتقات حمض هيدروكساميك ثنائية الحاقية

الملخص

مركب من الصيغة



حيث Z و Q كما هما مبينان في الموصفة، بتركيبيات دوائية تحتوى عليها و استعمالها الدوائى.

مشتقات حمض هيدروكساميك ثنائية الحلقة

الوصف الكامل

خلفية الإختراع

يتعلق الإختراع الحالى بمشتقات حمض هيدروكساميك ثنائية الحلقة وبتركيبات دوائية وطرق علاج.

مركبات الإختراع الحالى هى مثبطات لمتالوبروتينازات زنك، خاصة تلك التى تتتمى لمتالوبروتيناز النسيج بين الخلايا (تسمى أيضا MMP أو ماتريكسين) والعائلات الفرعية ربروليسين (المعروفه أيضا مثل أداميليسين) للمتزنكينات (رولينجز وأخرين، طرق في علم الإنزيمات، ٢٤٨، ٢٢٨-١٨٣ ١٩٩٥) وستوكر، وأخرين، علم البروتين، ٤، ٨٢٣-٨٤٠ (١٩٩٥)).

تحتوى حاليا، العائلة الفرعية MMP من الإنزيمات ١٧ عضوا (MMP-1، MMP-2، MMP-3، MMP-7، MMP-8، MMP-9، MMP-10، MMP-11، MMP-12، MMP-13، MMP-14، MMP-15، MMP-16، MMP-17، MMP-18، MMP-19، MMP-20). MMP's معروفة جيدا في الغالب بدورها في تجديد بروتينات النسيج بين الخلايا خارج الخلايا وحسب ذلك فهي تؤدى أدوارا هامة في عمليات فسيولوجية طبيعية مثل التكاثر، النمو والتباين. بالإضافة، فإن s's MMP تظهر في أحوال مرضية كثيرة التي يحدث فيها تجديد للنسيج الضام بصورة غير طبيعية. على سبيل المثال، فإن MMP-13 الذي هو إنزيم له نشاط قوى في تحلل كولاجين نوع ٢ (الكولاجين الرئيسي في الغضروف) يتضح أنه يظهر بصورة فائقة في غضروف التهاب مفصلي عظمي (ميشيل، وأخرين، جريدة الفحوص الطبية، ٩٧، ٧٦١ ١٩٩٦)). تظهر أيضا بصورة فائقة MMPs أخرى (MMP-2، MMP-3، MMP-8، MMP-9، MMP-12، MMP-17) في غضروف التهاب مفصلي عظمي ويتوقع أن تثبيط بعض أول هذه MMP يبطأ أو يوقف فقدان السريع لغضروف أمراض مفصل نموذجية مثل التهاب المفاصل والغضارب أو التهاب المفاصل الروماتويدي.

تعرف البربروليسينات الثديية مثل ADAMs (ديسينتجرين ومتالوبروتيناز)(ولفبرج، وأخرين، جريدة علم الخلية الحيوى، ١٣١، ٢٧٥-٢٧٨ ١٩٩٥)) وتحتوى مجال سيطرة ديسينتجرين بالإضافة إلى مجال سيطرة شبيه بميتالوبروتيناز. حتى الأن تم اكتشاف ٢٣ ADAM مميزة. ADAM-17، المعروف أيضا أنه الإنزيم المحول لأنفًا عامل تحلل الورم (TACE)، هو ADAM الأكثر شيوعا على الإطلاق. ADAM-17 (TACE) مسؤول عن إنسقاق ألفا عامل تحلل ورم مرتبط بخلية (TNF- α ، معروف أيضا أنه كاشكتين). يلاحظ أن TNF- α مشتمل في أمراض

معدية ومناعة ذاتية كثيرة (W. فريرس، مقالات FEBS، ١٩٩٩، ٢٨٥، ١٩٩ (١٩٩١)). إضافياً أكثر، فقد اتضح أن TNF- α هو المسبب الأساسي للإستجابة للإلتهاب التي تحدث في التهون والصدمة التعفيفية (سيبورنر، علم المناعة الطبية وعلم أمراض المناعة، ٦٢ S11 (١٩٩٢)). هناك شكلان من TNF- α ، بروتين غشاء من نوع ٢ له كتلة جزيئية نسبية ٢٦٠٠ (٢٦ كيلودالتون) وشكل قابل للذوبان كتلته ٧ كيلودالتون يتولد من البروتين المرتبط بالخلية بواسطة إنشقاق خاص محل للبروتين. ينطلق الشكل القابل للذوبان الذي كتلته ٧ كيلودالتون للعامل α TNF- α بواسطة الخلية ويكون مصحوباً بتأثيرات ضارة يسببها TNF- α . هذا الشكل من TNF- α لديه القدرة أيضاً على أداء وظيفته عند أماكن بعيدة عن مكان التخليق. لذلك، فإن مثبطات TACE تمنع تكوين TNF- α القابل للذوبان وتمنع التأثيرات الضارة للعامل القابل للذوبان.

١٠ مركبات الإلتراع المنتقاً هي مثبطات قوية للإنزيم أجريكاناز، الذي هو إنزيم هام في تحطيل أجريكان الغضروف. يعتقد أيضاً أن أجريكاناز هو ADAM. فقدان الأجريكان من خامة الغضروف هو عامل هام في تطور أمراض المفصل مثل إلتهاب المفاصل والعظام وإلتهاب المفاصل الروماتويدي ويتوقع أن تثبيط الأجريكاناز يبطأ أو يوقف فقدان الغضروف في هذه الأمراض.

١١ تتضمن ADAMs أخرى تظهر بوضوح في الحالات المرضية ADAM TS-1 (كونو، وآخرين، جريدة الكيمياء الحيوية، ٥٦٢-٥٥٦، ٢٧٢ (١٩٩٧))، و ADAM's 10,12,15 (ويسو، وآخرين، جمعية أبحاث الفيزياء الحيوية والكيمياء الحيوية، ٤٤٢-٤٣٧، ٢٣٥ (١٩٩٧)). كمعرفة من الإظهار، فإننا نقدر أن المواد الخاضعة للفسيولوجية والمصاحبة المرضية للإنزيمات ADAM's تزيد الأهمية الكلية لدور تثبيط هذا الصنف من الإنزيمات.

١٢ تتضمن الأمراض التي يوفر فيها تثبيط AMP's و/أو ADAM's فائدة علاجية: إلتهاب المفاصل (متضمناً إلتهاب المفاصل والعظام وإلتهاب المفاصل الروماتويدي)، مرض الأحشاء الملتهبة، مرض كرون، إنتفاخ الرئة، مرض الإجهاد التنفسى الحاد، الربو، مرض الإعاقة الرئوية المزمن، مرض الزهايمر، سمية نقل عضو، الهزال، تفاعلات الحساسية، زيادة الحساسية لتلامس حساسية، السرطان، تقرح النسيج، عودة الضيق، مرض الإلتهاب حول الأسنان، تحطيل أدمة الجلد الفقاعي، هشاشة العظام، تخلخل المفاصل الصناعية، تصلب الشرايين (متضمناً انفجار طبقة تصلب شريانى)، التمدد الأورطي (متضمناً تمدد أورطي في البطن وتمدد أورطي في المخ)، فشل القلب المحتقن، إحتشاء عضلى قلبي، السكتة، نقص الدم في المخ، إصابة الرأس، إصابة الحبل الشوكي، إضطرابات تحلل الأعصاب (الحادية والمزمنة)، إضطرابات المناعة الذاتية، مرض هنتينجتون، مرض

باركنسون، الصداع النصفي، الإكتئاب، ضعف الأعصاب الطرفية، الألم، ضعف الأوعية الدموية غير الشوكاني المخى، زيادة الذكاء أو الإدراك، التصلب الجانبي غير العضلى، التصلب المتعدد، تكوين أوعية دموية بالعين، إصابة القرنية، تحمل البقعة الملونة بالشبكة، إلتمام غير طبيعى للجروح، الحروق، البول السكرى، تغلغل الورم، نمو الورم، إنتشار الورم، ندبة القرنية، إلتهاب المتصلبة، الإيدز، التعفن، الصدمة التعفنية والأمراض الأخرى التى تميز بظهور متالوبروتيناز أو ADAM.

يتعلق هذا الإختراع أيضاً بطريقة استخدام مرکبات الإختراع في علاج الأمراض أعلاه في التدبيات، خاصة الأدميين، وبالتركيبيات الدوائية المفيدة من ذلك.

يلاحظ أن الإتحادات المختلفة من MMP's وADAM's تظهر في حالات مرضية مختلفة.

حسب ذلك فإنه تفضل المثبطات التي لها إنتقائيات خاصة للإنزيمات ADAM's و/أو MMP's المنفردة من أجل أمراض منفردة. على سبيل المثال، فإن إلتهاب المفاصل الروماتويدي هو مرض مفصل إلتهاب يتضمن بوجود مستويات زائدة من TNF وبفقدان مكونات نسيج خامة المفصل. في هذه الحالة، فإن المركب الذي يرتبط TACE وأجريكانز بالإضافة إلى MMP's مثل MMP-13 قد يكون هو العلاج المفضل. على النقيض، فإنه في مرض مفصل أقل إلتهاباً مثل إلتهاب المفاصل والعظام، فإنه قد يفضل المرکبات التي تربط MMP's المحللة للنسيج بين الخلايا مثل MMP-13 لكن لا ترتبط TACE.

اكتشف المخترعون الحاضرون أن من الممكن صنع مثبطات لها نشاط متالو بروتياز تبیانی.

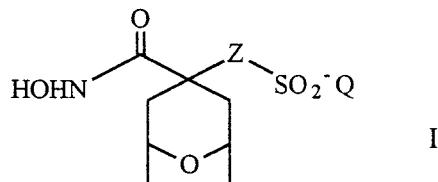
على الأخص، على سبيل المثال، فإن المخترعون أصبحت لديهم القدرة على صنع جزيئات تربط إنتقائياً متالوبروتياز-13 للنسيج بين الخلايا (MMP-13) بصورة أفضل من تشريط-1.

مثبطات متالوبروتياز النسيج بين الخلايا معروفة جيداً في المؤلف. على الأخص، فإن منشور PCT العالمية WO ٩٦/٣٣١٢٢، المنشورة ٢٤ أكتوبر ١٩٩٦، يشير إلى أحماض هيدروكساميك أمينوسلفونيل أريل حلقة مفيدة كمثبطات للإنزيم MMP. تشير براءة الإختراع الأمريكية ٥,٦٢٢,٦١٥، منشور PCT العالمية WO ٩٧/٢٠٨٢٤، منشور PCT العالمية WO ٩٨/٠٨٨٢٥ منشور PCT العالمية WO ٩٨/٢٧٠٦٩، و PCT العالمية WO ٩٨/٣٤٩١٨، المنشورة ١٣ أغسطس ١٩٩٨، المعرونة "مشتقات حمض هيدروكساميك سلفونيل أريل"، تشير كلها إلى أحماض هيدروكساميك حلقة مفيدة كمثبطات MMP. تشير منشورات PCT العالمية WO ٩٦/٢٧٥٨٣ و WO ٩٨/٠٧٦٩٧، المنشورة ٧ مارس ١٩٩٦ و ٢٦ فبراير ١٩٩٨ على الترتيب، إلى أحماض هيدروكساميك سلفونيل أريل. منشور PCT العالمية WO ٩٨/٠٣٥١٦، المنشورة ٢٩ يناير ١٩٩٨،

يشير إلى فوسفينات لها نشاط MMP. منشور PCT العالمية ٩٨/٣٤٩١٥، المنشورة ١٣ أغسطس ١٩٩٨، المعونة "مشقات بروبيون أميد b- سلفونيل N- هيدروكسي"، يشير إلى هيدروكساميدات بروبيونيل كمثبطات MMP مفيدة. منشور PCT العالمية WO ٩٨/٣٣٧٦٨، المنشورة ٦ أغسطس ١٩٩٨، المعونة "مشقات حمض هيدروكساميك أمينوسلفونيل أريل"، يشير إلى أحماض هيدروكساميك أمينوسلفونيل أريل مستبدلة-N. منشور PCT العالمية، WO ٩٨/٣٠٥٦٦، المنشورة ١٦ يوليو ١٩٩٨، المعونة "مشقات سلفون حلقية"، يشير إلى أحماض هيدروكساميك سلفون حلقية كمثبطات MMP. تطبيق براءة الاختراع الأمريكي المشروطة ٦٠/٥٥٢٠٨، المسجلة ٨ أغسطس ١٩٩٧، يشير إلى أحماض هيدروكساميك ثانى أريل كمثبطات MMP. تطبيق براءة الاختراع الأمريكي المشروطة رقم مسلسل ٦٠/٥٥٢٠٧، المنشورة ٨ أغسطس ١٩٩٧، المعونة "مشقات حمض هيدروكساميك أمينوسلفونيل أريل أكسى أريل"، يشير إلى أحماض هيدروكساميك سلفونيل أريل أكسى أريل كمثبطات MMP. تطبيق براءة الاختراع الأمريكي المشروطة ٦٠/٦٢٧٦٦ المسجلة ٢٤ أكتوبر ١٩٩٧، المعونة "استخدام المثبطات الإنقائية للإنزيم 13-MMP لعلاج التهاب المفاصل والعظام والأمراض الأخرى التي يتوسطها MMP"، يشير إلى استخدام المثبطات الإنقائية للإنزيم 13-MMP لعلاج الالتهابات والإضطرابات الأخرى. تطبيق براءة الاختراع الأمريكي المشروطة رقم مسلسل ٦٠/٦٨٢٦١، المسجلة ١٩ ديسمبر ١٩٩٧، يشير إلى استخدام مثبطات MMP لعلاج تكوين أوعية دموية وإضطرابات أخرى. كل التطبيقات والمنشورات المشار إليها أعلاه مندمجة هنا بالإشارة الكاملة.

الوصف العام للاختراع

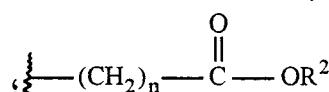
يتعلق الاختراع الحالى بمركب من الصيغة



حيث Z تكون NR^1 أو CH_2 ؛

R^1 هو هيدروجين، الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أريل

مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_6$) أو مجموعة من الصيغة:



n هو عدد صحيح من ١ إلى ٦

R^2 هو هيدروجين أو الكيل (C_1-C_6):

C₆) أكسى أريل (C₆-C₁₀) أريل مغاير (C₂-C₉) الكيل (C₁-C₆) أكسى أريل (C₆-C₁₀), أريل (C₆-C₁₀) الكيل (C₁-C₆) أكسى أريل مغاير (C₂-C₉) أو أريل مغاير (C₂-C₉) الكيل (C₁-C₆) أكسى أريل مغاير (C₂-C₉) المذكورين على أي من ذرات كربون الحلقة القادرة على تكوين رابطة إضافية بواسطة بديل واحد أو أكثر في الحلقة ينتهي على حدة من فلورو، كلورو بروموم، الكيل (C₁-C₆), الكوكسى (C₁-C₃), الكيل (C₁-C₆) برفلورو، الكوكسى (C₁-C₃) برفلورو، وأكسى أريل (C₆-C₁₀):
أو أملاح مقبولة دوائيا من ذلك.

يتعلق الإختراع الحالى أيضا بأملاح إضافة الحمض المقبولة دوائيا من مركبات الصيغة I.
الأحماض المستخدمة لتحضير أملاح إضافة الحمض المقبولة دوائيا من مركبات القاعدة سالفة الذكر
في هذا الإختراع هي تلك التي تتكون بها أملاح إضافة حمض غير سامة، يعنى، أملاح تحتوى
أنيونات مقبولة دوائيا، مثل أملاح الهيدروكلوريد، الهيدروبوريدي، الهيدروبوديد، النترات، السلفات،
الثاني سلفات، الفوسفات، فوسفاتات الحمض، الأسيتات، اللاكتات، السترات، ستارات الحمض،
الترترات، الثنائي ترترات، السكسينات، الماليات، الفومارات، الجلوكونات، السكارات، البنزوات،
الميثان سلفونات، الإيثان سلفونات، البنزين سلفونات، p-تولوين سلفونات والباموات [أى، ١-١، ١-
مثيلين- بيس-(٢- هيدروكسي- ٣- نافثوات)].

يتعلق الإختراع أيضا بأملاح إضافة قاعدة من الصيغة I. القواعد الكيميائية التي قد تستخدم
كمواد كاشفة لتحضير أملاح القاعدة المقبولة دوائيا من مركبات الصيغة I التي هي حامضية
بطبيعتها هي تلك التي يتكون منها أملاح قاعدة غير سامة مع تلك المركبات. تتضمن أملاح القاعدة
غير السامة تلك، لكن ليست محددة بها، تلك المستندة من تلك الكاتيونات المقبولة دوائيا مثل كاتيونات
فلز قلوي (مثل، بوتاسيوم وصوديوم) وكاتيونات فلز أرضى قلوي (مثل، كالسيوم و מגنسيوم)،
أمونيوم أو أملاح إضافة أمين قابلة للذوبان في الماء مثل N-مثيل جلوكامين-(مجلومين)، ثلاثي
إثيل-أمونيوم أو ثالثي إثيل أمونيوم، وأملاح الكانول أمونيوم الصغرى مثل تريس-(هيدروكسي
مثيل)- مثيل أمونيوم وأملاح قاعدة أخرى من أمينات عضوية مقبولة دوائيا.

المصطلح "الكيل"، حسب الإستخدام هنا، إذا لم يشار بغير ذلك، يتضمن شقوق هيدروكربون
أحادية التكافؤ مشبعة بها أجزاء خطية، متفرعة أو حلقة أو إتحادات من ذلك.

المصطلح "الكوكسى"، حسب الإستخدام هنا، يتضمن مجموعات الكيل-O- حيث يحدد "الكيل"
متلما أعلاه.

المصطلح "أريل"، حسب الإستخدام هنا، إذا لم يشار بغير ذلك، يتضمن شق عضوي مشتق من هيدروكربون أromaticي بازالة ذرة هيدروجين واحدة، مثل فنيل أو نفثيل.

المصطلح "أريل مغاير"، حسب الإستخدام هنا، إذا لم يشار بغير ذلك، يتضمن شق عضوي مشتق من مركب مغاير الحلقة أromaticي بازالة ذرة هيدروجين واحدة، مثل بيريديل، فوريل، بوروبل، ثينيل، أيزوثيريازوليل، إيميدازوليل، بنزيميدازوليل، ترازوبليل، بيرازينيل، بيريميديل، كوبنوليل، أيزوكوبنوليل، بنزوفوريل، أيزوبنزوفوريل، بنزوثينيل، بيرازوبليل، إندوليل، أيزوإندوليل، بورينيل، كاربازوبليل، أيزوكسازوزيليل، ثيازوبليل، أكسازوزيليل، بنزثيازوبليل، أو بنزوكسازوزيليل.

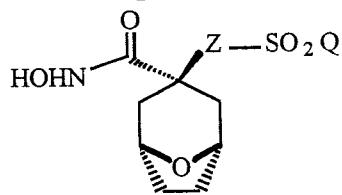
يتضمن الأريل المغاير المفضل بيريديل، فوريل، ثينيل، أيزوثيريازوليل، بيرازينيل، بيريميديل، بيرازوبليل، أيزوكسازوزيليل، ثيازوبليل أو أكسازوزيليل. يتضمن الأريل المغاير الأكثر تفضيلاً، بيريديل، فوريل أو ثينيل.

المصطلح "أسيل"، حسب الإستخدام هنا، إذا لم يشار بغير ذلك، يتضمن شق من الصيغة العامة $R-C=O$ - حيث R هو الكيل، الكوكسي، أريل، الكيل أريل، أو الكوكسي أريل والمصطلحات "الكيل" أو "أريل" تكون حسب التحديد أعلاه.

المصطلح "أكسي أسيل"، حسب الإستخدام هنا، يتضمن مجموعات $O-C-O$ - حيث أن "أسيل" محدد كما بأعلاه.

مركب الصيغة I قد يكون له مراكز شيرال ولذلك فإنه يتواجد في أشكال مواد ثنائية مجسمة ومواد متتماثلة مختلفة. يتعلق هذا الإختراع بكل الأيزومرات البصرية، المواد المتتماثلة كيميائياً والأيزومرات المجسمة من مركبات الصيغة I وخلطات من ذلك.

يفضل، تواجد مركبات الصيغة I كأيزومر خارجي من الصيغة:



٢٠ .

المركبات المفضلة الأخرى من الصيغة I هي تلك حيث يكون Q هو أريل (C_6-C_{10})، أريل (C_6-C_{10}) أكسي أريل مغاير (C_2-C_9) أو أريل (C_6-C_{10}) أكسي أريل (C_6-C_{10})، حيث قد تستبدل اختيارياً كل من أجزاء الأريل أو الأريل المغاير من المجموعات المذكورة أريل (C_6-C_{10})، أريل (C_6-C_{10}) أكسي أريل مغاير (C_2-C_9) أو أريل (C_6-C_{10}) أكسي أريل (C_6-C_{10}) بديل واحد أو

أمثلة على حدة من فلورو، كلورو، بروم، الكيل (C_1-C_6), الكوكسي (C_1-C_6) أو الكيل (C_1-C_3) برفلورو.

تتضمن مركبات مفضلة أكثر من الصيغة I تلك حيث يكون Q هو فنيل، بيريديل أكسى فنيل (يفضل أكثر ٤-بيريديل) أو فينوكسى فنيل مستبدل ببديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل (C_1-C_6)، الكوكسى (C_1-C_6) أو الكيل (C_1-C_3) برفلورو، يفضل أكثر أن تنتقى البدائل من فلورو، كلورو، الكوكسى (C_1-C_6) أو الكيل (C_1-C_6)، الأكثر تفضيلاً أن يكون البديل في الموضع-٤.

تتضمن مركبات مفضلة خاصة من الصيغة I ما يلى:

- ۱۰ - خارجی-[۴]-فلورو فینوکسی) بنزین سلفونیل امینو]-۸-اکسا ثانی حلقی [۲-۳]

۱ - اکتان-۳-هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛

۱۱ - خارجی-[۴]-فلورو فینوکسی) بنزین سلفونیل مثیل]-۸-اکسا ثانی حلقی [۳-۲-۱]

۱۲ - اکتان-۳-هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛

۱۳ - خارجی-[۴]-فینوکسی بنزین سلفونیل مثیل)-۸-اکسا ثانی حلقی [۳-۲-۱]-اکтан-۳-

۱۴ - هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛

۱۵ - خارجی-[۴]-فلورو ثانی فنیل-۴-بنزین سلفونیل مثیل)-۸-اکسا ثانی حلقی [۳-۲-۱]

۱۶ - اکتان-۳-هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛ و

۱۷ - خارجی-[۴]-کلورو فینوکسی) بنزین سلفونیل مثیل]-۸-اکسا ثانی حلقی [۳-۲-۱]

۱۸ - اکتان-۳-هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک.

تتضمن مركبات أخرى من الصيغة I للإختراع ما يلي:

- خارجی-[٤]- فینوکسی بنزین سلفونیل امینو)-٨- اکسا ثانی حلقی[١-٢-٣] اکتان-٣-

هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛

- خارجی-[٤]- (بیریدین-٤- یل اکسی) بنزین سلفونیل امینو]-٨- اکسا ثانی حلقی[٢-٣]

[١] اکتان-٣- هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛

- خارجی-[٤]- (٤- کلورو فینوکسی) بنزین سلفونیل امینو]-٨- اکسا ثانی حلقی[١-٢-٣]

اکتان-٣- هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛

- خارجی-[٤]- (٤- کلورو فینوکسی) بنزین سلفونیل-[٣- داخلي- هیدروکسی کاربامویل-٨- اکسا

ثانی حلقی[٣-١-٢-٣] اکت-٣- یل) امینو] حمض بروبیونیک؛

- ۳-]]-(۴- کلورو فینوکسی) بنزین سلفونیل[-(۳- داخلی- هیدروکسی کاربامویل-۸- اکسا
شانی حلقی[۱-۲-۳- یل) امینو] استر اثیل حمض بروبیونیک؛
- ۳-]]-(۴- فلورو فینوکسی) بنزین سلفونیل[-(۳- داخلی- هیدروکسی کاربامویل-۸- اکسا
شانی حلقی[۱-۲-۳- یل)- امینو] حمض بروبیونیک؛
- ۳-]]-(۴- فلورو فینوکسی) بنزین سلفونیل[-(۳- داخلی- هیدروکسی کاربامویل-۸- اکسا
شانی حلقی[۱-۲-۳- یل)- امینو] استر اثیل حمض بروبیونیک؛
- ۳- خارجی-{-(۴- فلورو فینوکسی) بنزین سلفونیل مثیل امینو}-۸- اکسا ثانی
حلقی[۱-۲-۳- اکتان-۳- هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛
- ۳- داخلی-[۴- فلورو فینوکسی) بنزین سلفونیل امینو]-۸- اکسا ثانی حلقی[۱-۲-۳-
اکتان-۳- هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛ ۱۰
- ۳- خارجی-{-(۴- فلورو فینوکسی) بنزین سلفونیل بیریدین-۳- یل مثیل امینو}-۸-
اکسا ثانی حلقی[۱-۲-۳- اکتان-۳- هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛
- ۳- خارجی-[۴- فلورو بنزیل اکسی) بنزین سلفونیل امینو]-۸- اکسا ثانی حلقی[۱-۲-۳-
اکتان-۳- هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛ ۱۱
- ۳- خارجی-(۴- بنزیل اکسی بنزین سلفونیل امینو)-۸- اکسا ثانی حلقی[۱-۲-۳- اکتان-
۳- هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛
- ۳- خارجی-(۴- بنزیل اکسی بنزین سلفونیل مثیل)-۸- اکسا ثانی حلقی[۱-۲-۳- اکتان-
۳- هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛ ۱۲
- ۳- خارجی-{مثیل-[۴- (بیریدین-۴- یل اکسی) بنزین سلفونیل] امینو}-۸- اکسا ثانی
حلقی[۱-۲-۳- اکتان-۳- هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛ ۲۰
- ۳- خارجی-(۴- میثوکسی بنزین سلفونیل امینو)-۸- اکسا ثانی حلقی[۱-۲-۳- اکتان-۳-
هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛
- ۳- خارجی-(۴- میثوکسی بنزین سلفونیل مثیل)-۸- اکسا ثانی حلقی[۱-۲-۳- اکتان-۳-
هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛
- ۳- خارجی-۵- بیریدین-۲- یل ثیوفن-۲- سلفونیل امینو)-۸- اکسا ثانی حلقی[۱-۲-۳-
اکتان-۳- هیدروکسی امید حمض کربوکسیلیک؛ ۲۵

- ٣ - خارجي-(٤- فينوكسي بنزين سلفونيل أمينو)-٨- أكسا ثانى حلقى[١-٢-٣] أكتان-٣- هيدروكسي أميد حمض كربوكسليك؛
- ٣ - خارجي-[٤-(بيريدين-٤- يل أكسى) بنزين سلفونيل مثيل]-٨- أكسا ثانى حلقى[٢-٣- ١] أكتان-٣- هيدروكسي أميد حمض كربوكسليك؛
- ٣ - خارجي-[٤-(بيريدين-٤- يل أكسى) بنزين سلفونيل أمينو]-٨- أكسا ثانى حلقى[٢-٣- ١] أكتان-٣- هيدروكسي أميد حمض كربوكسليك؛
- ٣ - خارجي-[٤- كلورو فينوكسي) بنزين سلفونيل مثيل]-٨- أكسا ثانى حلقى[١-٢-٣- أكتان-٣- هيدروكسي أميد حمض كربوكسليك؛
- ٣ - خارجي-[٤- كلورو فينوكسي) بنزين سلفونيل أمينو]-٨- أكسا ثانى حلقى[١-٢-٣- أكتان-٣- هيدروكسي أميد حمض كربوكسليك؛
- ٣ - خارجي-[٤- كلورو فينوكسي) بنزين سلفونيل-(٣- داخلى- هيدروكسي كاربامويل-٨- أكسا ثانى حلقى[١-٢-٣- يل) أمينو] حمض بروبيونيك؛
- ٣ - [٣- داخلى- هيدروكسي كاربامويل-٨- أكسا ثانى حلقى[١-٢-٣- يل)-(٤- فينوكسي بنزين سلفونيل)- أمينو] حمض بروبيونيك؛
- ٣ - خارجي-[٤- فلورو فينوكسي) بنزين سلفونيل] بيريدين-٣- يل مثيل أمينو]-٨- أكتان-٣- هيدروكسي أميد حمض كربوكسليك؛
- ٣ - خارجي-[٤- فلورو فينوكسي) بنزين سلفونيل] بيريدين-٣- يل مثيل أمينو]-٨- أكسا ثانى حلقى-[١-٢-٣- هيدروكسي أميد حمض كربوكسليك؛
- ٣ - خارجي-[٤- فينوكسي بنزين سلفونيل) بيريدين-٣- يل مثيل أمينو]-٨- أكسا ثانى حلقى[١-٢-٣- أكتان-٣- هيدروكسي أميد حمض كربوكسليك؛
- ٣ - خارجي-{مثيل[٤-(بيريدين-٤- يل أكسى) بنزين سلفونيل] أمينو}-٨- أكسا ثانى حلقى[١-٢-٣- أكتان-٣- هيدروكسي أميد حمض كربوكسليك؛
- ٣ - خارجي-(٥- أيزوكسازول-٣- يل- ثيوفن-٢- سلفونيل أمينو)-٨- أكسا- ثانى حلقى[١-٢-٣- أكتان-٣- هيدروكسي أميد حمض كربوكسليك؛ و
- ٣ - خارجي-(٥- فنيل ثيوفن-٢- سلفونيل أمينو)-٨- أكسا ثانى حلقى[١-٢-٣- أكتان-٣- هيدروكسي أميد حمض كربوكسليك؛
- ٢٥ يتعلق الإخراج الحالى أيضا بتركيب دوائى لعلاج حالة تتقى من المجموعة المتكونة من التهاب المفاصل (متضمنا التهاب المفاصل والعظام والتهاب المفاصل الروماتويدى)، مرض الأحشاء الملتهبة، مرض كرون، إنتفاخ الرئة، مرض الإعاقة الرئوية المزمن، مرض الزهايمر، سمية نقل

- عضو، الهزال، تفاعلات حساسية، الحساسية الزائدة للامس حساسية، السرطان (مثل سرطان ورم صلب متضمنا سرطان القولون، الثدي، الرئة والبروستاتا وأمراض الدم الخبيثة متضمنة اللوكيميا والليمفوما)، تقرح النسيج، عودة الضيق، مرض الإلتهاب حول الأسنان، تحلل أدمة الجلد الفقاعي، هشاشة العظام، تخلخل المفاصل الصناعية، تصلب الشرايين (متضمنا إنفجار طبقة تصلب شريانى)، التمدد الأورطي (متضمنا تمدد أورطي في البطن وتمدد أورطي في المخ)، فشل القلب المحتقن، احتشاء عضلي قلبي، السكتة، نقص الدم في المخ، إصابة الرأس، إصابة الحبل الشوكي، إضطرابات تحلل الأعصاب (الحادية والمزمنة)، إضطرابات المناعة الذاتية، مرض هنتينجتون، مرض باركنسون، الصداع النصفي، الإكتاب، ضعف الأعصاب الطرفية، الألم، ضعف الأوعية الدموية غير الشوكي المخى، زيادة الذكاء أو الإدراك، التصلب الجانبي غير العضلى، التصلب المتعدد، تكوين أوعية دموية بالعين، إصابة القرنية، تحلل البقعة الملونة بالشبكة، إلتام غير طبيعي للجرح، الحروق، البول السكري، تغلغل الورم، نمو الورم، انتشار الورم، ندبة القرنية، إلتهاب المتصلبة، الإيدز، التعفن، الصدمة التعفنية والأمراض الأخرى التي تتسم بنشاط متالو بروتيناز والأمراض الأخرى التي تتسم بنشاط ربروليسين ثديي في كائن ثديي، متضمنا آدمي، يشمل كمية من مركب الصيغة I أو ملح مقبول دوائيا منه مؤثر في تلك العلاجات ومادة حاملة مقبولة دوائيا.
- يتعلق الإختراع الحالى أيضا بتركيب دوائى من أجل تثبيط (أ) متالو بروتينازات النسيج بين الخلايا أو متالو بروتينازات أخرى مشتملة فى تحلل النسيج بين الخلايا، أو (ب) ربروليسين ثديي (مثل أجريكاناز أو ADAM's TS-1,10,12,15,17، الأكثر تفضيلا ADAM-17) فى ثديي، متضمنا آدمي، يشمل كمية مؤثرة من مركب الصيغة I أو ملح مقبول دوائيا من ذلك.
- يتعلق الإختراع الحالى بطريقة لعلاج حالة تنتقى من المجموعة المكونة من إلتهاب المفاصل (متضمنا إلتهاب المفاصل والعظام وإلتهاب المفاصل الروماتويدى)، مرض الأحشاء الملتهبة، مرض كرون، إنفراخ الرئة، مرض الإعاقة الرئوية المزمن، مرض الزهايمر، سمية نقل عضو، الهزال، تفاعلات حساسية، الحساسية الزائدة للامس حساسية، السرطان، تقرح النسيج ، عودة الضيق، مرض الإلتهاب حول الأسنان، تحللأدمة الجلد الفقاعي، هشاشة العظام، تخلخل المفاصل الصناعية، تصلب الشرايين (متضمنا إنفجار طبقة تصلب شريانى)، التمدد الأورطي (متضمنا تمدد أورطي في البطن وتمدد أورطي في المخ)، فشل القلب المحتقن، احتشاء عضلي قلبي، السكتة، نقص الدم في المخ، إصابة الرأس، إصابة الحبل الشوكي، إضطرابات تحلل الأعصاب (الحادية والمزمنة)، إضطرابات المناعة الذاتية، مرض هنتينجتون، مرض باركنسون، الصداع النصفي،

الإكتاب، ضعف الأعصاب الطرفية، الألم، ضعف الأوعية الدموية غير الشوكاني المخى، زيادة الذكاء أو الإدراك، التصلب الجانبي غير العضلى، التصلب المتعدد، تكوين أوعية دموية بالعين، إصابة القرنية، تحلل البقعة الملونة بالشبكيه، إلتام غير طبيعى للجروح، الحروق، البول السكرى، تغلغل الورم، نمو الورم، إنتشار الورم، ندبة القرنية، التهاب المتصلبة، الإيدز، التعفن، الصدمة التعفيفية والأمراض الأخرى التى تتسم بنشاط متالوبروتيناز والأمراض الأخرى التى تتسم بنشاط ربروليسين ثديي فى كائن ثديي، متضمناً آدمي، تشمل إعطاء الثديي المذكور كمية من مركب الصيغة I أو ملح مقبول دوائياً منه مؤثرة في معالجة تلك الحالة.

يتعلق الإختراع الحالى أيضاً بطريقه لتنبيط (أ) متالوبروتينازات النسيج بين الخلايا أو متالوبروتينازات أخرى مشتملة في تحلل النسيج بين الخلايا، أو (ب) ربروليسين ثديي (مثل أجريكاناز أو ADAM's TS-1,10,12,15,17، يفضل 17) في كائن ثديي، متضمناً آدمي، تشمل إعطاء الثديي المذكور كمية مؤثرة من مركب الصيغة I أو ملح مقبول دوائياً منه.

يشتمل هذا الإختراع أيضاً تركيبات دوائية تحتوى مصادر دواء من مركبات الصيغة I. يشتمل هذا الإختراع أيضاً طرق لعلاج أو منع إضطرابات يمكن علاجها أو منها بتتنبيط متالوبروتينازات النسيج بين الخلايا أو تنبيط ربروليسين ثديي تشمل إعطاء مصادر دواء مركبات الصيغة I. مركبات الصيغة I التي بها مجموعات حرة أمينية، أميدية، هيدروكسى أو كربوكسليك يمكن تحويلها إلى مصادر دواء. تتضمن مصادر الدواء مختلف حمض أميني، أو سلسلة عديد بتتيد من إثنين أو أكثر (مثلاً، ٢، ٣ أو ٤) من مخلفات حمض أميني مرتبطة تساهيما من خلال روابط بتتيد مع مجموعات أمينية، هيدروكسى أو كربوكسليك حرة من مركبات الصيغة I. تتضمن بقايا الحمض الأميني الأحماض الأمينية العشرين الطبيعية التي يرمز إليها شيوعاً برموز مكونة من ٣ حروف وتتضمن أيضاً -هيدروكسى برولين، هيدروكسى ليسين، دموسين، أيزودموسين، ٣- مثيل هيسيدين، نورفالين، بيتا- لأنين، جاما- أمينو حمض بوتيريك، سيرولين، هوموسيدين، هوموسرين، أورنيثين وسلفون ميثيونين. تتضمن مصادر الدواء مركبات حيث ترتبط كربونات، كاربامات، أميدات وإسترارات الكيل تساهيما مع بدائل الصيغة I أعلاه من خلال السلسلة الجانبية لمصدر الدواء الكربونيل كربون.

يقدر ذو المهارة العاديه في المجال أن مركبات الإختراع مفيدة في علاج سلسلة كبيرة من الأمراض. يقدر ذو المهارة العاديه في المجال أيضاً أنه عند استخدام مركبات الإختراع في علاج

مرض خاص فإن مركبات الإختراع قد تتحد مع العوامل العلاجية الموجودة المختلفة المستخدمة لذلك المرض.

من أجل علاج التهاب المفاصل الروماتويدي، فإن مركبات الإختراع قد تتحد مع عوامل مثل مثبطات TNF- α مثل مضادات الأجسام أحادية النسخ المضادة للعامل TNF وجزيئات جلوبولين مناعي مستقبل TNF (مثل إنبرل)، ميثوتريكسات قليل الجرعة، لفونيميد، هيدروكسي كلوروكيدين، d-بنسلالمين، أورانوفين أو ذهب في الدم أو بالدم.

يمكن أيضاً أن تستخدم مركبات الإختراع في إتحاد مع عوامل علاجية موجودة لمعالجة التهاب المفاصل والعظم. تتضمن العوامل الملائمة التي تستخدم في الإتحاد عوامل مضادة للالتهاب غير إسترويدية قياسية (هنا لاحقاً NSAID's) مثل بيروكسيكام، ديكلوفيناك، أحماض بروبيونيك مثل نابروكسين، فلوي بروفن، فنوبروفن، كيتوبروفن وإيبوبروفن، فينامات مثل حمض مفامييك، إنديوميثازين، سولينداك، أبازون، بيرازولونات مثل فنيل بوتازون، سالسيلات مثل أسبرين، مثبطات COX-2 مثل سلوكوكسيب وروفكوكسيب، مسكنات الألم، والعلاجات داخل المفاصل مثل الكورنيكوسترويدات وأحماض هيدالورونيك مثل هيدالجان وسينيفيسك.

قد تستخدم مركبات الإختراع الحالى أيضاً في إتحاد مع عوامل مضادة للسرطان مثل إنديوستاتين وأنجيوستاتين أو أدوية سامة للخلايا مثل أدريراميسين، دونوميسين، سيس- بلاتين، إتوبوسيد، تاكسول، تاكسوتر، والالكلويدات، مثل فنكرستين، ومضادات الأيض مثل ميثوتريكسات.

قد تستخدم مركبات الإختراع الحالى أيضاً في إتحاد مع عوامل لعلاج القلب والأوعية الدموية مثل مثبطات قناة الكالسيوم، العوامل المقللة للدهون مثل ستاتينات، فيبرات، مثبطات- بيتا، مثبطات ACE، معارضات مستقبل أنجيوتنسين-2 و مثبطات تجمع الصفائح الدموية.

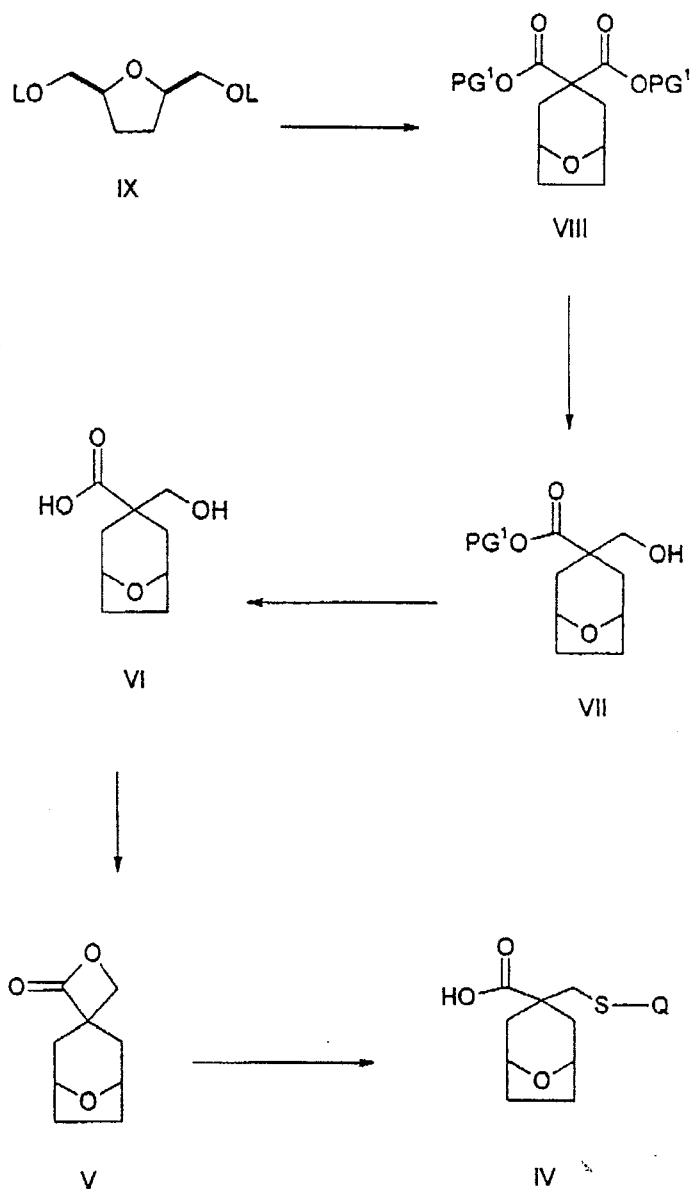
قد تستخدم أيضاً مركبات الإختراع الحالى في إتحاد مع عوامل لعلاج الجهاز العصبي المركزي مثل مضادات الإكتناب (مثل سرترالين)، أدوية مضادة للشلل الرعاش (مثل دبرنيل، L-دوبا، ركوب، ميرانتكس، مثبطات MAO مثل سلجين وراساجيلين، مثبطات comP مثل تسمار، مثبطات A-2، مثبطات إعادة التناقل دوبامين، معارضات NMDA، مضادات نيكوتين، مضادات دوبامين و مثبطات الإنزيم المكون لأكسيد النيتريك في الخلية العصبية)، وأدوية مضادة للزهايمر مثل أريسبت، تاكرین، مثبطات COX-2، بروبنتو فيلين أو متريفونات.

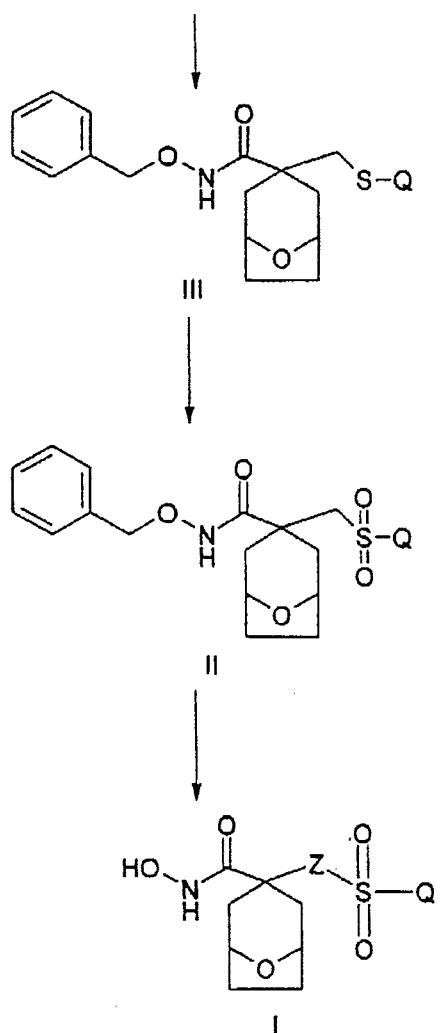
قد تستخدم مركبات الإختراع الحالى أيضاً في إتحاد مع عوامل لعلاج هشاشة العظام مثل درولوكسفين أو فوسوماكس وعوامل مثبطة للمناعة مثل FK-506 وراباميسين.

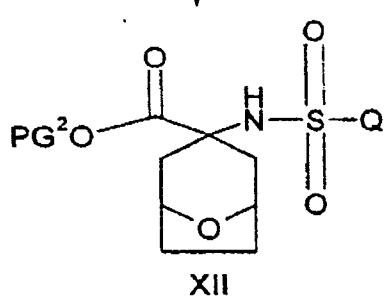
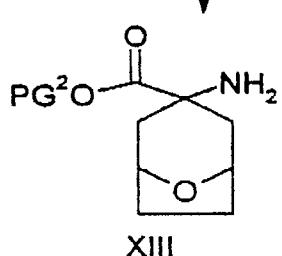
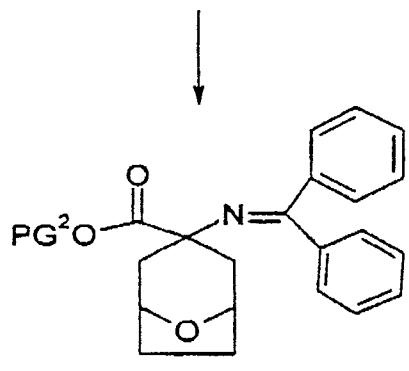
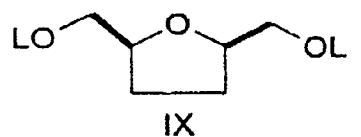
الوصف التفصيلي

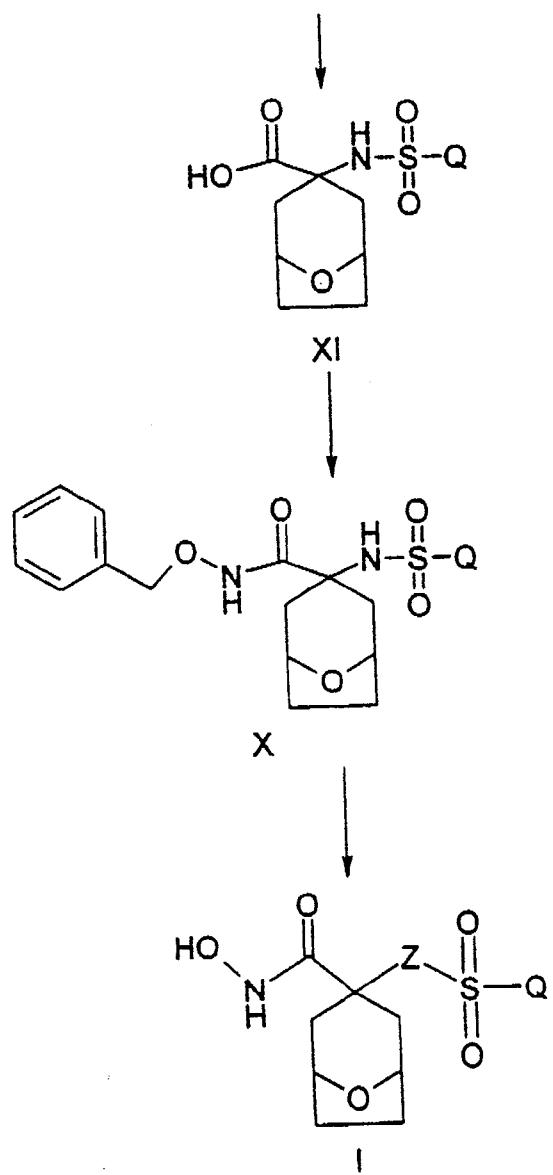
توضح برامج التفاعل التالية تحضير مركبات الإختراع الحالى. إذا لم يشار بغير ذلك، فإن n ، R^1 ، R^2 ، Q و Z فى برامج التفاعل والمناقشة التى تليها تكون حسب التحديد أعلاه.

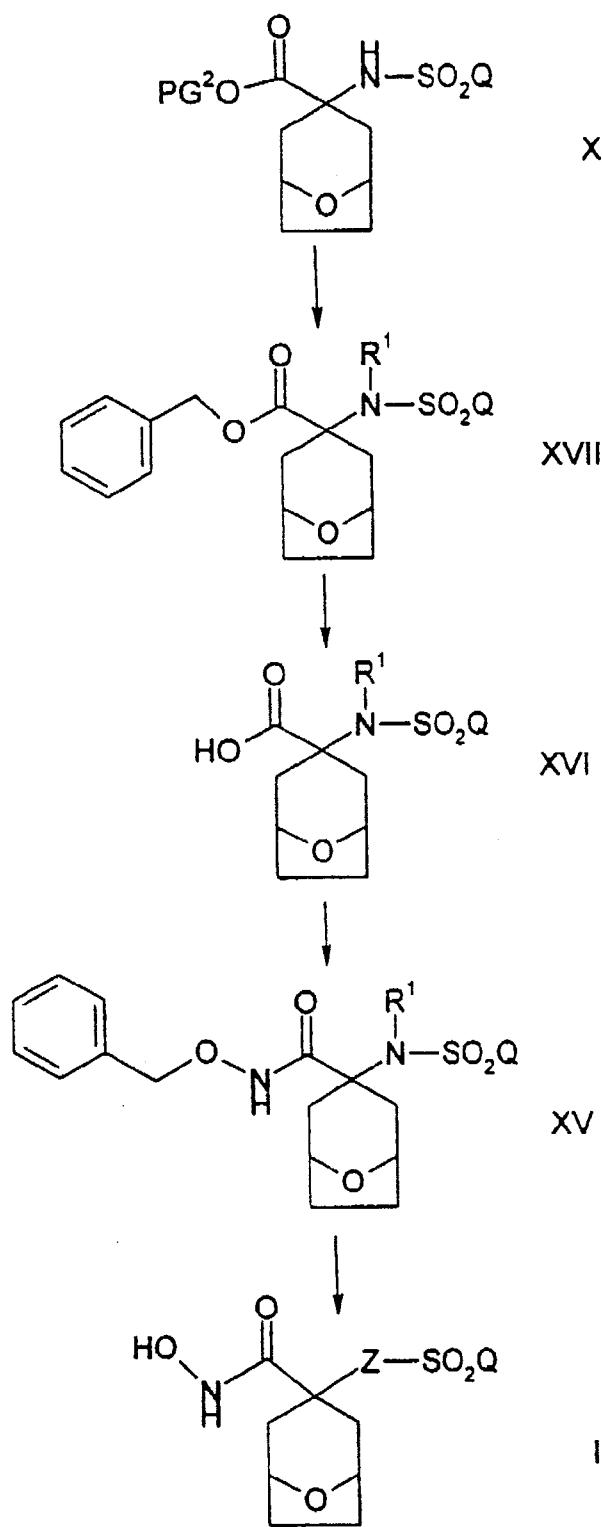
برنامج ۱

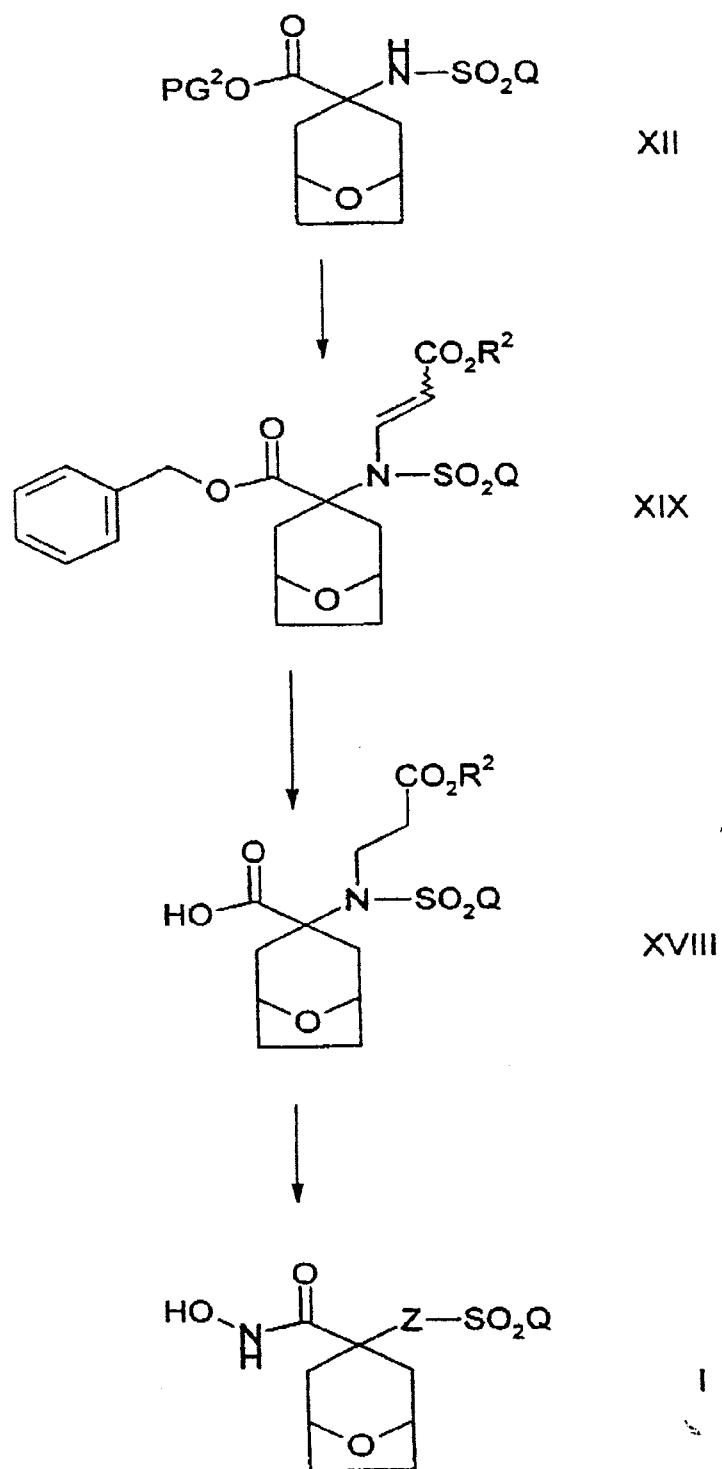


تابع برنامج ١

برنامنج ۲

تابع برنامج ٢

برنامـج ٣

برنامـج ٤

- يشير برنامج ١ إلى تحضير مركبات الصيغة I، حيث Z_2CH هو Z. بالإشارة إلى البرنامج ١ يحضر مركب الصيغة I من مركب من الصيغة II بالتحلل الهيدروجيني تحت جو من الهيدروجين في وجود محفز في مذيب خامل في التفاعل. تتضمن المحفزات الملامنة بلاديوم ٥٪ على سلفات باريوم أو بلاديوم ٥٪ على كربون، يفضل بلاديوم ٥٪ على سلفات باريوم. تتضمن المذيبات الملامنة كحول مثل إيثانول، ميثانول أو أيزوبروبانول، يفضل ميثانول. قد يجرى التفاعل سالف الذكر عند ضغط من حوالي ١ إلى حوالي ٥ ضغط جوى، يفضل حوالي ٣ ضغط جوى. تتراوح درجات الحرارة المناسبة للتفاعل سالف الذكر من حوالي ٢٠ ٦٪ منوية (حرارة الغرفة) إلى حوالي ٢٥ ٦٪ منوية، يفضل أن الحرارة قد تتراوح من حوالي ٢٠ ٢٪ منوية إلى حوالي ٢٥ ٢٪ منوية (حرارة الغرفة). يكتمل التفاعل خلال حوالي ٥٠٠ ساعة إلى حوالي ٥ ساعات، يفضل حوالي ٣ ساعات.
- يمكن تحضير مركبات الصيغة II من مركبات الصيغة III بالتفاعل مع مادة أكسدة في مذيب خامل في التفاعل. تتضمن مواد الأكسدة المناسبة متاكلورو بر حمض بنزويك، بروكسيد هيدروجين أو بربورات صوديوم، يفضل متاكلورو بر حمض بنزويك. تتضمن المذيبات الملامنة مذيبات هالوجينية مثل كلوريد مثيلين أو كلوروفورم، يفضل كلوريد مثيلين. درجات الحرارة الملامنة للتفاعل سالف الذكر تتراوح من حوالي صفر ٦٪ منوية إلى حوالي ٦٠ ٦٪ منوية، يفضل أن الحرارة قد تتراوح من حوالي ٢٠ ٢٪ منوية إلى حوالي ٢٥ ٢٪ منوية (أى، حرارة الغرفة)، يكتمل التفاعل خلال حوالي ٥٠٠ ساعة إلى حوالي ٤٢٤ ساعة، يفضل حوالي ٦١ ساعة.
- يحضر مركب الصيغة III من مركب من الصيغة IV بالتفاعل مع هيدروكلوريد O-بنزيل هيدروكسى أمين، عامل تشسيط، وقاعدة في مذيب خامل في التفاعل. تتضمن عوامل التشسيط المناسبة (بنزوترابيازول-١-يل أكسي) تريس (ثنائي مثيل أمينو) فوسفونيوم سداسي فلوروفوسفات أو ١-(ثنائي مثيل أمينوبروبيل)-٣-إثيل كربوتثائى إيميد هيدروكلوريد، يفضل الأول. تتضمن القواعد الملامنة أمينات ثالثية مثل ثلاثي إثيل أمين، ثنائي أيزوبروبيل إثيل أمين أو N,N-ثنائي مثيل أمينوبيريدين، يفضل ثنائي أيزوبروبيل إثيل أمين. قد تتراوح حرارة التفاعل سالف الذكر من حوالي صفر ٦٪ منوية إلى حوالي ٦٠ ٦٪ منوية، يفضل حوالي ٥٠ ٥٪ منوية. تتضمن المذيبات الملامنة N,N-ثنائي مثيل فورماميد، مذيبات هالوجينية مثل كلوريد مثيلين أو كلوروفورم، إثيرات مثل THF أو إثير ثاني إثيل، يفضل أن يكون المذيب هو N,N-ثنائي مثيل فورماميد. يكتمل التفاعل في حوالي ٤٨ ساعات إلى حوالي ٦١ ساعات.

يمكن تحضير مركبات الصيغة IV من مركبات الصيغة V، بالتفاعل مع مركب من الصيغة QSH، حيث Q هو حسب التحديد أعلاه، في وجود قاعدة قوية في مذيب قطبي غير بروتونى. تتضمن القواعد الملامنة هيدрид صوديوم، ثانى أيزوبروبيل أميد لثيوم، t-بوتوكسيد بوتاسيوم، أميد صوديوم أو هيدريد بوتاسيوم، يفضل هيدريد صوديوم. تتضمن المذيبات المناسبة إثيرات (مثل THF، إثيرثانى إثيل أو ١-ثنائى ميثوكسى إيثان، أو N,N-ثنائى مثيل فورماميد، يفضل أن يكون المذيب هو THF. يجرى التفاعل سالف الذكر عند حوالي ٧٨-٨٠ منوية إلى حوالي صفر منوية، يفضل عند حوالي ٢٢ منوية (أى، حرارة الغرفة) لفترة من ٣٠ دقيقة إلى حوالي ٤٢ ساعة، يفضل حوالي ساعتين.

تحضر مركبات الصيغة V من مركبات الصيغة VI بازالة التمييـه فى وجود قاعدة أمين ثالثى، يفضل ثالثى إثيل أمين، اختيارياً فى وجود ٤-ثنائى مثيل أمينوبيريدين، وعامل إزالـة تـميـيـه فى مذيب خامل. تتضمن عوامل إزالـة تـميـيـه مناسبـة أنهـيدـريـدـ ثـلـاثـىـ فـلـورـوـمـيـثـانـ سـلـفـونـيكـ، أنهـيدـريـدـ مـيـثـانـ سـلـفـونـيكـ، كـلـورـيدـ مـيـثـانـ سـلـفـونـيلـ، p-تـولـوـينـ كـلـورـيدـ سـلـفـونـيلـ وـكـلـورـيدـ بنـزـينـ سـلـفـونـيلـ، يـفضلـ كـلـورـيدـ بنـزـينـ سـلـفـونـيلـ. تتـضـمـنـ المـذـيـبـاتـ المـلـامـنـةـ إـثـيرـثـانـىـ إـثـيلـ أوـ ثـنـائـىـ كـلـورـومـيـثـانـ. يـجـرـىـ التـفـاعـلـ عـنـدـ حرـارـةـ منـ حـوـالـىـ ٨٠ـ منـوـيـةـ إـلـىـ حـوـالـىـ صـفـرـ منـوـيـةـ، يـفـضـلـ حـوـالـىـ صـفـرـ منـوـيـةـ. يـجـرـىـ التـفـاعـلـ عـنـدـ حـوـالـىـ ١٠ـ دقـيقـةـ إـلـىـ ٤ـ ساعـاتـ، يـفـضـلـ حـوـالـىـ ساعـةـ.

تحضر مركبات الصيغة VI من مركب الصيغة VII، حيث PG₁ هو مثيل أو إثيل بالتصبـنـ مع قـاعـدـةـ، مـثـلـ هـيدـرـوكـسـىـ لـثـيـومـ، فـىـ خـلـيـطـ مـذـيـبـ. تـضـمـنـ خـلـطـاتـ مـذـيـبـ مـلـاتـ مـاءـ وـمـيـثـانـولـ أوـ مـاءـ، مـيـثـانـولـ وـTHFـ. يـجـرـىـ التـفـاعـلـ عـنـدـ حرـارـةـ منـ حـوـالـىـ ٦٠ـ منـوـيـةـ إـلـىـ حـوـالـىـ ١٢٠ـ منـوـيـةـ، يـفـضـلـ عـنـدـ حـوـالـىـ حرـارـةـ إـرـتـدـادـ الـبـخـارـ لـخـلـيـطـ مـذـيـبـ الـمـسـتـخـدـمـ. يـجـرـىـ التـفـاعـلـ لـمـدـةـ حـوـالـىـ ٣٠ـ دقـيقـةـ إـلـىـ ٤٢ـ ساعـةـ، يـفـضـلـ حـوـالـىـ ٦ـ ساعـةـ.

يـحضرـ الأـيـزوـمـرـ هـيدـرـوكـسـىـ مـثـيـلـ الـخـارـجـىـ لـمـرـكـبـ الصـيـغـةـ VIIـ منـ مـرـكـبـ الصـيـغـةـ VIIIـ. عـامـةـ، يـذـابـ مـحـلـولـ مـرـكـبـ الصـيـغـةـ VIIIـ فـىـ مـذـيـبـ أـرـومـاتـىـ خـامـلـ، يـفـضـلـ بنـزـينـ أوـ تـولـوـينـ، ويـبـرـدـ إـلـىـ حـوـالـىـ ٤٠ـ منـوـيـةـ إـلـىـ ٢٠ـ منـوـيـةـ، يـفـضـلـ حـوـالـىـ ٤٠ـ منـوـيـةـ. يـضـافـ إـلـىـ المـحـلـولـ الـبـارـدـ عـامـلـ إـخـتـرـالـ مـعـاـقـ مـنـاسـبـ، يـفـضـلـ هـيدـرـيدـ ثـنـائـىـ أـيـزوـبـوتـيلـ الـلوـمـيـونـ، فـىـ مـذـيـبـ أـرـومـاتـىـ خـامـلـ، مـعـ حـفـظـ الـحرـارـةـ عـنـدـ أـقـلـ مـنـ ٢٥ـ منـوـيـةـ. بـعـدـ إـكـتمـالـ إـلـيـضـافـ، يـظـلـ التـفـاعـلـ عـنـدـ أـقـلـ مـنـ صـفـرـ منـوـيـةـ لـمـدـةـ ٣ـ ساعـاتـ. عـنـدـ حـوـالـىـ ١٥ـ منـوـيـةـ، يـضـافـ مـذـيـبـ بـرـوـتـونـىـ، يـفـضـلـ إـيـثـانـولـ، بـعـدـ التـقـلـيـبـ عـنـدـ

- ١٥- حوالى ١٥٠ منوية لمدة حوالى ساعة، يضاف بوروهيدрид صوديوم ويدفع التفاعل عند حوالى حرارة الغرفة بينما يستمر التقليب لمدة حوالى ٢ إلى ٢٤ ساعة، يفضل حوالى ٦ ساعات.
- ١٦- يحضر الأيزومر هيدروكسي مثيل الداخلى لمركب الصيغة VII من مركب الهيدروكسي مثيل الداخلى من الصيغة VI بسلسلة من الخطوات التى يمكن أن تقلب الكيماء التجسيمية حول ذرة الكربون الحاملة لمجموعات الهيدروكسي مثيل وحمض كربوكسليك. على الأخص، فإن الأيزومر هيدروكسي مثيل الداخلى من الصيغة VI يتتحول أولاً إلى إستر البنزيل المقابل. أكسدة جونس عقب ذلك للكحول إلى حمض الكربوكسليك وتكون إستر الكيل (مثيل أو إثيل) توفر إستر الكيل بنزيل مخلوط وسطى (أى، أن الإستر الخارجى هو مثيل أو إثيل والإستر الداخلى هو بنزيل). عندئذ يزال إستر البنزيل بالتحلل الهيدروجينى ويختزل حمض الكربوكسليك الناتج إلى الكحول بواسطة اختزال ثانى بوران، ليوفر الأيزومر هيدروكسي مثيل الداخلى لمركب الصيغة VII.
- ١٧- تحضر مركبات الصيغة VIII، حيث PG^1 هو إثيل أو مثيل، من مركبات الصيغة IX، حيث L هو ميثان سلفونيل، بنزين سلفونيل أو نوسيل، بالتفاعل مع مالونات ثانى مثيل أو ثانى إثيل فى وجود قاعد قوية، مثل هيدريد صوديوم، فى مذيب قطبى، مثل N,N -ثانى مثيل فوراميد، لفترة زمنية بين حوالى ٤ ساعات إلى حوالى ٢٤ ساعة، يفضل حوالى ٦ ساعات. تكون حرارة التفاعل سالف الذكر بين حوالى ٧٠° إلى ١٥٠° منوية، يفضل حوالى ١٤٠° منوية.
- ١٨- مركبات الصيغة IX هي مركبات معروفة أو يمكن تحضيرها بطرق يعرفها جيدا أصحاب المهارة العادية في المجال.
- ١٩- يمكن تحضير مركبات الصيغة QSH بتفاعل هاليد الكيل أو أريل مع سلف هيدريد صوديوم حسب الوصف في جري مارش، الكيمياء العضوية الحديثة، ٣٦٠، ٥٨٩ (الطبعة الثالثة، ١٩٨٥).
- ٢٠- بطريقة بديلة، يمكن أيضا تحضير مركبات الصيغة QSH بتفاعل أي ملح ثانى أزونيوم أريل مع سلف هيدريد صوديوم حسب الوصف في مارش id عند ٦٠١. بطريقة بديلة، يمكن أيضا تحضير مركبات الصيغة QSH بتفاعل مادة كاشفة جريجنارد مع كبريت حسب الوصف في مارش id عند ٥٥٠. بطريقة بديلة، يمكن أيضا تحضير مركبات الصيغة QSH بإختزال كلوريد سلفونيل، حمض سلفونيك أو ثانى سلفيد حسب الوصف في مارش id عند ١١٠٧ و ١١١٠.
- ٢١- يشير برنامج ٢ إلى تحضير مركبات الصيغة I، حيث Z هو R^1NR^2 ، و R^1 هو هيدروجين.
- ٢٢- بالإشارة إلى برنامج ٢، فإن مركبات الصيغة I يمكن تحضيرها من مركبات الصيغة X بالتحلل الهيدروجينى تحت جو من الهيدروجين فى وجود محفز فى مذيب خامل فى التفاعل. تتضمن

المحفزات الملامنة بلاديوم ٥٪ على سلفات باريوم أو بلاديوم ٥٪ على كربون، يفضل بلاديوم ٥٪ على سلفات باريوم. تتضمن المذيبات الملامنة كحول مثل إيثانول، ميثانول أو أيزوبروبانول، يفضل ميثانول. يجرى التفاعل سالف الذكر عند ضغط من حوالي ١ إلى حوالي ٥ ضغط جوى، يفضل حوالي ٣ ضغط جوى. درجات الحرارة المناسبة للتفاعل سالف الذكر تتراوح من حوالي ٢٠ مئوية (حرارة الغرفة) إلى حوالي ٦٠ مئوية، يفضل أن تتراوح الحرارة من حوالي ٢٠ مئوية إلى حوالي ٢٥ مئوية (أى، حرارة الغرفة). يكتمل التفاعل في خلال حوالي ٥ ساعات إلى حوالي ٥ ساعات، يفضل حوالي ٣ ساعات.

تحضر مركب الصيغة X من مركب الصيغة XI بالتفاعل مع هيدروكلوريد O-بنزيل هيدروكسيل أمين في وجود محفز وقاعدة ومذيب خامل في التفاعل. تتضمن المحفزات المناسبة سداسى فلوروفسفات (بنزوترابايزول-١-يل أكسى) تريس (ثنائي مثيل أمينو) فوسفونيوم أو هيدروكلوريد ١-(ثنائي مثيل أمينوبروبيل)-٣-إثيل كربوتانى أميد، يفضل الأول. تتضمن القواعد الملامنة أمينات ثلاثية مثل ثلاثي إثيل أمين، ثنائي أيزوبروبيل إثيل أمين أو N,N-ثنائي مثيل أمينوبيريدين، يفضل ثاني أيزوبروبيل إثيل أمين. قد تتراوح حرارة التفاعل سالف الذكر من حوالي صفر مئوية إلى حوالي ٦٠ مئوية، يفضل حوالي ٥٠ مئوية. تتضمن المذيبات الملامنة N,N-ثنائي مثيل فورماميد أو مذيبات هالوجينية مثل كلوريد مثيلين أو كلوروفورم؛ يفضل أن يكون المذيب هو N,N-ثنائي مثيل فورماميد. يجرى التفاعل على مدى من حوالي ٤ ساعات إلى حوالي ٤٨ ساعة، يفضل حوالي ١٦ ساعة.

تحضر مركبات الصيغة XI من مركبات الصيغة XII، حيث PG^2 هو مثيل أو إثيل، بالتصبّن مع قاعدة مثل هيدروكسيد صوديوم في خليط مذيب مثل ماء وإيثانول. يجرى التفاعل عند حرارة من حوالي ٦٠ مئوية إلى حوالي ١٠٠ مئوية، يفضل عند حوالي حرارة إرتداد البخار لخليط المذيب المستخدم. يجرى التفاعل لمدة حوالي يوم إلى ١٠ أيام، يفضل حوالي ٦ أيام.

تحضر مركبات الصيغة XII، حيث PG^2 هو مثيل أو إثيل، من مركبات الصيغة XIII، حيث PG^2 هو مثيل أو إثيل، بالتفاعل مع مركب من الصيغة QSO_2Cl في وجود قاعدة، مثل ثلاثي إثيل أمين، ومذيب قطبى. تتضمن المذيبات الملامنة N,N-ثنائي مثيل فورماميد، THF، ١، ٢، ١-ثنائي ميثوكسى إيثان، دايوكسان، ماء أو أسيتونتريل، يفضل N,N-ثنائي مثيل فورماميد. يقلب خليط التفاعل عند حرارة الغرفة لفترة زمنية بين حوالي ساعة إلى حوالي ٤ ساعات، يفضل حوالي ٦ ساعات.

تحضر مركبات الصيغة XIII، حيث PG^2 هو مثيل أو إثيل، من مركبات الصيغة XIV، حيث PG^2 هو مثيل أو إثيل، بالتحلل المائي في وجود حمض معدني مائي ومذيب مثل إثيرثنائي إثيل. تتضمن الأحماض المعدنية الملازمة حمض هيدروكلوريك وكبريتيك، يفضل حمض هيدروكلوريك. يجرى التفاعل عند حرارة تتراوح من حوالي صفر مئوية إلى ٥٠ مئوية؛ يفضل أن تتراوح الحرارة من حوالي ٢٠ مئوية إلى حوالي ٢٥ مئوية (أى، حرارة الغرفة). يجرى التفاعل على فترة من حوالي ساعتين إلى حوالي ٤ ساعات، يفضل حوالي ٦ ساعات.

تحضر مركبات الصيغة XIV، حيث PG^2 هو مثيل، إثيل أو بنزيل، من مركبات الصيغة IX، حيث L هو ميثان سلفونيل، بنزين سلفونيل أو توسيل، بالتفاعل مع جليسين N-ثنائي فنيل مثيلين، إستر مثيل، إثيل أو بنزيل، فى وجود قاعدة قوية، مثل هيدريد صوديوم، فى مذيب قطبي، مثل N,N -ثنائي مثيل فورماميد، لفترة زمنية بين حوالي ٤ ساعات إلى حوالي ٢٤ ساعة، يفضل حوالي ٦ ساعات. تكون حرارة التفاعل سالف الذكر بين حوالي ٧٠ مئوية إلى حوالي ١٤٠ مئوية، يفضل حوالي ١٠٠ مئوية. تحصل على مركبات الصيغة XIV، حيث PG^2 هو مثيل، إثيل أو بنزيل، كخلطات من مواد ثنائية مجسدة التى يمكن فصلها بوسائل كروماتوجرافية.

مركبات الصيغة QSO_2Cl والصيغة IX هى مركبات معروفة أو متوفرة تجارياً أو يمكن تحضيرها بطرق يعرفها جيداً أصحاب المهارة العادية في المجال.

يشير البرنامج ٣ إلى تحضير مركبات الصيغة I، حيث Z هو NR^1 و R^1 هو الكيل ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10}$) أريل ($\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$) أو مجموعة من الصيغة $\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^2$ (-)، حيث n هو ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦ و R^2 هو الكيل ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$).

بالإشارة إلى برنامج ٣، تحضر مركبات الصيغة I، حيث Z هو NR^1 و R^1 هو الكيل ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10}$) أريل ($\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$) أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$) أو مجموعة من الصيغة $\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^2$ (-)، حيث n هو ١، ٢، ٣، ٤، ٥، أو ٦ و R^2 هو الكيل ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)، من مركبات الصيغة XV بالتحلل الهيدروجيني تحت جو من الهيدروجين فى وجود محفز فى مذيب خامل في التفاعل.

تتضمن المحفزات الملازمة بلاديوم ٥٪ على سلفات باريوم أو بلاديوم ٥٪ على كربون، يفضل بلاديوم ٥٪ على سلفات باريوم. تتضمن المذيبات الملازمة كحول مثل إيثانول، ميثانول أو أيزوبروبانول، يفضل ميثانول. يجرى التفاعل سالف الذكر عند ضغط من حوالي ١ إلى حوالي ٥ ضغط جوى، يفضل حوالي ٣ ضغط جوى. درجات الحرارة المناسبة للتفاعل سالف الذكر تتراوح من حوالي ٢٠ مئوية (حرارة الغرفة) إلى حوالي ٦٠ مئوية، يفضل أن تتراوح الحرارة من حوالي

٢٥- مئوية إلى حوالي ٢٥- مئوية (أى، حرارة الغرفة). يكتمل التفاعل في خلال حوالي ٥- ساعة إلى حوالي ٥ ساعات، يفضل حوالي ٣ ساعات.

يحضر مركب الصيغة XVI من مركب الصيغة XV بالتفاعل مع هيدروكلوريد O- بنزيل هيدروكسيل أمين في وجود محفز وقاعدة في مذيب خامل في التفاعل. تتضمن المحفزات المناسبة سداسي فلوروفسفات (بنزوتروابازول-١- يل أكسى) تريس (ثنائي مثيل أمينو) فوسفونيوم أو هيدروكلوريد ١-(ثنائي مثيل أمينوبروبيل)-٣- إيثيل كربوتانوي إيميد، يفضل الأول. تتضمن القواعد الملائمة أمينات ثلاثية مثل ثالثى إيثيل أمين، ثانى أيزوبروبيل إيثيل أمين أو N,N-ثنائي مثيل أمينوبيريدين، يفضل ثانى أيزوبروبيل إيثيل أمين. قد تتراوح حرارة التفاعل سالف الذكر من حوالي صفر- مئوية إلى حوالي ٦٠- مئوية، يفضل حوالي ٥٠- مئوية. تتضمن المذيبات الملائمة N,N-ثنائي مثيل فورماميد أو مذيبات هالوجينية مثل كلوريد مثيلين أو كلوروفورم؛ يفضل أن يكون المذيب هو N,N-ثنائي مثيل فورماميد. يجرى التفاعل على مدى من حوالي ٤- ساعات إلى حوالي ٨- ساعات، يفضل حوالي ٦- ساعات.

يحضر مركب الصيغة XVII من مركب الصيغة XVI بازالة مجموعة الحماية البنزيل. خاصة، تزال مجموعة الحماية البنزيل بالتحلل الهيدروجيني باستخدام بلاديوم أو بلاديوم على كربون في مذيب مثل ميثanol أو إيثانول، لفترة زمنية من حوالي ٣٠- دقيقة إلى حوالي ٤٨- ساعه، يفضل ٦- ساعه، عند حرارة حوالي ٢٥- مئوية إلى حوالي ٢٥- مئوية (أى، حرارة الغرفة).

يمكن تحضير مركب الصيغة XVII من مركب الصيغة XII، حيث PG^2 هو بنزيل، بالتفاعل مع مشتق نشط لکحول من الصيغة R^1OH مثل مشتق الميثان سلفونات، التوسيلات، الكلورو، البرومو أو اليودو، يفضل مشتق اليودو، في وجود قاعدة مثل كربونات بوتاسيوم أو هيدريد صوديوم، يفضل هيدريد صوديوم، ومذيب قطبى، مثل N,N-ثنائي مثيل فورماميد. يقلب خليط التفاعل عند حرارة الغرفة لمدة زمنية بين حوالي ٦٠- دقيقة إلى حوالي ٨- ساعه، يفضل حوالي ٦- ساعه.

تحضر مركبات الصيغة XII، حيث PG^2 هو بنزيل طبقاً لطرق برنامج ٢. يشير البرنامج ٢ إلى تحضير مركبات الصيغة I، حيث Z^1R^1 هو مجموعة من الصيغة $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{R}^2$ - (أى: $n=2$) و R^2 هو الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$). بالإشارة إلى برنامج ٤، تحضر مركبات الصيغة I المذكورة من مركبات الصيغة XVIII، حيث R^2 هو الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$)، بالتفاعل مع كلوريد أكساليل أو كلوريد ثيونيل، يفضل كلوريد

أكساليل، ومحفز، ليتكون كلوريد حمض في مكانه الذي يتفاعل عقب ذلك مع O- ثلاثي مثيل سيليل هيدروكسيل أمين في وجود قاعدة، مثل بيريدين، 4-N,N-ثنائي مثيل أمينوبيريدين أو ثلاثي إثيل أمين، يفضل بيريدين. يجرى التفاعل عند حرارة حوالي ٢٢°مئوية (أى، حرارة الغرفة) لمدة حوالي ١ إلى حوالي ٢١ ساعة، يفضل حوالي ساعة.

٦. يمكن تحضير مركبات الصيغة XVIII، حيث R^2 هو الكيل (C_1-C_6)، من مركبات الصيغة XIX، حيث R^2 هو الكيل (C_1-C_6)، بالإختزال في مذيب قطبي. تتضمن عوامل الإختزال الملانمة هيدروجين فوق بلاديوم وهيدروجين فوق بلاديوم على كربون، يفضل الثاني. تتضمن المذيبات الملانمة ميثانول، إيثانول وأيزوبروبانول، يفضل إيثانول. يجرى التفاعل سالف الذكر عند حرارة حوالي ٢٢°مئوية (أى، حرارة الغرفة) لفترة من ١ إلى ٧ أيام، يفضل حوالي يومين.

٧. يمكن تحضير مركبات الصيغة XIX، حيث R^2 هو الكيل (C_1-C_6)، من مركبات الصيغة XII، حيث PG^2 هو بنزيل، بواسطة إضافة ميشيل لإستر بروبيولات وقاعدة في مذيب قطبي. البروبيولات المناسبة هي من الصيغة $H-C\equiv C-CO_2R^2$ ، حيث R^2 هو الكيل (C_1-C_6). تتضمن القواعد الملانمة فلوريد رباعي بوتيل أمونيوم، كربونات بوتاسيوم، وكربونات سيريوم، يفضل فلوريد رباعي بوتيل أمونيوم. تتضمن المذيبات الملانمة THF، أسيتونتريل، ترت-بوتanol و-N,N-ثنائي مثيل فورماميد، يفضل THF. يجرى التفاعل سالف الذكر عند حرارة حوالي -١٠°مئوية إلى حوالي ٦٠°مئوية، يفضل أن تتراوح بين صفر مئوية وحوالي ٢٢°مئوية (أى، حرارة الغرفة). نحصل على مركبات الصيغة XIX كخلطات من أيزومرات هندسية حول الرابطة المزدوجة الأولفينية؛ فصل الأيزومرات ليس ضروريًا.

٨. يمكن تحضير مركبات الصيغة XII، حيث PG^2 هو بنزيل، طبقاً لطرق البرنامج ٢.
٩. تحضر مركبات الصيغة I المذكورة، حيث Z هو $<^1NR^1$ ، R^1 هو مجموعة من الصيغة $(CH_2)_nCO_2R^2$ ، n هو ١ إلى ٦ و R^2 هو هيدروجين، من مركبات الصيغة I، حيث Z هو $<^1NR^1$ هو مجموعة من الصيغة $(CH_2)_nCO_2R^2$ ، n هو ١ إلى ٦ و R^2 هو الكيل (C_1-C_6)، بالتصبّن باستخدام قاعدة في مذيب بروتونى مثل إيثانول، ميثانول أو ماء أو خليط مثل ماء وإيثانول، ماء وتولوين، أو ماء وTHF. نظام المذيب المفضل هو ماء وإيثانول. يجرى التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة إلى ٤٢ ساعة، يفضل حوالي ساعتين.

١٠. مركبات الصيغة I القاعدية بطيئتها لديها القدرة على تكوين تشكيلة كبيرة من أملاح مختلفة مع أحماض غير عضوية وعضوية متعددة. على الرغم من أن تلك الأملاح يجب أن تكون مقبولة

دوائيا لإعطائها للحيوانات، فمن المرغوب غالبا في الممارسة العملية أن نفصل أوليا مركب الصيغة I من خليط التفاعل كملح غير مقبول دوائيا وعندئذ يتحول الأخير ببساطة مرة أخرى إلى مركب القاعدة الحرة بالمعالجة بمادة كاشفة قلوية، وعقب ذلك تحويل القاعدة الحرة إلى ملح إضافة حمض مقبول دوائيا. تحضر أملاح إضافة الحمض من مركبات القاعدة في هذا الإختراع بسهولة بمعالجة مركب القاعدة بكمية مكافحة جوهريا من الحمض المعدني أو العضوى المختار في وسط مذيب مائي أو في مذيب عضوى ملائم مثل ميثانول أو إيثانول. مع التبخير بحرص للمذيب، نحصل على الملح الصلب المطلوب.

الأحماض المستخدمة لتحضير أملاح إضافة الحمض المقبولة دوائيا من مركبات القاعدة في هذا الإختراع هي تلك التي يتكون بها أملاح إضافة حمض غير سامة، أي، أملاح تحتوى أنيونات مقبولة فارماكولوجيا، مثل أملاح الهيدروكلوريد، الهيدروبروميد، الهيدروبيوديد، النترات، السلفات أو الثنائي سلفات، الفوسفات أو فوسفات الحمض، الأسيتات، اللاكتات، السترات، أو سترات الحمض، الترترات، أو الثنائي ترترات، السكسينات، الماليات، الفومارات، الجلوكونات، السكارات، البنزووات، الميثان سلفونات والباموات [أى، ١، ١'-مثيلين- بيس-(٢- هيدروكسي- ٣- نافثوات)].

تلك المركبات من الصيغة I التي هي أيضا حامضية بطبيعتها، لديها القدرة على تكوين أملاح قاعدة مع كاتيونات مقبول دوائيا متعددة. تتضمن أمثلة لتلك الأملاح أملاح الفلز القلوى أو الفلز الأرضى القلوى وخاصة، أملاح الصوديوم والبوتاسيوم. تحضر هذه الأملاح كلها بتقنيات تقليدية. القواعد الكيميائية المستخدمة كمواد كاشفة لتحضير أملاح القاعدة المقبولة دوائيا في هذا الإختراع هي تلك التي يتكون منها أملاح قاعدة غير سامة مع مركبات الصيغة I الحامضية الموصوفة هنا. تتضمن أملاح القاعدة غير السامة هذه تلك المشتقة من كاتيونات مقبولة دوائيا مثل صوديوم، بوتاسيوم، كالسيوم ومخنسيوم، إلخ. يمكن بسهولة تحضير هذه الأملاح بمعالجة المركبات الحامضية المقابلة بمحلول مائي يحتوى الكاتيونات المقبولة دوائيا المطلوبة، وعندئذ تبخير محلول الناتج حتى الجفاف، يفضل تحت ضغط منخفض. بطريقة بديلة، فقد تحضر أيضا بخلط محلول محاليل الكانولية صغرى من المركبات الحامضية والوكسید الفلز المطلوب مع بعضهما، وعندئذ تبخير محلول الناتج حتى الجفاف، بنفس الطريقة مثلا من قبل. في أى من الحالتين، يفضل استخدام كميات متوازنة كيميائيا من المواد الكاشفة من أجل التأكد من إكمال التفاعل وإنتجيات قصوى من المنتج.

تبين الإختبارات المعملية التالية مقدرة مركبات الصيغة I أو أملاحها المقبولة دوانيا (هنا لاحقا يشار إليها مثل مركبات الإختراع الحالى) على تثبيط متالوبروتينازات أو ربروليسين ثديي و، وبالتالي، تظهر كفاعتها فى علاج أمراض تتسم بمتالوبروتيناز أو إنتاج عامل تحلل الورم.

إختبار حيوى

تثبيط كولاجيناز آدمي (MMP-1)

ينشط كولاجيناز مخلق آدمي بواسطة تربسين. تصل كمية التربسين لأقصى قيمة لكل قسم من كولاجيناز ١ـ لكن التفاعل النموذجي يستخدم النسبة التالية: ٥ميكروجرام تربسين لكل ١٠٠ميكروجرام كولاجيناز. يحضر التربسين والكولاجيناز عند حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق ثم تضاف زيادة ٥أضعاف (٥٥٠مجم/١٠مجم تربسين) من مثبط تربسين فول صويا.

١٠ تحضر محاليل تخزين (١٠مليمولار) من المثبطة فى سلفوكسيد شانى مثيل وعندئذ تخفف باستخدام البرنامج التالى:

١٠٠مليمولار → ٢٠٠ميكرومولار → ٢٠١ميكرومولار → ٢٠١٢ميكرومولار → ١٢٠ميكرومولار

عندئذ يضاف ٢٥ميكرولتر من كل تركيز فى ثلاثة مقادير إلى الأبيار الملامنة من أطباق فلوريت دقيق بها ٩٦بنر. يكون التركيز النهائي للمثبط تخفيف ٤:١ بعد إضافة إنزيم ومادة خاضعة. ١٥ توضع أمثلة مقارنة موجبة (إنزيم، بدون مثبط) فى الأبيار D7-D12 وتوضع الأمثلة المقارنة السالبة (بدون إنزيم، بدون مثبطة) فى الأبيار D1-D6.

يخفف كولاجيناز ١ـ حتى ٤٠٢٤نانوغرام/ملييلتر وعندئذ يضاف ٢٥ملييلتر للأبيار المناسبة من طبق الفلورين الدقيق. التركيز النهائي للكولاجيناز فى الإختبار هو ٤٠٢٤نانوغرام/ملييلتر.

٢٠ تحضر المادة الخاضعة (DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) كمخزون ٥مليمولار فى سلفوكسيد شانى مثيل وعندئذ تخفف إلى ٢٠٠ميكرومولار فى مادة تثبيت أس هيدروجيني الإختبار. يبدأ الإختبار بإضافة ٥٠ملييلتر من المادة الخاضعة لكل بنر من طبق الفلوريت الدقيق لتعطى تركيز نهائى ١٠٠مليمولار.

٢٥ تؤخذ القراءات الإستشعاعية (إشارة ٣٦٠نانومولار، إبعاد ٤٠٢٤نانومتر) عند الزمن صفر وعندئذ عند فترات كل ٢٠دقيقة. يجرى الإختبار عند حرارة الغرفة بزمن إختبار نموذجي ٣ساعات.

عندئذ يرسم بيانيا الإستشعار مقابل الزمن لكل من العينات الخالية والمحتوية كولاجيناز (نأخذ متوسط بيانات تحديدات المقادير الثلاثة). نختار نقطة الزمن التي توفر إشارة جيدة (على الأقل ٥مرات أعلى من الخالية) والتي تكون على جزء خطى من المنحنى (عادة حوالي ١٢٠دقيقة)

لتحديد القيمة IC_{50} . يستخدم زمن الصفر كنقطة خالية لكل مركب عند كل تركيز وتطرح هذه القيم من بيانات المائة وعشرون دقيقة. ترسم البيانات بيانياً كتركيز مثبط مقابل المثال المقارن % (استشاع المثبط مقسوماً على استشاع الكولاجيناز وحدة $\times 100$). تتحدد القيمة IC_{50} من تركيز المثبط الذي يعطى إشارة تكون ٥٠% من المثال الفارن.

عندما تكون قيمة IC_{50} المسجلة أقل من ٣٠٠ ملليمولار عندئذ يتم اختبار المثبطات عند تركيزات ٣٠٠ ملليمولار، ٣٠٠٠ ملليمولار و ٣٠٠٠٠ ملليمولار.

تثبيط جيلاتيناز (MMP-2)

ينشط كولاجيناز ٧٢ كيلو Dalton مخلق آدمي (MMP-2، جيلاتيناز A) لمدة ١٦-١٨ ساعة بواسطة أسيتات زئبقية-أمينوفنيل-p-amilimolar (من مخزون ١٠٠ ملليمولار محضر طازجاً في NaOH ٢٪، عياري) عند ٤٠°C مع الرج برفق.

تحضر محليل تخزين سلفوكسيد ثانوي مثل ١٠ ملليمولار من المثبطات بالسلسلة في مادة تثبيت أنس هيدروجيني الإختبار (تريس ٥٠ ملليمولار، أنس هيدروجيني ٧٥٪، NaCl ٢٠٠ ملليمولار، CaCl₂ ٥٠ ملليمولار، ZnCl₂ ٢٠٠ ميكرومولار و بريج-٣٥٪ (حجم/حجم)) باستخدام البرنامج التالي:

١٠ ١٠ ملليمولار → ٢٠٠ ميكرومولار → ٢٠٠٠ ميكرومولار → ١٢٠٠ ميكرومولار → ١٢٠٠ ميكرومولار
١٠ تحضر تخفيفات إضافية حسب الضرورة باتباع نفس هذا البرنامج. يجري على الأقل ٤ تركيزات مثبط لكل مركب في كل اختبار. عندئذ يضاف ٢٥ ميكرولتر من كل تركيز إلى أبیار الثلاثة مقادير من طبق فلوريت دقيق قاعدته على شكل U به ٩٦ بتر أسود. عندما يكون حجم الإختبار النهائي هو ١٠٠٠ ميكرولتر، فإن التركيزات النهائية من المثبط هي نتيجة تخفيف ٤:١ إضافي (أى، ٢٠٠٠ ميكرومولار → ٣٠٠٠ ميكرومولار → ٣٠٠٠٠ ميكرومولار، إلخ).
٢٠ تحضر أيضاً بتر خالية (بدون إنزيم، بدون مثبط) ومثال مقارن إنزيم موجب (به إنزيم، بدون مثبط) في ثلاثة مقادير.

٢٠ يخفف الإنزيم النشط إلى ١٠٠٠ نانوجرام/مليلتر في مادة تثبيت أنس هيدروجيني الإختبار، يضاف ٢٥ ميكرولتر لكل بتر إلى الأبیار المناسبة من الطبق الدقيق. يكون تركيز الإنزيم النهائي في الإختبار ٢٥ نانوجرام/مليلتر (٣٤,٣٤ نانومولار).

٢٠ يخفف محلول تخزين سلفوكسيد ثانوي مثل ٥ ملليمولار من المادة الخاضعة (Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂) في مادة تثبيت أنس هيدروجيني الإختبار حتى ٢٠ ميكرومولار.

- ١٠ يبدأ الإختبار بإضافة ٥٠ ميكرولتر من المادة الخاضعة المخففة لينتج تركيز اختبار نهائى ٠١ ميكرومolar من المادة الخاضعة. عند الزمن صفر، نأخذ فى الحال قراءة الإستشعار (إشارة ٣٩٠؛ إنبعاث) ونأخذ القراءات التالية كل ١٥ دقيقة عند حرارة الغرفة بواسطة قارئ طبق متعدد الأبيار فلوريت خلوى من بربستيف بيوسيتمز مع الإكتساب عند ٩٠ وحدة.
- ١٠ ترسم بيانيا متوسط قيمة إستشعار الإنزيم والبتر الخالية مقابل الزمن. تختار نقطة زمنية مبكرة على الجزء الخطى من هذا المنحنى من أجل تحديدات IC_{50} . تطرح نقطة الزمن صفر لكل مركب عند كل تخفيف من نقطة الزمن الأخيرة وعندئذ نعبر عن البيانات كنسبة مئوية للمثال المقارن الإنزيم (إستشعار المثبط مقسوما على إستشعار مثال مقارن إنزيم موجب $\times 100$). ترسم البيانات بيانيا كتركيز مثبط مقابل النسبة المئوية للمثال المقارن الإنزيم. تحدد القيم IC_{50} كتركيز المثبط الذى يعطى إشارة تكون ٥٠٪ من المثال المقارن الإنزيم الموجب.

تثبيط نشاط ستروماليسين (MMP-3)

- ١٠ ينشط ستروماليسين مخلق أدمي (MMP-3، ستروماليسين-١) لمدة ٢٢-٢٤ ساعة بواسطة أسيتات زئبقية- أمينوفنيل-p ٢ ملليمولار (من مخزون ١٠٠ ملليمولار محضر طازجا فى $NaOH$ ، ٢٪ عيارى) عند ٣٧ مئوية.
- ١٠ تخفف محلائل تخزين سلفوكسيد ثانى مثل ١٠ ملليمولار من المثبطات بالترتيب فى مادة تثبيت أنس هيدروجينى الإختبار (تريس ٥٠ ملليمولار، أنس هيدروجينى ٧,٥ $NaCl$ ، ١٥٠ ملليمولار، $CaCl_2$ ١٠ ملليمولار وبريج-٣٥ ٠٠٥٪ (حجم/ حجم)) باستخدام البرنامج التالى:
- ١٠ $12\text{ ميكرومولار} \rightarrow 2\text{ ميكرومولار} \rightarrow 1\text{ ميكرومولار} \rightarrow 0.2\text{ ميكرومولار}$
- ١٠ تحضر تخفيفات إضافية حسب الضرورة بابتعاد نفس هذا البرنامج. تجرى على الأقل ٤ تركيزات مثبط لكل مركب فى كل إختبار. عندئذ يضاف ٢٥ ميكرولتر من كل تركيز إلى أبيار ثلاثة مقادير من طبق فلوريت دقيق قاعده على شكل U به ٩٦ بنر أسود. عندما يكون حجم الإختبار النهائي هو ١٠٠ ميكرولتر، فإن التركيزات النهائية من المثبط هي نتيجة تخفيف ٤:١ إضافى (أى، ٣ ميكرومولار $\rightarrow 3\text{ ميكرومولار} \rightarrow 0.3\text{ ميكرومولار} \rightarrow 0.03\text{ ميكرومولار}$ ، إلخ). تحضر بتر خالية (بدون إنزيم، بدون مثبط) ومثال مقارن إنزيم موجب (به إنزيم، بدون مثبط) في ثلاثة مقادير.
- ١٠ يخفف الإنزيم النشط حتى ٢٠٠ نانوجرام/ ملليلتر في مادة تثبيت أنس هيدروجينى الإختبار، يضاف ٢٥ ميكرولتر لكل بتر إلى الأبيار المناسبة من الطبق الدقيق. يكون تركيز الإنزيم النهائي في الإختبار هو ٥٥ نانوجرام/ ملليلتر (٨٧٥ نانومولار).

يُخفف محلول تخزين سلفوكسيد ثانى مثيل .٠١ ملليمolar من المادة الخاضعة - (Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH₂) فى مادة تثبيت أس هيدروجينى الإختبار حتى آميكرومولار . يبدأ الإختبار بإضافة .٥ ميكرولتر من المادة الخاضعة المخففة لينتج تركيز اختبار نهائى ٣آميكرومولار من المادة الخاضعة . عند الزمن صفر ، نأخذ فى الحال قراءة الإستشعاع (إثارة ٣٢٠ ، إبعاث ٣٩٠) ونأخذ القراءات التالية كل ١٥ دقيقة عند حرارة الغرفة بواسطة قارئ طبق متعدد الأبيار فلوريت خلوى من برسبيتيف بيوسيتيمز مع الإكتساب عند ٩٠ وحدة .

ترسم بيانيًا متوسط قيمة إستشعاع الإنزيم والبنة الخالية مقابل الزمن . تختار نقطة زمنية مبكرة على الجزء الخطى من هذا المنحنى من أجل تحديدات IC₅₀ . تطرح نقطة الزمن صفر لكل مركب عند كل تخفيف من نقطة الزمن الأخيرة وعندئذ نعبر عن البيانات كنسبة مئوية للمثال المقارن الإنزيم (إستشعاع المثبط مقسوما على إستشعاع مثال مقارن إنزيم موجب × ١٠٠) . ترسم البيانات بيانيًا كتركيز مثبط مقابل النسبة المئوية للمثال المقارن الإنزيم . تحدد القيم IC₅₀ كتركيز المثبط الذى يعطى إشارة تكون ٥٪ من المثال المقارن الإنزيم الموجب .

بطريقة بديلة ، فإنه يمكن إختبار تثبيط نشاط ستروماليسين باستخدام - Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH₂ (آميكرومولار) تحت شروط مماثلة كمائى تثبيط كولاجيناز آدمى (MMP-1) .

ينشط ستروماليسين آدمى لمدة ٢٠-٣٧ ساعة عند ٣٧ مئوية بواسطة APMA ٢ ملليمolar (أسيتات زنبقية أمينوفتيل-p) ويُخفف ليعطى تركيز نهائى فى الإختبار ٥٥ نانوجرام / ملليلتر . تخفف المثبطات كما بالنسبة لتثبيط الكولاجيناز الآدمى (MMP-1) لتعطى تركيزات نهائية فى الإختبار ٣آميكرومولار ، آميكرومولار ، ٣،٠ ميكرومولار و ٣،٠٠،٠ ميكرومولار . يحضر كل تركيز فى ثلاثة مقادير .

نأخذ قراءات الإستشعاع (إثارة ٣٢٠ ، إبعاث ٣٩٠) عند الزمن صفر وعندئذ عند فترات كل ١٥ دقيقة لمدة ٣ ساعات .

تتحدد القيم IC₅₀ كمائى تثبيط كولاجيناز آدمى (MMP-1) . عندما تكون القيم IC₅₀ أقل من ٣،٠٠،٠ ميكرومولار ، عندئذ قيم إختبار المثبطات عند تركيزات نهائية ٣،٠٠،٠ ميكرومولار ، ٣،٠٠،٠ ميكرومولار ، ٣،٠٠٠،٠ ميكرومولار و ٣،٠٠٠،٠ ميكرومولار .

تتحدد القيم IC₅₀ بنفس الطريقة مثلما للكولاجيناز .

- ينشط MMP-13 مخلق آدمي بواسطة APMA ٢ ملليمولار (أسيتات زئبقية أمينوفنيل-p) لمدة ساعتين، عند ٣٧ منوية ويخفف حتى ٤٠ نانوجرام/ ملليلتر في مادة تثبيت آس هيدروجيني الإختبار (تريس ٥ ملليمولار، آس هيدروجيني ٧,٥، كلوريد صوديوم ٢٠٠ ملليمولار، كلوريد كالسيوم ٥ ملليمولار، كلوريد زنك ٢٠ ملليمولار، بريج ٣٥٪). يضاف ٢٥ ميكرولتر من الإنزيم المخفف لكل بتر في طبق الفلوريت الدقيق الذي به ٩٦ بتر. عندئذ يخفف الإنزيم بنسبة ١٪ في الإختبار بإضافة مثبط ومادة خاضعة ليعطي تركيز نهائى في الإختبار ٠٦ نانوجرام/ ملليلتر.
- تحضر محلائل تخزين (١٠ ملليمولار) من المثبطات في سلفوكسيد ثانى مثيل وعندئذ تخفف في مادة تثبيت آس هيدروجيني الإختبار كمافى برنامج تخفيف المثبط من أجل تثبيط كولاجيناز - آدمي (MMP-1): يضاف ٢٥ ميكرولتر من كل تركيز في ثلاثة مقادير إلى طبق الفلوريت الدقيق.
- التركيزات النهائية في الإختبار هي ٣٠ ملليمولار، ٣ ملليمولار، ٣٠ ملليمولار و ٣٠ ملليمولار.
- تحضر مادة خاضعة (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) كما بالنسبة لتثبيط كولاجيناز آدمي (MMP-1) ويضاف ٥٠ ميكرولتر إلى كل بتر لتعطى تركيز إختبار نهائى ١٠ ميكرومولار. نأخذ قراءات الإستشعاع (إثارة ٣٦٠ نانومولار؛ إبعاث ٥٠٤ نانومولار) عند الزمن صفر وكل ٥ دقائق لمدة ساعة.
- ١٥ تقرر الأمثلة المقارنة الموجبة والأمثلة المقارنة السالبة في ثلاثة مقادير كما محدد في إختبار MMP-1.

٢٠ تتحدد القيم IC₅₀ كما في تثبيط كولاجيناز آدمي (MMP-1). عندما تكون قيمة IC₅₀ المسجلة أقل من ٣٠٠٣ ملليمولار، عندئذ يتم إختبار المثبطات عند تركيزات نهائية ٣٠٠٣، ٣٠٠٣، ٣٠٠٣ و ٣٠٠٣ ملليمولار.

تثبيط إنتاج TNF

- ٢١ يبين الإختبار المعملى التالي مقدرة المركبات أو أملاحها المقبولة دوائيا على تثبيط إنتاج TNF، وبالتالي، يظهر كفاءتها في علاج أمراض تشتمل إنتاج TNF.
- ٢٢ تفصل خلايا آدمية أحادية النواة من دم آدمي مضاد للتجلط بإستخدام تقنية فصل فيكول - هيباكو أحادية الخطوة. (٢) تغسل الخلايا أحادية النواة ثلاثة مرات في محلول ملح متوازن هانكس (HBSS) به كاتيونات ثنائية التكافؤ ويعاد تعليقها حتى كثافة ٦١٠ × ٢ ملليلتر في HBSS يحتوى ١٪ BSA تدل الأعداد التبانية المحددة بإستخدام جهاز التحليل أبوات سل دين ٣٥٠٠ على أن الخلايا أحادية النواة تتراوح من ١٧ إلى ٢٤٪ من الخلايا الكلية في هذه المستحضرات.

يُقسم إلى أقسام تامة ١٨٠ ميكرولتر من معلق الخلية في أطباق مسطحة القاعدة بها ٩٦ بتر (كوسنار). إضافات المركبات LPS (تركيز نهائى ١٠٠٠ نانوجرام / ملليلتر) تعطى حجم نهائى ٢٠٠ ميكرولتر. تجرى كل الحالات في مضاعف ثلاثي. بعد حضانة ٤ ساعات عند ٣٧° مئوية في حضانة CO_2 رطبة، تزال الأطباق وتعالج بالطرد المركزي (١٠ دقائق عند حوالي ٢٥٠ xg) وتزال المواد الطافية وتختبر من أجل TNF باستخدام شريط إليزا R و D.

تثبيط إنتاج TNF- α القابل للذوبان

يبين الاختبار المعملى التالي مقدرة المركبات وأملاحها المقبولة دوائيا على تثبيط إطلاق الخلايا للعامل α TNF و ، وبالتالي ، يظهر كفاءتها في علاج أمراض تشمل سوء تنظيم TNF- α القابل للذوبان :

طريقة لتقدير ظهور نشاط الإنزيم المحول TNF- α المخلق للإنزيم TACE

يمكن تكبير جزء DNA يحمل شفرة لترتيب إشارة ، مصدر مجال سيطرة تمييدي ، مجال سيطرة تمييدي ومجال سيطرة حفزى للإنزيم TACE (أحماض أمينية ٤٧٣-١). بواسطة تفاعل سلسلة بوليمراز باستخدام مكتبة cDNA رئة آدمية كناسخ. عندئذ يتم نسخ الجزء المكبر في عامل ناقل pFast Bac. يتم التأكيد من ترتيب DNA للجزء المدخل لكل من الشرطيتين. يتم استقبال الحامل للجين من العائل للباكيميد المحضر باستخدام pFast Bac في E. كولاي DH10Bac إلى خلايا حشرة SF9. عندئذ يتم تكبير جسيمات الفيروس حتى المراحل P1 ، P2 ، P3. يتم إدخال الفيروس P2 في كل من خلايا حشرة SF9 وهما فايف وينمو عند ٢٧° مئوية لمدة ٤٨ ساعة. يجمع الوسط ويستخدم لـ الاختبارات والتقنية الإضافية.

تحضير مادة خاضعة خامدة إستشعاعية

يحضر نموذج مادة خاصة LY-Bبتيد TNF- α -ليوسين ألانين جلوتامين ألانين فالين- أرجينين سرين- سرين ليسين (CTMR)- أرجينين (LY=لوسيفر أصفر؛ CTMR=كربوكسى رباعى مثيل- رودامين) ويتم تقدير التركيز بالإمتصاص عند ٦٠ نانومتر (E560 ، M-ICM-1 ، ٦٠٠٠٠ KF ، طريقة جيوجيجان ، "طريقة محسنة لتحويل بيتيد غير معدل إلى أي مادة خاضعة ناقلة للطاقة من أجل البروتيناز". كيمياء الاتحاد الحيوي ، ٧ ، ٣٩١-٣٨٥ (١٩٩٥)). يشتمل هذا الببتيد مكان إنشقاق على مصدر-TNF الذي يتم إنشقاقه بداخل الجسم بواسطة TACE.

اظهار TACE مخلق

يمكن تكبير جزء DNA يحمل شفرة لترتيب إشارة، مصدر مجال سيطرة تمييـى، مجال سيطرة تميـى ومجال سيطرة حفـى للإنزيم TACE (أحماض أمينية ٤٧٣-١). بواسطة تفاعل سلسلة بوليمراز باستخدام مكتبة cDNA رئـة أمـىـة كـانـسـخـةـ. عندـىـ يتمـ نـسـخـ الجـزـءـ المـكـبـرـ فـىـ عـاـمـلـ نـاقـلـ Bac pFast. يتمـ التـأـكـدـ منـ تـرـتـيـبـ DNAـ لـلـجـزـءـ المـدـخـلـ لـكـلـ مـنـ الـشـرـيـطـيـنـ. يتمـ إـسـتـقـالـ الـحـامـلـ الـلـجـينـ مـنـ الـعـاـنـلـ الـبـاـكـمـيدـ الـمـحـضـرـ بـاسـتـخـادـ Bac pFastـ كـوـلـاـيـ Eـ DH10Bacـ إـلـىـ خـلـاـيـاـ حـشـرـةـ SF9ـ. عندـىـ يتمـ تـكـبـيرـ جـسـيـمـاتـ الفـيـروـسـ حـتـىـ الـمـراـحـلـ P1ـ، P2ـ، P3ـ. يتمـ إـدـخـالـ الفـيـروـسـ فـىـ كـلـ مـنـ خـلـاـيـاـ حـشـرـةـ SF9ـ وـهـاـيـ فـايـفـ وـيـنـمـوـ عـنـ ٢٧ـ مـنـوـيـةـ لـمـدـةـ ٤٨ـ سـاعـةـ. يـجـمـعـ الوـسـطـ ويـسـتـخـدـمـ لـلـإـخـبـارـاتـ وـالـتـقـيـةـ الـإـضـافـيـةـ.

تفاعل إنزيم

يتكون التفاعل، الذى يجرى فى طبق به ٩٦ بنر (ديناتك)، من ٧٠ ميكرولتر من محلول مادة تثبيـتـ أـسـ هـيـدـرـوجـيـنـىـ (HCl-HEPESـ ٢٥ـ مـلـىـمـوـلـارـ)، أـسـ هـيـدـرـوجـيـنـىـ (ZnCl₂ـ ٧،٥ـ)، زـانـدـ ٢ـ مـيـكـرـومـوـلـارـ)، مـادـةـ خـاصـعـةـ خـامـدـةـ إـسـتـشـعـاعـيـةـ (١٠٠ـ مـيـكـرـومـوـلـارـ)، محلـولـ DMSOـ (٥٪ـ)ـ لـمـرـكـبـ الإـخـبـارـ ١٠ـ مـيـكـرـولـترـ، وكـمـيـةـ مـنـ إنـزـيمـ r-TACEـ الـذـىـ يـسـبـبـ إـنـشـاقـ (١٥ـ دـقـيقـةـ)ـ فـىـ حـجمـ كـلـىـ ١٠٠ـ مـيـكـرـولـترـ. تـثـبـتـ خـصـوصـيـةـ إـنـشـاقـ الإنـزـيمـ عـنـ بـنـسـبـةـ ٥٠ـ٪ـ فـىـ ٦٠ـ دـقـيقـةـ فـىـ حـجـمـ كـلـىـ ١٠٠ـ مـيـكـرـولـترـ. تـثـبـتـ خـصـوصـيـةـ إـنـشـاقـ الإنـزـيمـ عـنـ رـابـطـةـ الـأـمـيدـ بـيـنـ الـأـلـاـنـينـ وـفـالـيـنـ بـوـاسـطـةـ HPLCـ وـمـقـيـاسـ طـيفـ الـكـتـلـةـ. تـرـاقـبـ مـعـدـلاتـ إـنـشـاقـ (٢٠ـ دـقـيقـةـ)ـ بـقـيـاسـ مـعـدـلـ الـزـيـادـةـ فـىـ إـسـتـشـعـاعـ عـنـ ٥٣٠ـ نـانـوـمـترـ (الـإـثـارـةـ عـنـ ٩٠ـ نـانـوـمـترـ)ـ عـلـىـ مـدـىـ ٣ـ دـقـيقـةـ. يـتـمـ التـحـكـمـ فـيـ التـجـرـيـةـ كـمـاـ يـلـىـ:

- ١) بالنسبة لإستشعـاعـ خـلـفـيـةـ المـادـةـ خـاصـعـةـ؛ ٢) بالنسبة لإستشعـاعـ المـادـةـ خـاصـعـةـ المـنـشـقـةـ تـامـاـ؛
- ٣) بالنسبة لإـخـمـادـ إـسـتـشـعـاعـ أوـ الـزـيـادـةـ مـنـ مـحـالـيلـ تـحـتـوىـ مـرـكـبـ إـخـبـارـ.

تحـلـ الـبـيـانـاتـ كـمـاـ يـلـىـ: نـأـخـذـ مـتوـسـطـ مـعـدـلاتـ مـرـكـبـ غـيرـ إـخـبـارـ الـذـىـ يـحـتـوىـ تـفـاعـلاتـ "مـثـالـ مـقـارـنـ"ـ لـإـقـرارـ الـقـيـمةـ ١٠٠ـ٪ـ. تـتـمـ مـقـارـنـةـ مـعـدـلـ التـفـاعـلـ فـىـ وـجـودـ مـرـكـبـ إـخـبـارـ مـعـ ذـلـكـ فـىـ غـيـابـ الـمـرـكـبـ، فـىـ صـورـةـ جـوـدـ مـثـالـ الـمـنـوـيـةـ لـلـمـثـالـ الـمـقـارـنـ الـذـىـ يـحـتـوىـ غـيرـ مـرـكـبـ إـخـبـارـ. تـرـسـمـ النـتـائـجـ بـيـانـياـ "كـنـسـبـةـ مـنـوـيـةـ لـلـمـثـالـ الـمـقـارـنـ"ـ مـقـابـلـ لوـغـارـيـتمـ تـرـكـيزـ الـمـرـكـبـ وـتـحدـدـ نـقـطـةـ نـصـفـ قـصـوـيـ أوـ قـيـمةـ IC₅₀.

كلـ مـرـكـبـاتـ إـخـتـرـاعـ لـهـاـ قـيـمـ IC₅₀ـ أـقـلـ مـنـ ١ـ مـيـكـرـومـوـلـارـ، يـفـضـلـ أـقـلـ مـنـ ٥ـ نـانـوـمـوـلـارـ. مـرـكـبـاتـ إـخـتـرـاعـ الـأـكـثـرـ تـفضـيـلاـ هـىـ الـتـىـ تـكـونـ أـقـلـ ١٠٠ـ مـرـةـ عـلـىـ الـأـقـلـ فـىـ الـقـوـةـ ضـدـ MMP-1ـ عـمـاـ هـىـ فـىـ إـخـبـارـ TACEـ أـعـلاـهـ.

اختبار خلية أحادية آدمية

تفصل خلايا آدمية أحادية النواة من دم آدمي مضاد للتجلط بإستخدام تقنية فصل فيكول - هيباكو أحادية الخطوة. (٢) تغسل الخلايا أحادية النواة ثلاثة مرات في محلول ملح متوازن هانكس (HBSS) به كاتيونات ثنائية التكافؤ ويعاد تعليقها حتى كثافة 10×2 ملليلتر في HBSS يحتوى ١٪ BSA. تدل الأعداد التبانية المحددة بإستخدام جهاز التحليل أبوت سل دين ٥٠٠ على أن الخلايا أحادية النواة تتراوح من ١٧ إلى ٢٤٪ من الخلايا الكلية في هذه المستحضرات.

يُقسم إلى أقسام تامة ١٨٠ ميكرولتر من معلق الخلية في أطباق مسطحة القاعدة بها ٩٦ بئر (كوسنار). إضافات المركبات LPS (تركيز نهائى ١٠٠ انانوجرام / ملليلتر) تعطى حجم نهائى ٢٠٠ ميكرولتر. تجرى كل الحالات في مضاعف ثلاثي. بعد حضانة ٤ ساعات عند ٣٧ منوية في حضانة CO_2 رطبة، تزال الأطباق وتعالج بالطرد المركزي (١٠ دقائق عند حوالي ٢٥٠ xg) وتزال المواد الطافية وتحتبر من أجل TNF بإستخدام شريط إليزا R و D.

اختبار أجريكاناز

تفصل خلايا غضروف خنزيرية أولية من غضروف مفصل مفصلى بواسطه تسلسل تربسين وهضم كولاجيناز يتبعه هضم كولاجيناز طوال الليل وتزرع في أطباق بمعدل 10×2 خلية في البئر في أطباق بها ٤٨ بئر مع كبريت ٥ μ Ci / ملليلتر ^{35}S (ملييمول) في أطباق مغطاة بكولاجين من نوع ١. تتضمن الخلايا علامة في خامة البروتوجليكان (حوالى أسبوع) عند ٣٧ منوية، تحت جو من CO_2 ٥٪.

في الليلة السابقة لبداية الإختبار، تغسل الطبقات الأحادية لخلية الغضروف مرتين في DMEM/1%PSF/G وعندئذ تحضن في DMEM/1%EBS طازج طوال الليل.

في الصباح التالي تغسل خلايا الغضروف مرة واحدة في G/PSP/DMEM. تتم الغسلة النهائية في الأطباق بداخل الحضانة بينما تحضر التخفيفات.

يمكن تحضير الأوساط والتخفيفات حسب الوصف في الجدول أدناه.

أوساط مثل مقارن	أوساط	تخفيفات الدواء
DMEM وحدة (أوساط مثل مقارن)	IL-1+DMEM (٥نانوجرام / ملليلتر)	
تحضر كل مخزونات المركبات عند ١٠ ملليمولار في DMSO.		
يحضر مخزون ١٠٠ ميكرومولار لكل مركب في DMEM في طبق به ٩٦ بئر.		
يخزن في مجمد طوال الليل.		
تجرى في اليوم التالي تخفيفات متسلسلة في DMEM مع ١-IL حتى ٥ ميكرومولار، ٥٠٠ نانومولار، و ٥٥ نانومولار.		

<p>تسحب الغسلة النهائية من الأبيار ويضاف ٥٥ ميكرولتر من مركب من التخفيقات أعلى إلى أوساط ١-IL٤٠٠ ميكرولتر في أبيار مناسبة من الأطباق التي بها ٤٨ بتر.</p> <p> تركيزات المركب النهائية = ٥٠٠، ٥٠ ونانونومولار.</p> <p> تكمل كل العينات في ثلاثة مقادير بواسطة عينات المثال المقارن و ١-IL٢٠٠ وحدتها على كل طبق.</p>
--

- تعلم الأطباق ويستخدم فقط الأربعة وعشرين بترًا الداخلية من الطبق. على واحد من الأطباق، يرمز إلى أعمدة عديدة أنها ١-IL (ليس بها دواء) ومثال مقارن (لا يوجد ١-IL، لا يوجد دواء). يتم عد دورى لأعمدة المثال المقارن هذه لمراقبة إنطلاق بروتوبوليكان-35S. تضاف أوساط المثال المقارن و ١-IL إلى الأبيار (٥٠٠ ميكرولتر) يتبعها مركب (٥٠٠ ميكرولتر) بحيث يبدأ الاختبار.
- تحضن الأطباق عند ٣٧° مئوية، في جو من CO_2 ٥٪.
- عند إطلاق ٤٠-٥٠٪ (عندما يكون CPM من أوساط ١-IL مساواً ٤٠-٥٠ مرات أوساط المثال المقارن) حسب التحديد بالبعد الوميضي السائل (LSC) لعينات الأوساط، ينتهي الاختبار (٩-١٢ ساعة). تزال الأوساط من الأبيار وتوضع في أنابيب ومض. تضاف مادة ومضية وتحصل على تعداد نشط إشعاعياً (LSC). لإذابة طبقات الخلية، يضاف مادة ثبيت أنس هيدروجيني هضم بباباين (تريس ٢،٢ مolar، أنس هيدروجيني ٧، EDTA ٥ ملليمولار، DTT ١ مجم / ملليلتر باباين) إلى كل بتر. تحضن الأطباق التي بها محليل هضم عند ٦٠° مئوية طوال الليل. تزال طبقة الخلية من الأطباق في اليوم التالي وتوضع في أنابيب ومض. تضاف عندها مادة ومضية وتعد العينات (LSC).
- تحدد النسبة المئوية للعدان المنطلقة من إجمالي الموجود في كل بتر.
١٥. نأخذ متوسطات المقاييس الثلاثية مع طرح خلفية المثال المقارن من كل بتر. تعتمد النسبة المئوية لتثبيط المركب على عينات ١-IL كتثبيط صفر٪ (١٠٠٪ من العدات الكلية).
٢٠. من أجل الإعطاء للثدييات، متضمنة آدميين، ولتشييط متالوبروتينازات النسيج بين الخلايا أو إنتاج عامل تحلل الورم (TNF)، فقد تستخدم تشكيلة من الطرق التقليدية متضمنة بالفم، في الدم (مثلًا، في الوريد، في العضل أو تحت الجلد)، وجنيا، شرجيا وموضعيًا. عامة، يتم إعطاء المركب النشط بجرعات بين حوالي ٠،١ و ٢٥ مجم / كجم من وزن جسم الشخص المراد علاجه في اليوم، يفضل من حوالي ٠،٣ إلى ٥ مجم / كجم. يفضل إعطاء المركب النشط بالفم أو في الدم. على أية حال، فمن الضروري حدوث بعض الاختلافات في الجرعة بالإعتماد على حالة الشخص المراد علاجه. يحدد الشخص المسؤول عن الإعطاء، على أية حال، الجرعة الملائمة للشخص المنفرد.

يمكن إعطاء مركبات الإختراع الحالى فى تشكيلة كبيرة من أشكال جرعة مختلفة، عامة، فإن المركبات المؤثرة علاجياً من هذا الإختراع تتوارد فى أشكال الجرعة تلك عند مستويات تركيز تتراوح من حوالي ٥٪ إلى حوالي ٧٠٪ من الوزن.

من أجل الإعطاء الفمى، فقد تستخدم أقراص تحتوى مواد مسوجة متعددة مثل سليلوز للورى دقيق، سترات صوديوم، كربونات كالسيوم، فوسفات ثانى كالسيوم وجليسين بجانب مواد تحلى متنوعة مثل النشا (ويفضل نشا الذرة، البطاطس أو التبيوكا)، حمض الجينيك وسليلكات مركبة معينة، مع مواد ربط تحبيب مثل بيروليدون عديد فينيل، سكروز، جلاتين وأكاشيا. فإن العوامل المزلاجة مثل إستيرات مغنسيوم، سلفات لوريل صوديوم والتالك غالباً ما تكون مفيدة جداً لأغراض صنع الأقراص. قد تستخدم أيضاً تركيبات صلبة من نوع مماثل لمواد مالئة فى كبسولات جيلاتين؛ تتضمن المواد المفضلة لذلك أيضاً لاكتوز أو سكر لين بالإضافة إلى جليكول بولي إثيلين كبيرة الوزن الجزيئي. عندما يطلب معلقات مائية و/أو إكسيرات للإعطاء الفمى، فإن المقوم النشط قد يتحدى مع عوامل تحلية أو إكساب نكهة متنوعة، مادة تلوين أو صبغات، و، عند الطلب، عوامل إستحلاب و/أو تعليق أيضاً، بجانب مواد التخفيف تلك مثل ماء، إيثانول، جليكول بروبيلين، جليسرين وإتحادات مثيلة عديدة من ذلك. في حالة الحيوانات، فيفضل دمجها على نحو مفيد في طعام أو شراب الحيوان بتركيز ٥٥٠٠٠ جزء على المليون، يفضل ٢٥ إلى ٥٠ جزء على المليون.

١٥ بالنسبة للإعطاء في الدم (في العضل، في الغشاء البرتوني، تحت الجلد وفي الوريد) يحضر عادة محلول عق默 قابل للحقن من المقوم النشط. قد تستخدم محليل من مركب علاجي من الإختراع الحالى في إما زيت سمسى أو فول سودانى أو في جليكول بروبيلين مائى. يجب ضبط المحاليل المائية بصورة ملائمة وتثبيت الأس الهيدروجينى لها، يفضل عند أى هيدروجينى أكبر من ٨، عند الضرورة وتصبح مادة التخفيف السائلة متواترة أولاً. هذه المحاليل المائية ملائمة للحقن في الوريد.

٢٠ المحاليل الزيتية ملائمة لأغراض الحقن في المفاصل في العضل وتحت الجلد. يتم بسهولة تحضير كل هذه المحاليل تحت شروط تعقيم بتقنيات دوائية قياسية يعلمها جيداً الماهرون في المجال. في حالة الحيوانات، يمكن إعطاء المركبات في العضل أو تحت الجلد بمستويات جرعة من حوالي ١٠،١ إلى ٠٥ مجم/كجم/اليوم، للإفادة ٢٠،٠ إلى ١٠ مجم/كجم/اليوم تعطى في جرعة فردية أو ما يصل إلى ٣ جرعات مقسمة.

٢٥ بالنسبة للإعطاء الموضعي في العين، قد يتم استخدام مباشر على العين المصابة لشكل مستحضر مثل قطرات للعين، رذاذ هواني، هلامات أو مراهم، أو يمكن دمجها في كولاجين (مثل

عديد-٢- هيدروكسي مثيل ميثاكريلات وبوليمرات تساهمية من ذلك)، أو درع بوليمر ماص للماء. يمكن أيضاً استخدام المواد كعدسات لاصقة أو عن طريق خزان موضعى أو كمستحضر تحت الملتحمة.

بالنسبة للإعطاء داخل محجر العين، فإنه يحضر عادة محلول معقم قابل للحقن من المقوم النشط. قد تستخدم محليل مركب علاجي من الإختراع الحالى فى محلول أو معلق مانى (حجم الجسيم أقل من ٠٠١ ميكرون). يجب ضبط المحاليل المائية بصورة ملائمة وتنبيت أسها الهيدروجيني، يفضل عند أنس هيدروجيني بين ٥ و٨، عند الضرورة وتصبح مادة التخفيف السائلة متواترة أولاً. يمكن إضافة كميات صغيرة من البوليمرات لزيادة اللزوجة أو لأجل إطلاق طويل الأمد (مثل بوليمرات سليوليزية، دكستران، جليكول بولي إثيلين، أو حمض الجينيك). هذه المحاليل ملائمة لأغراض الحقن داخل محجر العين. يتم بسهولة تحضير كل هذه المحاليل تحت شروط تعقيم بتقنيات دوائية قياسية يعلمها جيداً الماهرون في المجال. في حالة الحيوانات، يمكن إعطاء المركبات داخل محجر العين عند مستويات جرعة حوالي ١٠٠ إلى ٥٥ مجم/كجم/اليوم، للافاده ٢٠، إلى ١٠١ مجم/كجم/اليوم تعطى في جرعة فردية أو ما يصل إلى ٣ جرعات مقسمة.

قد تحضر مركبات الإختراع النشطة أيضاً على شكل تركيبات شرجية مثل تحاميل أو حقن شرجية، مثلًا، تحتوى قواعد تحاميل تقليدية مثل زبدة الكاكاو أو جليسريدات أخرى.

بالنسبة للإعطاء داخل الأنف أو الإعطاء بالإستنشاق، فإن مركبات الإختراع النشطة تصل تقليدياً على شكل محلول أو معلق من حاوية رش مضخة التي تضغط أو تضخ بواسطة المريض أو كرش رذاذ هوائي من حاوية مضغوطة أو أداة رذاذ، مع استخدام مادة دافعة ملائمة، مثل، ثاني أكسيد كلورو ثاني فلوروميثان، ثالثي كلورو فلوروميثان، ثاني كلورو رباعي فلورو إيثان، ثاني أكسيد كربون أو غاز مناسب آخر. في حالة الرذاذ الهوائي المضغوط، قد تتحدد وحدة الجرعة بتوفير صمام لتوصيل كمية مقاسة. قد تحتوى الحاوية أو أداة الرذاذ المضغوط محلول أو معلق من المركب النشط. قد تحضر الكبسولات واللافات (المصنعة، على سبيل المثال، من جيلاتين) للإستخدام في أداة رذاذ أو أداة نفخ محتوية خليط مسحوق من مركب الإختراع وقاعدة مسحوق ملائمة مثل لاكتوز أو نشا.

توضح المستحضرات والأمثلة التالية تحضير مركبات الإختراع الحالى. نقط الذوبان غير مصححة. تسجل بيانات NMR بأجزاء على المليون (٨) وهي راجعة إلى إشارة إغفال دويتريوم من مذيب العينة (دويتريوم كلوروفورم إذا لم يحدد غير ذلك). تستخدم المواد الكاشفة التجارية بدون

تنقية إضافية. THF يشير إلى رباعي هيدروفيران. DMF يشير إلى N,N -ثنائي مثيل فورماميد. التحليل الكروماتوجرافى يشير إلى تحليل كروماتوجرافى عمودى يجرى باستخدام هلام سليكا ٣٢-٦٣ مم ويتم تحت شروط ضغط نتروجين (تحليل كروماتوجرافى وميضمى). حرارة الغرفة أو المحيطة تشير إلى ٢٥-٢٠ مئوية. تجرى كل التفاعلات غير المائية تحت جو من النتروجين من أجل الملازمة ولتكون الإنتاجيات فى أقصى معدلاتها. التركيز عند ضغط منخفض يعني أنه يستخدم مبخر دوار.

مستحضر ١

٤-(٤-فلوروفينوكسى) ثيوفينول

يضاف هيدрид ألومنيوم لثيوم (٩,٩٥ جم، ٢٦ ملليمول) على أجزاء إلى محلول مقلب من ٤-(٤-فلوروفينوكسى) بنزين كلوريد سلفونيل (٣٠ جم، ١٠٥ ملليمول) في THF (٧٠٠ ملليلتر). يسخن الخليط الناتج عند إرتداد البخار لمدة ١,٥ ساعة، يبرد في حمام ثلج ويحمد بإضافة محلول حمض كبريتيك مائى ١٠٪ (١٠٠ ملليلتر). بعد التقليب لمدة ٣٠ دقيقة، يتراشح الخليط خلال سلايت™ ويزال THF في فراغ. يخففباقي بماء ويستخلص بإثيرثانى إثيل. تغسل الطبقة العضوية بماء و محلول ملحي، تجف على سلفات مغنسيوم وتتركز تحت فراغ لتتوفر مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٢٣ جم، ١٥٪).

مستحضر ٢

٤-فلوروثانى فينيل-٤-ثiol

يضاف هيدрид ألومنيوم لثيوم (٩,٩٥ جم، ٢٥ ملليمول) على أجزاء إلى محلول مقلب من ٤-فلوروثانى فينيل-٤- كلوريد سلفونيل (٢,٧ جم، ١٠ ملليمول) في THF (٧٥ ملليلتر). يسخن الخليط الناتج عند إرتداد البخار لمدة ٤ ساعات، يبرد في حمام ثلج ويحمد بإضافة محلول حمض كبريتيك مائى ١٠٪ (١٠٠ ملليلتر). بعد التقليب لمدة ٣٠ دقيقة، يتراشح الخليط خلال سلايت™ ويزال THF في فراغ. يخفف الباقي بماء ويستخلص بإثيرثانى إثيل. تغسل الطبقة العضوية بماء و محلول ملحي، تجف على سلفات مغنسيوم وتتركز تحت ضغط منخفض إلى مادة صلبة. سحق المادة الصلبة مع إثيرثانى إثيل، إزالة المادة غير القابلة للذوبان بالترشيح وتركيز المادة المرشحة يوفر مركب العنوان كمادة صلبة صفراء (١,٤ جم، ٦٩٪).

مستحضر ٣

٤-(٤-كلوروفينوكسى) ثيوفينول

يضاف هيدريد الومنيوم لثيوم (٦,٥ جم، ١٧ ممول) على أجزاء، مع الحفاظ على ارتداد بخار هادئ، إلى محلول مقلب من ٤-(٤- كلوروفينوكسي) بنزين سلفونيل- كلوريد (٥٢٠ جم، ٦٨ ممول) في THF (٤٠٠ ملليلتر). يقلب الخليط الناتج عند حرارة الغرفة لمدة ساعتين، يبرد بحمام ثلج ويحمد بإضافة محلول حمض كبرتيك مائي ١٠٪ (١٠٠ ملليلتر). بعد التقليب لمدة ٣٠ دقيقة، يخفف الخليط بماه ويستخلص بإثيرثنائي إثيل. تغسل الطبقة العضوية بماء و محلول ملحي، تجفف على سلفات مغنيسيوم وتتركز تحت فراغ لتتوفر مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٩٩٪ ١٥,٩ جم).

مثال ١

٣- خارجي-[٤-(٤-فلوروفينوكسي) بنزين سلفونيل أمينو]-٨-أكسا-ثنائي حلقى [١-٢-٣]
أكتان-٣- هيدروكسى أميد حمض كربوكسليك
أ) ٣-(بنزهيدريدين أمينو)-٨-أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣] أكتان-٣- إستر إثيل حمض
كربوكسيك

١٥ إلى معلم من هيدريد صوديوم (٤١ جم، ١٧,١ ملليمول) في N,N-ثنائي مثيل فورماميد (٥٠ ملليلتر) عند صفر مئوية يضاف بالتنقيط محلول إستر إثيل جليسين N-ثنائي فينيل مثيلين (٢٠,٧ جم، ٧,٨ ملليمول) في THF (٥٠ ملليلتر). بعد التقليب لمدة ٣٠ دقيقة عند حرارة الغرفة، يضاف بالتنقيط محلول سيس-٢,٥-بيس (هيدروكسى مثيل)- تراهيدروفوران ثنائى توسيلات (١,٤ جم، ٣,٩ ملليمول) في THF (٥٠ ملليلتر). يسخن خليط التفاعل بالتدريج إلى ١٠٠ مئوية في حمام زيت ويقلب عند هذه الحرارة طوال الليل. يتbxr المذيب في فراغ ويوضع الباقي في ماء ويستخلص مرتين بإثيرثنائي إثيل. تغسل المواد المستخلصة العضوية المتحدة بمحلول ملحي، تجفف على سلفات مغنيسيوم وتتركز إلى زيت بنى، الذي ينفصل منه مركب العنوان (٤٢ جم، ٥١٪)، خليط ٣:١ من مواد ثنائية مجسمة خارجية/داخلية) بالتحليل الكروماتوجرافى على هلام سليكا (أسيتات إثيل ٢٠٪ في هكسان كمادة فاصلة).

٢٠ ب) هيدروكلوريد ٣-أمينو-٨-أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣] أكتان-٣- إستر إثيل حمض
كربوكسيك

٢٥ يقلب عند حرارة الغرفة طوال الليل خليط ثنائى الحالة من ٣-(بنزهيدريدين أمينو)-٨-أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣] أكتان-٣- إستر إثيل حمض كربوكسليك (٢,١ جم، ٩,٣ ملليمول) في محلول HCl ١ عيارى مائي (١٠٠ ملليلتر) وإثيرثنائي إثيل (١٠٠ ملليلتر). تتركز الطبقة المائية لتوفير

مركب العنوان (٧،٧٨ جم،٪)، خليط مواد ثنائية مجسمة داخلية/خارجية ٣:١) كمادة صلبة لونها أصفر باهت.

ج) ٣ - خارجي-[٤-(٤-فلوروفينوكسي) بنزين سلفونيل أمينو]-٨-أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣]
أكتان-٣-إستر إثيل حمض كربوكسليك

يقلب عند حرارة الغرفة طوال الليل محلول من هيدروكلوريد ٣-أمينو-٨-أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣] أكتان-٣-إستر إثيل حمض كربوكسليك (٦٩٠ مجم، ٢،٩ ملليمول)، ٤-(٤-فلورو فينوكسي) بنزين كلوريد سلفونيل (٩٢٣ مجم، ٣،٢ ملليمول) وثلاثي إثيل أمين (٥٠،٩ ملليلتر، ٥،٥ ملليمول) في THF (٤٥ ملليلتر). يزال المذيب في فراغ ويوضع الباقي في محلول بيكربونات صوديوم مائي مشبع. بعد الإستخلاص مرتين بكوريد مثيلين، تغسل الطبقات العضوية المتحدة بمحلول ملحي، تجف على سلفات مغنيسيوم وتتركز إلى زيت بنى. يفصل مركب العنوان (٤٩٢ مجم، ٪٣٨) بالتحليل الكروماتوجرافى على سليكا باستخدام ميثanol ١٪ في كلوريد مثيلين كمادة فاصلة.

د) ٣ - خارجي-[٤-(٤-فلوروفينوكسي) بنزين سلفونيل أمينو]-٨-أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣]
أكتان-٣-حمض كربوكسليك

يضاف هيدروكسيد صوديوم (١،٥ جم، ٣٨ ملليمول) إلى محلول من ٣-خارجي-[٤-(٤-فلوروفينوكسي) بنزين سلفونيل أمينو]-٨-أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣] أكتان-٣-إستر إثيل حمض كربوكسليك (٩٢٤ مجم، ١،٠٩ ملليمول) في خليط من إيثانول (١٠ ملليلتر) وماء (١٠ ملليلتر). يسخن الخليط عند إرتداد البخار لمدة ٦ أيام، يبرد ويحمض بمحلول HCl ١ عيارى مائي. يستخلص الخليط بأسيتات إثيل وتغسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي، تجف على سلفات مغنيسيوم وتتركز لتتوفر مركب العنوان (١١٤ مجم، ٪٨٩).

ه) ٣ - خارجي-[٤-(٤-فلوروفينوكسي) بنزين سلفونيل أمينو]-٨-أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣]
أكتان-٣-حمض كربوكسليك بنزيل أكسي أميد

إلى محلول من مركب عنوان الخطوة (د) السابقة (١١٤ مجم، ٩٨ ملليمول) وثلاثي إثيل أمين (١٩،٠ ملليلتر، ١،٣٦ ملليمول) في DMF (٣٠ ملليلتر) يضاف سداسي فلوروبورات (بنزوترايازول-١-يل أكسي) ترييس-(ثنائي مثيل أمينو) فوسفونيوم (٧٤ مجم، ١،٠٧ ملليمول). بعد التقليب عند حرارة الغرفة لمدة ساعة، تضاف كميات إضافية من ثلاثي إثيل أمين (٢٢،٠ ملليلتر، ١،٨٥ ملليمول) وهيدروكلوريد O-بنزيل هيدروكسيل أمين (١٨٧ مجم، ١،١٧ ملليمول). يقلب الخليط التفاعل لمدة يوم عند حرارة الغرفة ثم لمدة يوم عند ٥٠ مئوية. بعد التركيز في فراغ، يذاب الباقي في أسيتات إثيل

ويغسل بالتتابع بمحلول HCl ١ عيارى مانى ٢ محلول NaHCO_3 مانى مشبع، ومحلول ملحي.
يجف المحلول على سلفات مغnesia ويتركز إلى زيت الذى ينفصل منه مركب العنوان، كمادة
صلبة بيضاء (٢٣٧ مجم، ٤٦٪) بالتحليل الكروماتوجرافى (أسيتات إثيل ٥٠٪ فى هكسان كمادة
فارصلة).

و) ٣- خارجي-[٤-(٤-فلوروفينوكسي) بنزين سلفونيل أمينو]-٨- أكسا ثانوي حلقي [١-٢-٣]

أكتان - ۳ - حمض کربوکسیلیک هیدروکسی أمید

يعالج محلول مركب عنوان الخطوة (هـ) السابقة (٢٣٧ مجم، ٤٥ ملليمول) في ميثانول (٢٥ ملليلتر) بواسطة بلاديوم ٥٪ على سلفات باريوم (١٥٠ مجم) وبهرج عند ٣٨ ضغط جوى خلال مرشح نيلون ٤٥، ميكرومتر وتتركز المادة المرشحة إلى مادة رغوة بيضاء. التبلور من كلوريد مثيلين يوفر مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٦٢ مجم، ٣٢٪). نحصل على كمية ثانية (٦٢ مجم، ٣٢٪) بالتبلور من أسيتات إثيل/ هكسان. نقطة الانصهار: ١٣٨-١٤١ °مئوية. ^1H NMR (δ , ppm): 7.26-7.22 (راكب فوق DMSO): δ 10.5(br s, 1H), 7.67(d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.66(br s, 1H) (m, 2H), 7.16-7.12(m, 2H), 7.01(d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 4.09(br s, 2H), 2.32(d, $J=14.1\text{ Hz}$, 2H) (M-H) m/e ٤٣٥: MS. 2H), 1.68-1.63(m, 4H), 1.51-1.48(m, 2H) للبناء والكماء التحسيمية بواسطة رسم بلوري بأشعة X ببلورة فردية.

مثال ۲

-٣- خارجی، -٤- (٤- فلوروفنونیکسی) بنزین سلفونیل مثیل]-٨- أكسا ثنائی حلقی-[١-٢-٣]

أكتان - ٣ - هيدروكسى أميد حمض كربوكسليك

٢٠) أ) أكسا ثانى حلقى [٣-٢-١] أكتان-٣،٣- إستر ثانى إثيل ثانى حمض كربوكسليك
 يضاف هيدрид صوديوم (٢٤ جم، ٩٥ ملليمول) على أجزاء إلى محلول مقلب من مالونات
 ثانى إثيل (١٥ ملليلتر، ٩٩ ملليمول) في DMF (٤٠٠ ملليلتر). يقلب الخليط لمدة ٥٤ دقيقة وأثناء ذلك
 الوقت يكتمل تصاعد الهيدروجين. يضاف بالتنقيط محلول ثانى توسيلات سيس-٥-٢- بيس
 (هيدروكسى مثيل) رباعى هيدروفوران (١٩ جم، ٤٣ ملليمول) في DMF (٤٠٠ ملليلتر). يسخن
 الخليط في حمام زيت عند ٤٠ ١٤ ١٤٠ مئوية طوال الليل. بعد التبريد إلى حرارة الغرفة، يخمد الخليط
 بإضافة محلول كلوريد أمونيوم مائى مشبع ويتركز في فراغ. يوضع الزيت الباقي في ماء
 ويستخلص، باثير ثانى، إثيل. تغسل المادة المستخلصة العضوية بماء و محلول ملحى، تجفف على

سلفات مغنسيوم وترکز إلى زيت. التقطير في فراغ يعطى مركب العنوان (٧٨ جم، ٧١٪) كزيت صافي.

ب) ٣- خارجي - هيدروكسى مثيل-٨- أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣] أكتان-٣- إستر إثيل حمض

كربوكسيليك

يضاف بالتنقيط محلول ٢,٢ مولار من هيدريد ثانى أيزوبوتيل أمونيوم فى تولوين (٦٢,٥ ملليلتر، ٧٥,٠ ملليمول) إلى محلول من مركب عنوان الخطوة (أ) مثل ٢ (٧,٨ جم، ٣٠ ملليمول) فى تولوين (٨٠ ملليلتر) عند ٤٠-٤٠ مئوية. يدأ الخليط إلى صفر مئوية مع التقليب لمدة ٣ ساعات. عندئذ يبرد إلى ١٥ مئوية ويضاف إيثانول (٨ ملليلتر) ببطء بينما تحفظ هذه الحرارة. بعد التقليب عند ١٥ مئوية لمدة ساعة، يضاف بوروهيدрид صوديوم (١,١ جم، ٣٠ ملليمول). يقلب الخليط عند حرارة الغرفة طوال الليل ويحمد بالإضافة بالتنقيط لمحلول سلفات صوديوم مائى مشبع. تضاف أسيتات إثيل، بعد التقليب لمدة ٢٠ دقيقة، تزال المادة غير القابلة للذوبان بالترشيح خلال سلايت™. تغسل المادة المرشحة بمحلول ملحي، تجف على سلفات مغنسيوم وترکز لتعطى مركب العنوان (١,١ جم، ٨٠٪) كزيت صافي.

ج) ٣- خارجي - هيدروكسى مثيل-٨- أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣] أكتان-٣- حمض كربوكسليك

يضاف هيدرات هيدروكسيد لثيوم (٢,٥ جم، ٥٩,٥ ملليمول) إلى محلول من ٣- خارجي- هيدروكسى مثيل-٨- أكسا ثانى حلقى [٣-١-٢-٣] أكتان-٣- إستر إثيل حمض كربوكسليك (٥,١ جم، ٨٢,٨ ملليمول) فى خليط من ميثانول (٢٥ ملليلتر)، THF (٢٥ ملليلتر) وماء (٢,٥ ملليلتر). يسخن الخليط عند إرتاد البخار طوال الليل، يبرد ويحمد بالإضافة راتنج إستبدال أيون IR-120™ أمبرليت. بعد التقليب لمدة ٢٠ دقيقة، يزال الراتنج بالترشيح، يغسل بواسطة THF. تبخر المذيبات وسحق الباقي مع إثير ثانى إثيل يكون مركب العنوان (٢,٣٥ جم/٥٣٪) كمادة صلبة بيضاء.

د) ٣-٨،١٣- ثانى أكساسيررو[ثانى حلقى [١-٢-٣] أكتان-٣-١،٣- بوتان حلقى]-٢- ون

يضاف بالتنقيط بنزرين كلوريد سلفونيل (٧,٧ ملليلتر، ١٣,٥ ملليمول) إلى محلول من مركب عنوان الخطوة ج مثل ٢ (٢,٣ جم، ٢,٣ ملليمول)، ثلاثي إثيل أمين (٤,٧ ملليلتر، ٢٤,٧ ملليمول) و ٤- ثانى مثيل أمينوبيريدين (٣,٠٠ جم، ٢,٥ ملليمول) فى كلوريد مثيلين (٥٠ ملليلتر) عند صفر مئوية. يقلب الخليط عند صفر مئوية لمدة ساعة، يخفف بكلوريد مثيلين ويعمل بمحلول HCl ١ عيارى مائى، محلول NaHCO_3 مائى مشبع ومحلول ملحي. بعد التجفيف على سلفات مغنسيوم، يتbxr المذيب ليوفر مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٨,١ جم، ٩٠٪).

هـ) خارجي-[٤-(٤-فلوروفينوكسي) فنيل سلفانيل مثيل]-٨-أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣] أكتان-

٣- حمض كربوكسليك

يضاف بالتنقيط محلول ٤-(٤-فلوروفينوكسي) ثيوفينول (٢,٢ جم، ١٠ ملليمول) في THF (٠,١ ملليلتر) إلى ملاط من هيدريد صوديوم (١١,٣ ملليمول) في THF (٢٠ ملليلتر) عند ٠-١٠ مئوية. يدفأ الخليط إلى حرارة الغرفة مع التقليب لمدة ٣٠ دقيقة. بعد التبريد مرة أخرى إلى -٥-١٠ مئوية، يضاف بالتنقيط محلول مركب عنوان الخطوة (هـ) مثال ٢ (١,٨ جم، ١٠ ملليمول) في ١٠ ملليمول THF (٢٠ ملليلتر). يزال حمام التبريد ويستمر التقليب عند حرارة الغرفة لمدة ساعتين بعد ذلك. يخمد الخليط بمحلول HCl ١ عياري مانى ويستخلص مرتين بكلوريد مثيلين. تغسل الماء المستخلصة العضوية المتحدة بماء و محلول ملحي، تجفف على سلفات مغنيسيوم وتتركز إلى مادة صلبة. إعادة التبلور من إثيرثنائي إثيل/ هكسان يعطى مركب العنوان (١,٨ جم، ٤٧٪) كمادة صلبة بيضاء. تركيز السائل الأصلى يتبعه التحليل الكروماتوجرافى على هلام سليكا (ميثanol ٢٪ في كلوروفورم كمادة فاصلة) يعطى مزيد من مركب العنوان (٥٠٥ مجم، ١٣٪).

و) ٣- خارجي-[٤-(٤-فلوروفينوكسي) فنيل سلفانيل مثيل]-٨-أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣]

أكتان-٣- حمض كربوكسليك بنزيل أكسي أميد

إلى محلول مركب عنوان الخطوة (هـ) مثال ٢ (١ جم، ٦,٢ ملليمول) وثنائي أيزوبروبيل إثيل أمين (٥,٥ ملليلتر، ٩,٢ ملليمول) في DMF (٢٠ ملليلتر) يضاف سداسى فلورو فوسفات (بنزوترابيازول- أرييل أكسي) ترييس-(ثنائي مثيل أمينو) فوسفونيوم (٢,٧ جم، ٢,٧ ملليمول). بعد التقليب عند حرارة الغرفة لمدة ٢,٥ ساعة، تضاف كمية إضافية من ثنائي أيزوبروبيل إثيل أمين (٦,٨٦ ملليلتر، ٩,٤ ملليمول) وهيدرو كلوريد O- بنزيل هيدرو كسييل أمين (٢٥٥ مجم، ٣,٣ ملليمول). يقلب الخليط التفاعل لمدة ١٦ ساعة عند ٥٥ مئوية. بعد التركيز في فراغ، يذاب الباقى في أسيتات إثيل و يغسل بالتابع بمحلول HCl ١ عياري مانى، محلول NaHCO_3 مانى مشبع، و محلول ملحي. يجف المحلول على سلفات مغنيسيوم ويركز إلى زيت الذى ينفصل منه مركب العنوان، كمادة رغوية بيضاء (٤٠٥ مجم، ٣٢٪) بالتحليل الكروماتوجرافى (٣٠٪ أسيتات إثيل في هكسان كمادة فاصلة).

ز) ٣- خارجي-[٤-(٤-فلوروفينوكسي) فنيل سلفونيل مثيل]-٨-أكسا ثانى حلقى [١-٢-٣]

أكتان-٣- حمض كربوكسليك بنزيل أكسي أميد

ضاف متا- كلوروبرحمض بنزويك (٢٨٣جم) إلى محلول من مركب عنوان الخطوة (و) مثال ٢ في كلوريد مثيلين (١٥مليلتر). يقلب الخليط الناتج في حرارة الغرفة طوال الليل، ويحمد بإضافة محلول ثاني سلفيت صوديوم مائي مشبع. بعد التخفيف بكلوريد مثيلين، تفصل الطبقة العضوية وتغسل بمحلول NaHCO_3 مائي مشبع، ماء و محلول ملحى. تجف الطبقة العضوية على سلفات مغنيسيوم وتتركز لتعطى مركب العنوان كمادة رغوية بيضاء (٣٩٠جم، ٩٪).

ح) ٣ - خارجي-(٤- فلوروفينوكسي) بنزين سلفونيل مثيل-[٨-أكسا ثانى حلقى-[١-٢-٣]

أكتان-٣- هيدروكسى أميد حمض كربوكسليك

يعالج محلول من مركب عنوان خطوة (ز) مثال ٢ (٣٩٠جم، ٧٤،٠٠ ملليمول) في ميثانول (٢٠مليلتر) بواسطة بلاديوم ٥٪ على سلفات باريوم (١٩٥جم) ويدرج عند ٣ ضغط جوى لمدة ٣,٥ ساعة في هزارTM بار. يزال المحفز بالمرور خلال مرشح نilon ٤٥،٠ ميكرومتر وتتركز المادة المرشحة إلى مادة رغوية بيضاء. التبلور من خليط من أسيتات إثيل وهكسان يوفر مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٢٣٠جم، ٧١٪).

نقطة الانصهار: ١٣٩-١٤٣ منوية.
¹H NMR (d_6 -DMSO): δ 8.55(br s, 1H), 7.76(d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.3-7.26(m, 2H), 7.2-7.16(m, 2H), 7.09(d, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.13(br s, 2H), ٤٣٤ MS m/e 3.4(s, 2H), 2.24(d, $J=14.3$ Hz, 2H), 1.78-1.73(m, 4H), 1.57-1.55(m, 2H) (M-H). يتحقق إثبات إضافي للتركيب والكميات التجسيمية بالرسم البلورى بأشعة X بلورة فردية.

مثال ٣

٤- فينوكسي بنزين سلفونيل مثيل-[٨-أكسا ثانى حلقى-[١-٢-٣]- حمض

كربوكسليك هيدروksamيد

يحضر طبقا لنفس الإجراء كما فى مثال ٢، باستخدام ٤- فينوكسي فنيل ثيوفينول في الخطوة ٥.

¹H NMR (d_6 -DMSO): δ 8.54(br s, 1H), 7.75(d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.44-7.4(m, 2H), 7.23-7.21(m, 1H), 7.1-7.07(m, 4H), 4.11(br s, 2H), 3.38(s, 2H), 2.22(d, $J=14.3$ Hz, 2H), 1.8-(M-H) ٤١٦ MS m/e 1.7(m, 4H), 1.6-1.5(m, 2H)

مثال ٤

٣ - خارجي-(٤- فلوروفنيل-٤- يل سلفونيل مثيل)-[٨-أكسا ثانى حلقى-[١-٢-٣]- أكتان-٣-

حمض كربوكسليك هيدروksamيد

يحضر طبقاً لنفس الإجراء كمافى مثال ٢ باستخدام ٤-فلوروثنائى فنيل-٤-ثيول فى الخطوة

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 10.6(br s, 1H), 8.58(br s, 1H), 7.88-7.85(m, 4H), 7.81-7.78(m, 2H), 7.36-7.31(m, 2H), 4.13(br s, 2H), 3.47(s, 2H), 2.25(d, J=14.5Hz, 2H), .(M-H) ٤١٨ MS m/e 1.8-1.76(m, 4H), 1.6-1.55(m, 2H)

مثال ٥

٣- خارجي-[٤-(٤-كلوروفينوكسي) بنزين سلفانييل مثيل]-٨-أكسا-ثنائي حلقي [١-٢-٣]

أكتان-٣-حمض كربوكسليك هيدروكسى أميد

(٣- خارجي-[٤-(٤-كلوروفينوكسي) فنيل سلفانييل مثيل]-٨-أكسا ثانى حلقي [١-٢-٣]

أكتان-٣-حمض كربوكسليك

بضاف ٤-(٤-كلوروفينوكسي) ثيوفينول (٢،٠٧ جم، ٦مليمول) إلى ملاط من هيدرید

صوديوم (١٨٠ مجم، ٥٧٥ مليمول) في THF (٥٥ ملليلتر) عند حرارة الغرفة. يقلب الخليط عند

حرارة الغرفة لمدة ٤٥ دقيقة. يضاف ٣،١٣-ثنائي أكساسبيرو[ثنائي حلقي [١-٢-٣] أكتان-٣-

بوتان حلقي]-١٢-ون صلب (٤ جم، ٦٢٦ مليمول) ويقلب التفاعل عند حرارة الغرفة طوال

الليل. يخدم الخليط بمحلول HCl ١ عيارى مانى ويستخلاص مرتين بكلوريد مثيلين. تغسل المواد

المستخلصة العضوية المتحدة بمحلول ملحي، تجفف على سلفات مغnesia وتنترکز إلى مادة صلبة.

السحق مع إثيرثنائى إثيل يعطى، بعد الترشيح، مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٤٧ جم،

.٪٥٩).

ب) ٣- خارجي-[٤-(٤-كلوروفينوكسي) فنيل سلفانييل مثيل]-٨-أكسا ثانى حلقي [١-٢-٣]

أكتان-٣-حمض كربوكسليك هيدروكسى أميد

إلى ملاط من مركب عنوان خطوة (أ) مثال ٥ (٤٧ جم، ٦٣٣ مليمول) في كلوريد مثيلين

(٢٠ ملليلتر) عند حرارة الغرفة يضاف بالتقليب كلوريد أكساليل (٨٠٠ ملليلتر، ٩٢٢ مليمول) و DMF

(نقطة واحدة). يقلب الخليط عند حرارة الغرفة طوال الليل. بعد تبخير المواد الطيارة في فراغ،

يذاب الباقي في كلوريد مثيلين (٢٠ ملليلتر)، يبرد إلى صفر مئوية ويعالج بالتقليب بواسطة ٥-ثلاثى

مثيل سيليل هيدروكسيل أمين (٣٥١١ ملليلتر، ٣٥١ ملليمول). يقلب الخليط الناتج عند حرارة الغرفة

لمدة ٣،٥ ساعة، يبرد في حمام ثلج ويتم إضافة محلول HCl ١ عيارى مانى، التقليل عند

صفر مئوية لمدة ٣٠ دقيقة أخرى. بعد التخفيف بأسيتات إثيل، تفصل الطبقة العضوية، تغسل بماء

ومحلول ملحي، تجفف على سلفات مغنسيوم وتتركز لتعطى مركب العنوان كمادة رغوية بيضاء (٥٢٪ جم، ١٠٠٪ جم).

ج) ٣ - خارجي-[٤-(٤-كلوروفينوكسي) بنزين سلفونيل مثل-[٨-أكسا شائي حلقي [١-٢-٣]

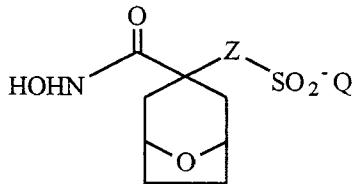
أكتان-٣- حمض كربوكسليك هيدروكسى أميد

يضاف أكسون™ (٢ جم، ٨,٦٣ ملليمول) إلى محلول مركب عنوان الخطوة (ب) مثل ٥ (١٠٠ جم، ٣,٦٣ ملليمول) في خليط من ماء (٣٠٠ ملليلتر)، ميثanol (٤٠ ملليلتر) و THF (١٢ مللي لتر). يقلب الخليط الناتج عند حرارة الغرفة طوال الليل، يخفف بماء ويستخلص مرتين بأسيتات إثيل. تغسل المواد المستخلصة العضوية المتحدة بمحلول ملحي، تجفف على سلفات مغنسيوم وتتركز إلى مادة رغوية ينفصل منها مركب العنوان (٨٤٦ مجم، ٥٢٪) بالتحليل الكروماتوجرافى على هلام سليكا (ميثanol ٤٪ في كلوروفورم كمادة فاصلة).

¹H NMR (d_6 -DMSO): δ 10.58(br s, 1H), 8.53(br s, 1H), 7.76(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.15-7.11(m, 4H), 4.11(br s, 2H), 3.4(s, 2H), 2.22(d, $J=14.3\text{Hz}$, 2H), .(M-H) ٤٥٠ MS m/e 1.76-1.71(m, 4H), 1.57-1.55(m, 2H)

عناصر الحماية

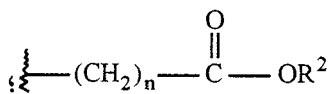
١ - مركب من الصيغة



حيث Z تكون $< \text{CH}_2$ أو $< \text{NR}^1$ ؛

٤ R^1 هو هيدروجين، الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)، أريل ($\text{C}_1\text{-C}_6$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أريل

٥ مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_6$) أو مجموعة من الصيغة:



٦ n هو عدد صحيح من ١ إلى ٦

٧ R^2 هو هيدروجين أو الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$)؛

٨ Q هو الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$)، أريل ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)، أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أكسى أريل

٩ أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، أريل مغاير ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) أكسى أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)،

١٠ الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) أريل

١١ (أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)،

١٢ أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) أريل

١٣ مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)، أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أريل

١٤ مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)، أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)، أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)

١٥ (أكسى $\text{C}_1\text{-C}_6$) الكوكسى ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) الكوكسى ($\text{C}_1\text{-C}_6$)،

١٦ أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) الكوكسى ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أكسى

١٧ أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)، أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) أكسى أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)، أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) أكسى

١٨ أريل مغاير ($\text{C}_1\text{-C}_6$)، الكيل ($\text{C}_2\text{-C}_9$) الكوكسى ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)، أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)،

١٩ الكوكسى ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)، أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) الكوكسى ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أريل

٢٠ مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)، أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أكسى أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) الكيل

٢١ (أكسى $\text{C}_1\text{-C}_6$) أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)، أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أكسى أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) أو

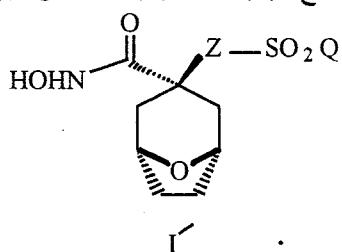
٢٢ أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أكسى أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)؛

٢٣ حيث تستبدل اختياريا كل من الأجزاء أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) أو أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$) من أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)

٢٤ ، أريل مغاير ($\text{C}_2\text{-C}_9$)، الكيل ($\text{C}_1\text{-C}_6$) أكسى أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) أريل ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) أكسى أريل

- ٢٥ - أريل مغاير (C_2-C_9) أكسى أريل (C_2-C_{10})، الكيل (C_1-C_6) أريل (C_6-C_{10})
 ٢٦ - أريل (C_6-C_{10})، أريل مغاير (C_2-C_9) أريل (C_2-C_{10})، الكيل (C_1-C_6) أريل (C_6-C_{10})
 ٢٧ - أريل (C_6-C_{10})، أريل (C_6-C_{10}) أريل (C_6-C_{10})، أريل مغاير (C_2-C_9)
 ٢٨ - أريل (C_6-C_{10}) أريل (C_6-C_{10})، الكيل (C_1-C_6) أريل مغاير (C_2-C_9)، أريل (C_6-C_{10})
 ٢٩ - مغاير (C_2-C_9)، أريل مغاير (C_2-C_9) أريل (C_2-C_9)، الكيل (C_1-C_6) الكوكسى (C_1-C_6)
 ٣٠ - أريل (C_6-C_{10})، أريل (C_6-C_{10}) الكوكسى (C_1-C_6) أريل (C_6-C_{10})، أريل مغاير (C_2-C_9)
 ٣١ - الكوكسى (C_1-C_6) أريل (C_6-C_{10})، الكيل (C_1-C_6) أكسى أريل مغاير (C_2-C_9)، أريل (C_6-C_{10})
 ٣٢ - أكسى أريل مغاير (C_2-C_9)، أريل مغاير (C_2-C_9) أكسى أريل مغاير (C_2-C_9)، الكيل (C_1-C_6)
 ٣٣ - الكوكسى (C_1-C_6) أريل مغاير (C_2-C_9)، أريل (C_6-C_{10}) الكوكسى (C_1-C_6) أريل مغاير (C_2-C_9)
 ٣٤ -، أريل مغاير (C_2-C_9) الكوكسى (C_1-C_6) أريل مغاير (C_2-C_9)، أريل (C_6-C_{10}) الكيل (C_1-C_6)
 ٣٥ - أكسى أريل (C_6-C_{10}) أريل مغاير (C_2-C_9) الكيل (C_1-C_6) أكسى أريل (C_6-C_{10})، أريل
 ٣٦ - (C_6-C_{10}) الكيل (C_1-C_6) أكسى أريل مغاير (C_2-C_9) أو أريل مغاير (C_2-C_9) الكيل (C_1-C_6)
 ٣٧ - أكسى أريل مغاير (C_2-C_9) المذكورين على أي من ذرات كربون الحلقة القادر على تكوين رابطة
 ٣٨ - إضافية بواسطة بديل واحد أو أكثر في الحلقة ينتهي على حدة من فلورو، كلورو بروموم، الكيل
 ٣٩ -، الكوكسى (C_1-C_6)، الكيل (C_1-C_3) برفلورو، الكوكسى (C_1-C_3) برفلورو، وأكسى
 ٤٠ - أريل (C_6-C_{10})؛
 ٤١ - أو أملأ مقبولة دوائياً من ذلك.

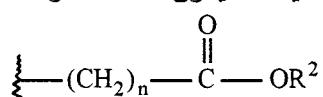
١ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ١ ، مع كيمياء تجسيمية كما هو مبين بالصيغة



١ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ١ ، حيث $Z = CH_2$.

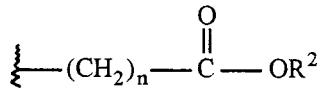
١ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ٢ ، حيث $Z = CH_2$.

١ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ١ ، حيث Z يكون $< NR^1$ و R^1 هو مجموعة من الصيغة



٢ - حيث n هو .

٦- مركب طبقاً لعنصر الحماية ٢، حيث $Z < NR^1$ و R^1 هو مجموعة من الصيغة



وحيث $n > 2$.

٧- مركب طبقاً لعنصر الحماية ١، حيث $Z < NR^1$ و R^1 هو هيدروجين.

٨- مركب طبقاً لعنصر الحماية ٢، حيث $Z < NR^1$ و R^1 هو هيدروجين.

٩- مركب طبقاً لعنصر الحماية ١، حيث يكون Q هو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل مغایر ($C_2\text{-}C_9$) أو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل ($C_6\text{-}C_{10}$)، حيث قد تستبدل إختيارياً كل من أجزاء الأريل أو الأريل المغایر من المجموعات المذكورة أريل ($C_6\text{-}C_{10}$)، أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل مغایر ($C_2\text{-}C_9$) أو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) بديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل ($C_1\text{-}C_6$) أو الكيل ($C_1\text{-}C_3$) أو الكيل برفلورو.

١٠- مركب طبقاً لعنصر الحماية ٢، حيث يكون Q هو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل مغایر ($C_2\text{-}C_9$) أو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل ($C_6\text{-}C_{10}$)، حيث قد تستبدل إختيارياً كل من أجزاء الأريل أو الأريل المغایر من المجموعات المذكورة أريل ($C_6\text{-}C_{10}$)، أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل مغایر ($C_2\text{-}C_9$) أو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) بديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل ($C_1\text{-}C_6$) أو الكيل ($C_1\text{-}C_3$) أو الكيل برفلورو.

١١- مركب طبقاً لعنصر الحماية ٣، حيث يكون Q هو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل مغایر ($C_2\text{-}C_9$) أو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل ($C_6\text{-}C_{10}$)، حيث قد تستبدل إختيارياً كل من أجزاء الأريل أو الأريل المغایر من المجموعات المذكورة أريل ($C_6\text{-}C_{10}$)، أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل مغایر ($C_2\text{-}C_9$) أو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) بديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل ($C_1\text{-}C_6$) أو الكيل ($C_1\text{-}C_3$) أو الكيل برفلورو.

١٢- مركب طبقاً لعنصر الحماية ٥، حيث يكون Q هو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل مغایر ($C_2\text{-}C_9$) أو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل ($C_6\text{-}C_{10}$)، حيث قد تستبدل إختيارياً كل من أجزاء الأريل أو الأريل المغایر من المجموعات المذكورة أريل ($C_6\text{-}C_{10}$)، أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل مغایر ($C_2\text{-}C_9$) أو أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) أو أكسى أريل ($C_6\text{-}C_{10}$) بديل واحد أو أكثر

- ١٠ ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل(C_1-C_6)، الكوكسى(C_1-C_6) أو الكيل(C_1-C_3) برفلورو.
- ١١ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ٧، حيث يكون Q هو أريل (C_6-C_{10})، أكسى أريل (C_6-C_{10}) أو أريل مغاير (C_2-C_9) أو أريل (C_6-C_{10}) أكسى أريل (C_6-C_{10})، حيث قد تستبدل اختيارياً كل من أجزاء الأريل أو الأريل المغاير من المجموعات المذكورة أريل (C_6-C_{10})، أريل (C_6-C_{10}) أكسى أريل مغاير (C_2-C_9) أو أريل (C_6-C_{10}) أكسى أريل (C_6-C_{10}) بديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل(C_1-C_6)، الكوكسى(C_1-C_6) أو الكيل(C_1-C_3) برفلورو.
- ١٢ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ٨، حيث يكون Q هو أريل (C_6-C_{10})، أريل (C_6-C_{10}) أكسى أريل مغاير (C_2-C_9) أو أريل (C_6-C_{10}) أكسى أريل (C_6-C_{10})، حيث قد تستبدل اختيارياً كل من أجزاء الأريل أو الأريل المغاير من المجموعات المذكورة أريل (C_6-C_{10})، أريل (C_6-C_{10}) أكسى أريل مغاير (C_2-C_9) أو أريل (C_6-C_{10}) أكسى أريل (C_6-C_{10}) بديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل(C_1-C_6)، الكوكسى(C_1-C_6) أو الكيل(C_1-C_3) برفلورو.
- ١٣ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ٩، حيث يكون Q هو فنيل، بيريديل أكسى فنيل أو فينوكسى فنيل مستبدل بديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل (C_1-C_6)، الكوكسى (C_1-C_6) أو الكيل (C_1-C_3) برفلورو.
- ١٤ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ١٠، حيث يكون Q هو فنيل، بيريديل أكسى فنيل أو فينوكسى فنيل مستبدل بديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل (C_1-C_6)، الكوكسى (C_1-C_6) أو الكيل (C_1-C_3) برفلورو.
- ١٥ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ١١، حيث يكون Q هو فنيل، بيريديل أكسى فنيل أو فينوكسى فنيل مستبدل بديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل (C_1-C_6)، الكوكسى (C_1-C_6) أو الكيل (C_1-C_3) برفلورو.
- ١٦ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ١٢، حيث يكون Q هو فنيل، بيريديل أكسى فنيل أو فينوكسى فنيل مستبدل بديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل (C_1-C_6)، الكوكسى (C_1-C_6) أو الكيل (C_1-C_3) برفلورو.
- ١٧ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ١٣، حيث يكون Q هو فنيل، بيريديل أكسى فنيل أو فينوكسى فنيل مستبدل بديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل (C_1-C_6)، الكوكسى (C_1-C_6) أو الكيل (C_1-C_3) برفلورو.
- ١٨ - مركب طبقاً لعنصر الحماية ١٤، حيث يكون Q هو فنيل، بيريديل أكسى فنيل أو فينوكسى فنيل مستبدل بديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل (C_1-C_6)، الكوكسى (C_1-C_6) أو الكيل (C_1-C_3) برفلورو.

- ١٩- مركب طبقاً لعنصر الحماية ٧، حيث يكون Q هو فنيل، بيريديل أكسى فنيل أو فينوكسى فنيل
 ٢ مستبدل ببديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل (C_1-C_6)،
 ٣ الكوكسى (C_1-C_6) أو الكيل (C_1-C_3) برفلورو.
- ٢٠- مركب طبقاً لعنصر الحماية ٨، حيث يكون Q هو فنيل، بيريديل أكسى فنيل أو فينوكسى فنيل
 ٢ مستبدل ببديل واحد أو أكثر ينتقى على حدة من فلورو، كلورو، بروموم، الكيل (C_1-C_6)،
 ٣ الكوكسى (C_1-C_6) أو الكيل (C_1-C_3) برفلورو.
- ٢١- مركب طبقاً لعنصر الحماية ١، حيث يختار المركب المذكور من المجموعة المكونة من:
 ٢٣- خارجي-[٤-(٤-فلورو فينوكسى) بنزين سلفونيل أمينو]-٨-أكسا ثانى حلقى[٢-٣]
 ١- أكتان-٣- هيدروكسى أميد حمض كربوكسليك؛
 ٤- خارجي-[٤-(٤-فلورو فينوكسى) بنزين سلفونيل مثيل]-٨-أكسا ثانى حلقى[١-٢-٣]
 ٥- أكتان-٣- هيدروكسى أميد حمض كربوكسليك؛
 ٦- ٣-(٤-فينوكسى بنزين سلفونيل مثيل)-٨-أكسا ثانى حلقى[١-٢-٣]-أكتان-٣-
 ٧- هيدروكسى أميد حمض كربوكسليك؛
 ٨- ٣- خارجي-[٤-فلورو ثانى فنيل-٤-بنزين سلفونيل مثيل)-٨-أكسا ثانى حلقى-[٢-٣]-
 ٩- أكتان-٣- هيدروكسى أميد حمض كربوكسليك؛ و
 ١٠- ٣- خارجي-[٤-(٤-كلورو فينوكسى) بنزين سلفونيل مثيل]-٨-أكسا ثانى حلقى[٢-٣]
 ١١- أكتان-٣- هيدروكسى أميد حمض كربوكسليك.
- ٢٢- تركيب دوائى لعلاج حالة تنتقى من المجموعة المكونة من إلتهاب المفاصل (متضمنا إلتهاب
 ٢ المفاصل والظامان وإلتهاب المفاصل الروماتويدى)، مرض الأحشاء الملتئبة، مرض كرون،
 ٣ إنتفاخ الرئة، مرض الإعاقبة الرئوية المزمن، مرض الزهايمر، سمية نقل عضو، الهازال،
 ٤ نفاعلات حساسية، الحساسية الزائدة لتلامس حساسية، السرطان، تقرح النسيج، عودة الضيق،
 ٥ مرض الإلتهاب حول الأسنان، تحلل أدمة الجلد الفقاعى، هشاشة العظام، تخلخل المفاصل
 ٦ الصناعية، تصلب الشرايين (متضمنا إنفجار طبقة تصلب شريانى)، التمدد الأورطي (متضمنا
 ٧ تمدد أورطي فى البطن وتمدد أورطي فى المخ)، فشل القلب المحتقن، احتشاء عضلى قلبى،
 ٨ السكتة، نقص الدم فى المخ، إصابة الرأس، إصابة الحبل الشوكي، إضطرابات تحلل الأعصاب
 ٩ (الحادية والمزمونة)، إضطرابات المناعة الذاتية، مرض هنتينجتون، مرض باركنسون، الصداع
 ١٠ النصفي، الإكتئاب، ضعف الأعصاب الطرفية، الألم، ضعف الأوعية الدموية غير الشوكمانى

- ١١ المخى، زيادة الذكاء أو الإدراك، التصلب الجانبي غير العضلى، التصلب المتعدد، تكoin أو عية دموية بالعين، إصابة القرنية، تحول البقعة الملونة بالشبکية، إلئام غير طبيعى للجروح،
 ١٢ الحروق، البول السكري، تغلل الورم، نمو الورم، إنتشار الورم، ندبة القرنية، إلتهاب
 ١٣ المتصلبة، الإيدز، التعفن والصدمة التعفنية في كائن ثديي، متضمناً آدمي، يشمل كمية من
 ١٤ مركب من عنصر الحماية ١ مؤثر في تلك العلاجات ومادة حاملة مقبولة دوائيا.
 ١٥
- ١٦ - طريقة لعلاج حالة تتنقى من المجموعة المكونة من إلتهاب المفاصل (متضمناً إلتهاب المفاصل والعظام وإلتهاب المفاصل الروماتويدى)، مرض الأحشاء الملتئبة، مرض كرون،
 ١٧ إنتفاخ الرئة، مرض الإعاقة الرئوية المزمن، مرض الزهايمير، سمية نقل عضو، الهازال،
 ١٨ تفاعلات حساسية، الحساسية الزائدة لتلامس حساسية، السرطان، تقرح النسيج، عودة الضيق،
 ١٩ مرض إلتهاب حول الأسنان، تحول أدمة الجلد الفقاعى، هشاشة العظام، تخلخل المفاصل
 ٢٠ الصناعية، تصلب الشرايين (متضمناً إنفجار طبقة تصلب شريانى)، التمدد الأورطي (متضمناً
 ٢١ تمدد أورطي في البطن وتمدد أورطي في المخ)، فشل القلب المحتقن، إحتشاء عضلى قبلى،
 ٢٢ السكتة، نقص الدم في المخ، إصابة الرأس، إصابة الحبل الشوكي، إضطرابات تحول الأعصاب
 ٢٣ (الحادية والمزمنة)، إضطرابات المناعة الذاتية، مرض هن廷جتون، مرض باركنسون، الصداع
 ٢٤ النصفي، الإكتئاب، ضعف الأعصاب الطرفية، الألم، ضعف الأوعية الدموية غير الشوكاني
 ٢٥ المخى، زيادة الذكاء أو الإدراك، التصلب الجانبي غير العضلى، التصلب المتعدد، تكoin أو عية دموية بالعين، إصابة القرنية، تحول البقعة الملونة بالشبکية، إلئام غير طبيعى للجروح،
 ٢٦ الحروق، البول السكري، تغلل الورم، نمو الورم، إنتشار الورم، ندبة القرنية، إلتهاب
 ٢٧ المتصلبة، الإيدز، التعفن والصدمة التعفنية في كائن ثديي، متضمناً آدمي، يشمل إعطاء الكائن
 ٢٨ الثديي المذكور كمية من مركب من عنصر الحماية ١ مؤثر في علاج تلك الحالة.
 ٢٩
- ٣٠ - تركيب دوائى لعلاج حالة يمكن علاجها بتشبيب متالوبروتينازات النسيج بين الخلايا في كائن
 ٣١ ثديي، متضمناً آدمي، يشمل كمية من مركب من عنصر الحماية ١ مؤثر في تلك العلاجات
 ٣٢ ومادة حاملة مقبولة دوائيا.
- ٣٣ - تركيب دوائى لعلاج حالة يمكن علاجها بتشبيب ربروليسين ثديي في كائن ثديي، متضمناً
 ٣٤ آدمي، يشمل كمية من مركب من عنصر الحماية ١ مؤثر في تلك العلاجات ومادة حاملة
 ٣٥ مقبولة دوائيا.

- ١ ٢٦ - طريقة لتنبيط متالوبروتينازات النسيج بين الخلايا في كائن ثديي، متضمناً آدمي، تشمل إعطاء الكانى الثديي المذكور كمية من مركب من عنصر الحماية ١ مؤثر في علاج تلك الحالة.
- ١ ٢٧ - طريقة لتنبيط ربروليسين ثديي في كائن ثديي، متضمناً آدمي، تشمل إعطاء الكانى الثديي المذكور كمية من مركب من عنصر الحماية ١ مؤثر في علاج تلك الحالة.