



[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة : ٢٠٩٩

[45] تاريخ المنح : ١٤٢٩/٠٩/١٧ هـ

الموافق : ٢٠٠٨/٠٩/١٧ م

[12] براءة اختراع

[51] التصنيف الدولي (IPC ⁸) : A61K 38/00	[72] اسم المخترع: فورتونا هافيف، مايكل اف. برادلي
[56] المراجع:	[73] مالك البراءة : ابوت لابوراتوريز
طلب دولي ٩٩٦١٤٧٦ ١٩٩٩/١٢/٠٢ م	عنوانه: ١٠٠ ابوت بارك رود، ابوت بارك، الينوى،
اسم الفاحص: بهجت بن قاسم بابور	٦٠٠٦٤-٦٠٥٠، امريكا
	جنسيته: امريكية
	[74] الوكيل: سعود محمد الشواف
	[21] رقم الطلب: ٠٢٢٣٠٤٨٨
	[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٣/١٠/٢٤ هـ
	الموافق : ٢٠٠٢/١٢/٢٨ م

[54] اسم الاختراع: مركبات سباعي، ثماني وتساعي

ببتيد ذات فعالية مضادة لتكوّن الأوعية

hepta-,octa-and nonapeptides having
antiangiogenic activity

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الراهن بمركبات بالصيغة

(I)، مفيدة في معالجة حالات تنشأ من أو تشد بسبب
تكوّن الأوعية angiogenesis. ويتعلق كذلك بتركييب
صيدلية pharmaceutical compositions تشتمل
على هذه المركبات، طرق معالجة باستخدام هذه
المركبات، وطرق تثبيط تكوّن الأوعية.

عدد عناصر الحماية (٢٠)

مركبات سباعي، ثماني وتساعي ببتييد ذات فعالية مضادة لتكوّن الأوعية

hepta-, octa- and nona peptides having antiangiogenic activity

الوصف الكامل

خلفية الاختراع:

يتعلق الاختراع الراهن بطرق تثبيط تكوّن الأوعية angiogenesis، طرق معالجة السرطان cancer، ومركبات ذات فعالية مفيدة في معالجة حالات تنشأ عن أو تشتد بسبب تكوّن الأوعية. وكذلك بتركييب صيدلانية pharmaceutical compositions تشتمل على المركبات وطرق المعالجة باستخدام المركبات.

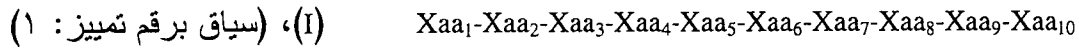
٥ يعتبر تكون الأوعية العملية الأساسية التي تتشكل عن طريقها أوعية دموية blood vessels جديدة وتكون ضرورية للعديد من نشاطات الجسم الطبيعي (مثلاً التناسل reproduction، النمو development والتئام الجروح wound repair). وبالرغم من عدم فهم العملية بشكل كامل، إلا أنه يعتقد أنها تتطلب تفاعلاً معقداً لجزيئات تحث وتنشط نمو خلايا بطانية endothelial cells، الخلايا الأساسية لأوعية الدم الشعرية capillary blood vessels. وفي الظروف الطبيعية، يتضح أن هذه الجزيئات تحافظ على الجهاز الوعائي الدقيق microvasculature في حالة سكون quiescent state (أي بدون نمو الأوعية الشعرية) لفترات طويلة يمكن أن تدوم لأسابيع أو، في بعض الحالات، عقود. غير أنه، عند الضرورة مثلاً أثناء التئام الجروح، يمكن أن تخضع هذه الخلايا ذاتها لتكاثر سريع وتتحول خلال فترة زمنية قصيرة تبلغ خمسة أيام.

وبالرغم من أن تكون الأوعية يعتبر عملية منظمة بدرجة عالية في الظروف الطبيعية، إلا أن كثيراً من الأمراض (مصنفة "كأمراض تكون الأوعية angiogenic diseases") تستحث عن طريق استمرار تكون أوعية غير منظم. وبعبارة أخرى، قد يسبب تكون الأوعية غير المنظم إما مرضاً معيناً مباشرة أو يزيد من حدة حالة مرضية موجودة. فعلى سبيل المثال، لقد تبين أن نمو وانتشار الأورام الصلبة solid tumors يعتمد على تكون الأوعية. وبناءً على هذه النتائج، هناك حاجة مستمرة لمركبات تُظهر فعالية مضادة لتكوين الأوعية antiangiogenic activity بسبب احتمال استخدامها في معالجة أمراض مختلفة مثل السرطان.

ووصفت ببتيدات ذات خصائص مثبطة لتكوين الأوعية في طلبات براءات الاختراع الدولية التي يملكها طالب البراءة الحالي أرقام ٠١/٣٨٣٩٧، ٠١/٣٨٣٤٧، ٩٩/٦١٤٧٦، وطلب براءة الاختراع الأمريكي برقم متسلسل ٠٩/٩١٥٩٥٦. غير أنه، قد يكون من المرغوب تحضير مركبات مضادة لتكوين الأوعية ذات جانبيات فعالية محسنة وحجم أقل.

الوصف العام للاختراع

في تجسيده الرئيسي، يزود الاختراع الراهن مركباً بالصيغة (I):



أو ملح مقبول علاجياً therapeutically acceptable salt منه، حيث ١٥

يُختار Xaa_1 من المجموعة التي تتكون من هيدروجين و $R-(CH_2)_n-C(O)-$ ، حيث يمثل n عدداً صحيحاً يتراوح من صفر إلى ٨ ويُختار R من المجموعة التي تتكون من ألكوكسي alkoxyl، ألكيل alkyl، أمينو amino، أريل aryl، كربوكسيل carboxyl، ألكينيل حلقى cycloalkenyl، ألكيل حلقى cycloalkyl ومركب حلقى مخلط heterocycl؛

يُختار Xaa_2 من المجموعة التي تتكون من ألانيل alanyl، D-ألانيل D-alanyl ٢٠

(D ينحرف نحو اليمين)، (R^3, S^1) -١-أمينو بنتان حلقى -٣-كربونيل $(1S, 3R)$ -1-aminocyclopentane-3-carbonyl، (R^4, S^1) -١-أمينو بنتين (٢) حلقى -٤-كربونيل $(1S, 4R)$ -1-aminocyclopent-2-ene-4-carbonyl، (S^4, R^1) -١-أمينو بنتين (٢) حلقى -٤-كربونيل $(1R, 4S)$ -1-aminocyclopent-2-ene-4-carbonyl، أسباراجينيل asparaginy، -٣-سيانو فنيل ألانيل 3-cyanophenylalanyl، -٤-سيانو فنيل ألانيل 4-cyanophenylalanyl، ٣، -٤-ثنائي ٢٥

مثوكسي فنيل ألانيل 3,4-dimethoxyphenylalanyl، ٤-فلورو فنيل ألانيل 4-fluorophenylalanyl،
 ٣-(٢-فوريل) ألانيل 3-(2-furyl)alanyl، غلوتامينيل D-glutaminy، D-غلوتامينيل
 D-glutaminy، غليسيل glycyl، لايزيل (N-إيسيلون-أسيتيل) lysyl (N-epsilon acetyl)،
 ٤-مثيل فنيل ألانيل 4-methylphenylalanyl، نورفاليل norvalyl وسركوسيل sarcosyl؛

يُختار Xaa₃ من المجموعة التي تتكون من ألانيل alanyl، (S٤، R١) ١-أمينو
 بنتين (٢) حلقي-٤-كربونيل (1R,4S)-l-aminocyclopent-2-ene-4-carbonyl، أرجينيل arginyl،
 أسباراجينيل D-asparaginy، D-أسباراجينيل D-asparaginy، ثت-بيوتيل غليسيل t-butylglycyl،
 سيتروليل citrully، هكسيل حلقي غليسيل cyclohexylglycyl، غلوتامينيل D-glutaminy،
 D-غلوتامينيل D-glutaminy، غلوتاميل glutamyl، غليسيل glycyl، هستيديل histidyl،
 أيزولوسيل isoleucyl، لوسيل leucyl، لايزيل (N-إيسيلون-أسيتيل) lysyl (N-epsilon-acetyl)،
 ١٠ ميثونيل methionyl، نورفاليل norvalyl، فنيل ألانيل phenylalanyl، N-مثيل فنيل
 ألانيل N-methylphenylalanyl، بروليل prolyl، سيريل seryl، ٣-(٢-ثيينيل ألانيل)
 3-(2-thienylalanyl)، ثريونيل threonyl، فاليل valyl و N-مثيل فاليل N-methylvalyl؛

يُختار Xaa₄ من المجموعة التي تتكون من D-ألانيل D-alanyl،
 D-ألوايزولوسيل D-alloisoleucyl، D-ألل غليسيل D-allylglycyl، D-٤-كلوروفنيل ألانيل
 ١٥ D-4-chlorophenylalanyl، D-سيتروليل D-citrullyl، D-٣-سيانو فنيل ألانيل
 D-3-cyanophenylalanyl، D-فنيل متجانس ألانيل D-homophenylalanyl، D-سيريل متجانس
 D-homoseryl، أيزولوسيل isoleucyl، D-أيزولوسيل D-isoleucyl، D-لوسيل D-leucyl،
 N-مثيل D-لوسيل N-methyl-D-leucyl، D-نورلوسيل D-norleucyl، D-نورفاليل D-norvalyl،
 D-بنسيلامينيل D-penicillaminy، D-فنيل ألانيل D-phenylalanyl، D-بروليل D-prolyl،
 ٢٠ D-سيريل D-seryl، D-ثيينيل ألانيل D-thienylalanyl، و D-ثريونيل D-threonyl؛

يُختار Xaa₅ من المجموعة التي تتكون من ألوثريونيل allothreonyl، أسبارثيل
 aspartyl، غلوتامينيل D-glutaminy، D-غلوتامينيل D-glutaminy، N-مثيل غلوتامينيل
 N-methylglutaminy، N-مثيل غلوتاميل N-methylglutamyl، غليسيل glycyl، هستيديل
 ٢٥ histidyl، سيريل متجانس homoseryl، أيزولوسيل isoleucyl، لايزيل (N-إيسيلون-أسيتيل)

lysyl(N-epsilon-acetyl)، ميثونيل methionyl، سيريل seryl، N-مثيل سيريل N-methylseryl، ثريونيل threonyl، D-ثريونيل D-threonyl، تريبتيل tryptyl، تيروسيل tyrosyl، وتيروسيل (O-مثيل) tyrosyl(O-methyl)؛

يُختار Xaa₆ من المجموعة التي تتكون من ألانيل alanyl، N-مثيل ألانيل N-methylalanyl، ألوثريونيل allothreonyl، أرجينيل arginyl، غلوتامينيل glutaminyl، غليسيل glycyl، سيريل متجانس homoseryl، لوسيل leucyl، لايزيل (N-إيسيلون-أسيتيل) lysyl(N-epsilon-acetyl)، نورلوسيل norleucyl، نورفاليل norvalyl، D-نورفاليل D-norvalyl، N-مثيل نورفاليل N-methylnorvalyl، أوكثيل غليسيل octylglycyl، أورنثيل (N-دلتا-أسيتيل) ornithyl(N-delta-acetyl)، ٣-(٣-بيريديل) ألانيل (3-(3-pyridyl)alanyl)، 3، ساركوسيل sarcosyl، سيريل seryl، N-مثيل سيريل N-methylseryl، ثريونيل threonyl، تريبتيل tryptyl، فاليل valyl، و N-مثيل فاليل N-methylvalyl؛

يُختار Xaa₇ من المجموعة التي تتكون من ألانيل alanyl، ألوايزولوسيل alloisoleucyl، أسبارثيل aspartyl، سيتروليل citrullyl، أيزولوسيل isoleucyl، D-أيزولوسيل D-isoleucyl، لوسيل leucyl، D-لوسيل D-leucyl، لايزيل (N-إيسيلون-أسيتيل) lysyl(N-epsilon-acetyl)، D-لايزيل (N-إيسيلون-أسيتيل) D-lysyl(N-epsilon-acetyl)، N-مثيل أيزولوسيل N-methylisoleucyl، نورفاليل norvalyl، فنيل ألانيل phenylalanyl، بروليل prolyl، و D-بروليل D-prolyl؛

يُختار Xaa₈ من المجموعة التي تتكون من أرجينيل arginyl، D-أرجينيل D-arginyl، سيتروليل citrullyl، غلوتامينيل glutaminyl، هستيديل histidyl، أرجينيل متجانس homoarginyl، لايزيل lysyl، لايزيل (N-إيسيلون-أيزوبروبيل) lysyl(N-epsilon-isopropyl)، أورنثيل ornithyl، و ٣-(٣-بيريديل) ألانيل (3-(3-pyridyl)alanyl)؛

لا يكون Xaa₉ موجوداً أو يُختار من المجموعة التي تتكون من N-مثيل D-ألانيل N-methyl-D-alanyl، ٢-أمينو بيوتيريل 2-aminobutyryl، D-غلوتامينيل D-glutaminyl، بروليل متجانس homoprolyl، هيدروكسي بروليل hydroxyprolyl، لوسيل leucyl، بروليل prolyl، D-بروليل D-prolyl، و D-فاليل D-valyl؛ و

يُختار Xaa_{10} من المجموعة التي تتكون من D-ألانيل أميد D-alanylamine،
 أزاجليسيل أميد azaglycylamine، غليسيل أميد glycylamine، D-لايزيل (N-إيسيلون-
 أسيتيل) أميد D-lysyl(N-epsilon-acetyl)amide، مجموعة ممثلة بالصيغة $NH-(CH_2)_n-CHR^1R^2$ ؛
 ومجموعة ممثلة بالصيغة NHR^3 ، حيث يمثل n عدداً صحيحاً يتراوح من صفر إلى ٨؛
 ويختار R^1 من المجموعة التي تتكون من هيدروجين hydrogen، ألكيل alkyl، ألكينيل حلقى
 cycloalkenyl وألكيل حلقى cycloalkyl؛ ويختار R^2 من المجموعة التي تتكون من
 هيدروجين hydrogen، ألكوكسي alkoxy، ألكيل alkyl، أريل aryl، ألكينيل حلقى cycloalkenyl،
 ألكيل حلقى cycloalkyl، مركب حلقى مخطط heterocycle وهيدروكسيل hydroxyl، بشرط أنه
 عندما يمثل n صفراً، يكون R^2 أي شق غير ألكوكسي alkoxy أو هيدروكسيل hydroxyl؛
 ويختار R^3 من المجموعة التي تتكون من هيدروجين hydrogen، ألكينيل حلقى
 cycloalkenyl، ألكيل حلقى cycloalkyl وهيدروكسيل hydroxyl.

وفي تجسيد مفضل، يزود الاختراع الراهن مركباً بالصيغة (I)، أو ملحاً مقبولاً
 علاجياً منه، حيث يُختار Xaa_2 من المجموعة التي تتكون من ألانيل D-alanyl،
 أسباراجينيل asparaginyll، ٤-سيانو فنيل ألانيل 4-cyanophenylalanyl، ٤-مثيل فنيل
 ألانيل 4-methylphenylalanyl، ونورفاليل norvalyl؛ و $Xaa_1, Xaa_3, Xaa_4, Xaa_5, Xaa_6, Xaa_7$ ،
 Xaa_8, Xaa_9, Xaa_{10} كما وصفت بالصيغة (I).

وفي تجسيد آخر مفضل، يزود الاختراع الراهن مركباً بالصيغة (I)، أو ملحاً مقبولاً
 علاجياً منه، حيث يُختار Xaa_2 من المجموعة التي تتكون من غلوتامينيل glutaminyll و
 D-غلوتامينيل D-glutaminyll و $Xaa_1, Xaa_3, Xaa_4, Xaa_5, Xaa_6, Xaa_7, Xaa_8, Xaa_9$ و Xaa_{10}
 كما وصفت بالصيغة (I).

وفي تجسيد آخر مفضل، يزود الاختراع الراهن مركباً بالصيغة (I)، أو ملحاً مقبولاً
 علاجياً منه، حيث يُمثل Xaa_2 غليسيل glycyl؛ ويختار Xaa_3 من المجموعة التي تتكون
 من أرجينيل arginyll، أسباراجينيل asparaginyll، D-أسباراجينيل D-asparaginyll، سيتروليل
 citrullyll، لايزيل (N-إيسيلون-أسيتيل) lysyl(N-epsilon-acetyl)، وهستيديل histidyl؛ و
 $Xaa_1, Xaa_4, Xaa_5, Xaa_6, Xaa_7, Xaa_8, Xaa_9$ و Xaa_{10} كما وصفت بالصيغة (I).

وفي تجسيد آخر مفضل، يزود الاختراع الراهن مركباً بالصيغة (I)، أو ملحاً مقبولاً علاجياً منه، حيث يُمثل Xaa_2 غليسيل glycyl؛ ويُختار Xaa_3 من المجموعة التي تتكون من فاليل valyl و N-مثيل فاليل N-methylvalyl، ويُختار Xaa_6 من المجموعة التي تتكون من نورفاليل norvalyl و N-مثيل نورفاليل N-methylnorvalyl؛ و Xaa_1 ، Xaa_4 ، Xaa_5 ، Xaa_7 ، Xaa_8 ، Xaa_9 و Xaa_{10} كما وصفت بالصيغة (I). ٥

وفي تجسيد آخر مفضل، يزود الاختراع الراهن مركباً بالصيغة (I)، أو ملحاً مقبولاً علاجياً منه، حيث يُمثل Xaa_2 غليسيل glycyl؛ ويُختار Xaa_3 من المجموعة التي تتكون من فاليل valyl و N-مثيل فاليل N-methylvalyl، ويُختار Xaa_6 من مجموعة الغلوتامينيل glutaminyl، سيريل seryl، وثريونيل threonyl؛ و Xaa_1 ، Xaa_4 ، Xaa_5 ، Xaa_7 ، Xaa_8 ، Xaa_9 و Xaa_{10} كما وصفت بالصيغة (I). ١٠

وفي تجسيد آخر مفضل، يزود الاختراع الراهن مركباً بالصيغة (I)، أو ملحاً مقبولاً علاجياً منه، حيث يُمثل Xaa_2 غليسيل glycyl؛ ويُختار Xaa_3 من المجموعة التي تتكون من غلوتامينيل D-glutaminyl، D-غلوتامينيل D-glutaminyl، فنيل ألانيل phenylalanyl و N-مثيل فنيل ألانيل N-methylphenylalanyl، ويمثل Xaa_7 أيزولوسيل isoleucyl؛ و Xaa_1 ، Xaa_4 ، Xaa_5 ، Xaa_6 ، Xaa_8 ، Xaa_9 و Xaa_{10} كما وصفت بالصيغة (I). ١٥

وفي تجسيد آخر مفضل، يزود الاختراع الراهن مركباً بالصيغة (I)، أو ملحاً مقبولاً علاجياً منه، حيث يُمثل Xaa_2 غليسيل glycyl؛ ويُختار Xaa_3 من المجموعة التي تتكون من غلوتامينيل D-glutaminyl، D-غلوتامينيل D-glutaminyl، وفنيل ألانيل phenylalanyl؛ يُختار Xaa_7 من المجموعة التي تتكون من D-أيزولوسيل D-isoleucyl، لايزيل (N-إيسيلون أسيتيل) lysyl(N-epsilon acetyl)، و D-بروليل D-prolyl؛ و Xaa_1 ، Xaa_4 ، Xaa_5 ، Xaa_6 ، Xaa_8 ، Xaa_9 و Xaa_{10} كما وصفت بالصيغة (I). ٢٠

وفي تجسيد آخر، يزود الاختراع الراهن تركيباً صيدلياً يشتمل على مركب بالصيغة (I)، أو ملحاً مقبولاً علاجياً منه، في توليفة مع مادة ناقلة مقبولة علاجياً.

وفي تجسيد آخر، يزود الاختراع الراهن طريقة لتثبيط تكون الأوعية في الثديي mammal بحاجة ملموسة لمعالجة من هذا القبيل تشتمل على إعطاء الثديي مقداراً مقبولاً علاجياً من مركب بالصيغة (I)، أو ملحاً مقبولاً علاجياً منه.

وفي تجسيد آخر، يزود الاختراع الراهن طريقة لمعالجة السرطان cancer في الثديي بحاجة ملموسة لمعالجة من هذا القبيل تشتمل على إعطاء الثديي مقداراً مقبولاً علاجياً من مركب بالصيغة (I)، أو ملحاً مقبولاً علاجياً منه.

الوصف التفصيلي

كما استخدم في هذا البيان، تتضمن الصور المفردة النكرة والمعرفة الرجوع إلى الجمع ما لم يذكر في النص خلاف ذلك بوضوح.

وكما استخدم في المواصفة الحالية يكون للمصطلحات التالية المعاني المشار إليها: ١٠
يمثل المصطلح "ألكوكسي alkoxy"، كما استخدم في هذا البيان، مجموعة ألكيل alkyl متصلة بالشق الجزيئي الرئيسي من خلال ذرة أكسجين oxygen.

ويمثل المصطلح "ألكيل alkyl"، كما استخدم في هذا البيان، مجموعة أحادية التكافؤ monovalent group مشتقة من هيدروكربون مشبع مستقيم أو متفرع السلسلة astraight or branched chain saturated hydrocarbon بإزالة ذرة هيدروجين hydrogen. ١٥
وتتمثل مجموعات ألكيل alkyl مفضلة وفقاً للاختراع الراهن في مجموعات ألكيل alkyl تحتوي من ذرة إلى ست ذرات كربون carbon (ألكيل C_1-C_6 alkyl C_6-C_1). والأفضل مجموعات ألكيل alkyl تحتوي من ذرة إلى ثلاث ذرات كربون carbon (ألكيل C_3-C_1 C_1-C_3 alkyl) وفقاً للاختراع الراهن.

٢٠
ويمثل المصطلح "ألكيل كربونيل alkylcarbonyl"، كما استخدم في هذا البيان، مجموعة ألكيل alkyl متصلة بالشق الجزيئي الرئيسي من خلال مجموعة كربونيل carbonyl.

ويمثل المصطلح "أمينو amino"، كما استخدم في هذا البيان، $-NR^aR^b$ ، حيث يُختار R^a و R^b كل على حدة من المجموعة التي تتكون من هيدروجين hydrogen، ألكيل alkyl، وألكيل كربونيل alkylcarbonyl.

ويمثل المصطلح "أريل aryl"، كما استخدم في هذا البيان، مجموعة فنيل phenyl، أو نظام مدمج ثنائي أو ثلاثي الحلقة bicyclic or tricyclic fused ring system حيث تتمثل واحدة أو أكثر من الحلقات المدمجة في مجموعة فنيل phenyl. وتُمثل أنظمة مدمجة ثنائية الحلقة بمجموعة فنيل phenyl مدمجة مع مجموعة ألكينيل حلقي cycloalkenyl، كما عرّف في هذا البيان، مجموعة ألكيل حلقي cycloalkyl، كما عرّف في هذا البيان، مجموعة فنيل phenyl مدمجة ثلاثية الحلقة بنظام ثنائي الحلقة مدمج مع مجموعة ألكينيل حلقي cycloalkenyl، كما عرّف في هذا البيان، مجموعة ألكيل حلقي cycloalkyl، كما عرّف في هذا البيان أو مجموعة فنيل phenyl أخرى. وتشمل أمثلة نموذجية للأريل aryl، على سبيل المثال لا الحصر، أنثراسينيل anthracenyl، أزيولينيل azulenyl، فلورينيل fluorenyl، إندانيل indanyl، إندينيل indenyl، نفتيل naphthyl، فنيل phenyl، ورباعي هيدرونفتيل tetrahydronaphthyl. ويمكن أن تحمل مجموعات الأريل aryl وفقاً للاختراع الراهن بشكل اختياري بديلاً واحداً، بديلين، ثلاثة، أربعة أو خمسة بدائل يُختار كلٌّ على حدة من المجموعة التي تتكون من ألكوكسي alkoxy، ألكيل alkyl، كربوكسيل carboxyl، هالو halo وهيدروكسيل hydroxyl.

ويمثل المصطلح "كربونيل carbonyl"، كما استخدم في هذا البيان، -C(O)-. ١٥
ويمثل المصطلح "كربوكسيل carboxyl" كما استخدم في هذا البيان، -CO₂H.
ويشير المصطلح "ألكينيل حلقي cycloalkenyl"، كما استخدم في هذا البيان، إلى نظام ثنائي الحلقة أو حلقي غير عطري يحتوي من ثلاث إلى عشر ذرات كربون carbon ومن حلقة إلى ثلاث حلقات، حيث تحتوي كل حلقة خماسية الأعضاء على رابطة ثنائية واحدة، وتحتوي كل حلقة سداسية الأعضاء على رابطة ثنائية واحدة أو اثنتين، وتحتوي كل حلقة سباعية وثمانية الأعضاء على رابطة ثنائية واحدة إلى ثلاث روابط، وتحتوي كل حلقة بها تسع أو عشر أعضاء على رابطة ثنائية واحدة إلى أربع روابط. وتشمل أمثلة على مجموعات ألكينيل حلقي cycloalkenyl:

هكسيل حلقي cyclohexenyl، ثماني هيدرونفتالينيل octahydronaphthalenyl، نوربورنيلينيل norbornenyl، وما شابه. ويمكن أن تحمل مجموعات الألكينيل الحلقي ٢٥

cycloalkenyl وفقاً للاختراع الراهن بشكل اختياري بديلاً واحداً، بديلين، ثلاثة، أربعة أو خمسة بدائل يُختار كلٌّ على حدة من المجموعة التي تتكون من ألكوكسي alkoxyl، ألكيل alkyl، كربوكسيل carboxyl، هالو halo وهيدروكسيل hydroxyl.

ويشير المصطلح "ألكيل حلقي cycloalkyl"، كما استخدم في هذا البيان، إلى نظام حلقي هيدروكربوني مشبع أحادي، ثنائي أو ثلاثي الحلقة يحتوي من ٣ إلى ١٢ ذرة كربون carbon. ٥ وتشمل أمثلة مجموعات ألكيل حلقي cycloalkyl بروبيل حلقي cyclopropyl، بنتيل حلقي cyclopentyl، [١.١.٣] هبتيل ثنائي حلقي bicyclo[3.1.1]heptyl، أدامانتيل adamantyl وما شابه. ويمكن أن تحمل مجموعات الألكيل الحلقي cycloalkyl وفقاً للاختراع الراهن بشكل اختياري بديلاً واحداً، بديلين، ثلاثة، أربعة أو خمسة بدائل يُختار كلٌّ على حدة من المجموعة التي تتكون من ألكوكسي alkoxyl، ألكيل alkyl، كربوكسيل carboxyl، هالو halo وهيدروكسيل hydroxyl. ١٠

ويمثل المصطلح "هالو halo"، كما استخدم في هذا البيان، F، Cl، Br أو I. ويشير المصطلح "حلقي مخطط heterocycle"، كما استخدم في هذا البيان، إلى حلقة خماسية، سداسية أو سباعية الأعضاء تحتوي على ذرة، ذرتين، أو ثلاث ذرات مغايرة تُختار كلٌّ على حدة من المجموعة التي تتكون من نتروجين nitrogen، أكسجين oxygen وكبريت sulfur. وتحتوي الحلقة خماسية الأعضاء على رابطة ثنائية واحدة أو رابطتين أو قد تخلو منها وتحتوي الحلقات سداسية وسباعية الأعضاء على رابطة ثنائية واحدة أو رابطتين أو ثلاث روابط أو قد تخلو منها. ويشمل المصطلح "حلقة مخططة heterocycle" كذلك مجموعات ثنائية الحلقة حيث تُدمج الحلقة المخططة مع مجموعة أريل aryl، كما عرِّفت في هذا البيان. ويمكن أن ترتبط المجموعات الحلقية المخططة وفقاً للاختراع الراهن من خلال ذرة كربون carbon أو ذرة نتروجين nitrogen في المجموعة. وتشمل أمثلة مركبات حلقية مخططة heterocycles، على سبيل المثال لا الحصر، فوريل furyl، ثيينيل thienyl، بيرولييل pyrrolyl، بيروليدينيل pyrrolidinyl، أكسازولييل oxazolyl، ثيازولييل thiazolyl، إيميدازولييل imidazolyl، إيميدازولينيل imidazolinyl، بيرازولييل pyrazolyl، أيزوكسازولييل isoxazolyl، أيزوثيازولييل isothiazolyl، بيبيريدينيل piperidinyl، مورفولينيل ٢٥

morpholinyl، ثيومورفولينيل thiomorpholinyl، بيبيرازينيل piperazinyl، بيريدينيل pyridinyl، إندوليل indolyl، إندولينيل indolinyl، بنزوئينيل benzothienyl، وما شابه. ويمكن أن تحمل المجموعات الحلقية المخلطة وفقاً للاختراع الراهن بشكل اختياري بديلاً واحداً، بدلين، ثلاثة أو أربعة بدائل يُختار كلٌّ على حدة من المجموعة التي تتكون من ألكوكسي alkoxy، ألكيل alkyl، كربوكسيل carboxyl، هالو halo، وهيدروكسيل hydroxyl.

ويمثل المصطلح "هيدروكسيل hydroxyl"، كما استخدم في هذا البيان، -OH.

ويمثل المصطلح "ملح مقبول علاجياً therapeutically acceptable"، كما استخدم في هذا البيان، أملاحاً أو أشكالاً أيونية ثنائية القطب zwitterionic forms من المركبات وفقاً للاختراع الراهن القابلة للذوبان أو التشتت في الماء أو الزيت، مناسبة لمعالجة الأمراض دون حدوث استجابة تسممية toxicity، تهيجية irritation ومثيرة للحساسية allergic غير مناسبة؛ متناسبة مع نسبة معقولة من الفائدة/المخاطرة، وفعالة في الاستخدام المقصود الخاص بها. ويمكن تحضير الأملاح أثناء عمليتي الفصل والتنقية النهائية للمركبات أو بشكل منفصل عن طريق تفاعل مجموعة أمينو amino مع حمض مناسب. وتشتمل أملاح ناتجة عن إضافة حمض نموذجية على أسيتات acetate، أدبيات adipate، ألجينات alginate، سترات citrate، أسبارتات aspartate، بنزوات benzoate، بنزين كبريتونات benzenesulfonate، ثنائي كبريتات bisulfate، بيوتيرات butyrate، كافورات camphorate، كافور كبريتونات camphorsulfonate، ثنائي جلوكونات digluconate، غليسيروفوسفات glycerophosphate، نصف كبريتات hemisulfate، هبتانات heptanoate، هكسانوات hexanoate، فورمات formate، فومارات fumarate، هيدروكلوريد hydrochloride، هيدروبروميد hydrobromide، هيدرويوديد hydroiodide، ٢-هيدروكسي إيثان كبريتونات 2-hydroxyethansulfonate، لاكتات lactate، ماليات maleate، مسيتيلين كبريتونات mesityleneulfonate، ميثان كبريتونات methanesulfonate، نفتيلين كبريتونات naphthylenesulfonate، نيكوتينات nicotinate، ٢-نفتالين كبريتونات 2-naphthalenesulfonate، أكسالات oxalate، باموات pamoate، بكتينات pectinate، فوق كبريتات persulfate، ٣-فنيـل بروبيونات 3-phenylpropionate، بيكرات picrate، بيفالات pivalate، بروبيونات propionate، سكسينات، طرطرات tartrate، ثلاثي كلوروأسيات trichloroacetate، ثلاثي فلوروأسيات

trifluoroacetate، فوسفات phosphate، غلوتامات glutamate، بيكربونات bicarbonate، بارا- تولوين كبريتونات para- toluenesulfonate وانديكانوات undecanoate. وكذلك، يمكن تحويل مجموعات الأمينو amino في المركبات وفقاً للاختراع الراهن إلى صورة رباعية باستخدام كلوريدات chlorides، بروميدات bromides ويوديدات iodides المثلث methyl، الإثيل ethyl، البروبيل propyl، والبيوتيل butyl؛ كبريتات sulfates ثنائي مثيل dimethyl، ثنائي إيثيل diethyl، ثنائي بيوتيل dibutyl وثنائي أميل diamyl؛ كلوريدات chlorides، بروميدات bromides ويوديدات iodides الديسيل decyl، اللوريل lauryl، الميرستيل myristyl والستريل steryl؛ وبروميدات bromides البنزيل benzyl والفنيثيل phenethyl. وتشتمل أمثلة الأحماض التي يمكن استخدامها لتشكيل أملاح ناتجة عن إضافة حمض مقبولة علاجياً على أحماض غير عضوية inorganic acids مثل الهيدروكلوريك hydrochloric، الهيدروبروميك hydrobromic، الكبريتيك sulfuric، والفوسفوريك phosphoric، وأحماض عضوية organic acids مثل الأكساليك oxalic، الماليك maleic، السكسينيك succinic والستريك citric.

وتدل الكيمياء الفراغية لـ α -كربون α -carbon في الأحماض الأمينية amino acids وشقات الأمينو أسيل aminoacyl في الببتيدات الموصوفة في هذه المواصفة وعناصر الحماية الملحقة على التشكيلة الاعتيادية أو "L" إلا إذا ذكرت البادئة "D" على سبيل المثال، D-ألانين ١٥ أو D-Ala-N-مثيل-D-أيزولوسين NMeD-Ile. وتستخدم التسمية "R" و "S" وفقاً لـ كان-انجولد-بريلوغ Cahn-Ingold-Prelog لتعيين الكيمياء الفراغية لمراكز لا تماثلية في بدائل أسيل acyl محددة عند الطرف النتروجيني N-terminus في الببتيدات وفقاً للاختراع الراهن. ويقصد بالتسمية "S, R" الإشارة إلى مزيج راسيمي racemic mixture من شكلين بديين enantiomeric forms. وتتبع هذه التسمية تلك الموصوفة فيما جاء في المرجع ٢٠

.R.S. Cahn, et al, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415 (1966).

وتكتب جميع سياقات الببتيد وفقاً لاتفاقية مقبولة بشكل عام حيث يكون شق الحمض الأميني amino acid ألفا عند الطرف النتروجيني α -N-terminal إلى اليسار ويكون شق الحمض الأميني amino acid ألفا عند الطرف الكربوني α -C-terminal إلى اليمين. وكما استخدم في هذا البيان، يشير المصطلح "ألفا عند الطرف النتروجيني α -N-terminus" إلى مجموعة ألفا أمينو ٢٥

الطليقة free α -amino لحمض أميني amino acid في ببتيد، ويشير المصطلح "ألفا عند الطرف الكربوني α -C-terminus" إلى طرف الحمض الكربوكسيلي الطليق ألفا-free α -carboxylic acid terminns لحمض أميني amino acid في ببتيد peptide.

وفي أغلب الأحوال، تتبع أسماء شقات الأمينو أسيل aminoacyl التي تتوفر بشكل طبيعي أو غير طبيعي المستخدمة في هذا البيان موثيق التسمية التي اقترحتها لجنة الاتحاد الدولي للكيمياء التطبيقية والمجردة (IUPAC) لتسمية المركبات الكيميائية العضوية ولجنة IUPAC-IUB لتسمية المركبات الكيميائية الإحيائية كما ذكر في مجلة الكيمياء الحيوية بعنوان "Nomenclature of α -Amino Acids (Recommendations, 1974) " *Biochemistry*, **14**(2), (1975). وسيوضَّح للقارئ أسماء واختصارات الأحماض الأمينية amino acids وشقات الأمينو أسيل aminoacyl المستخدمة في هذه المواصفة وعناصر الحماية الملحقة إلى الحد الذي تختلف فيه عما ذكر أعلاه. وتعرف بعض الاختصارات المفيدة في وصف الاختراع في الجدول (I) التالي أدناه.

الجدول (١)

الاختصار	التعريف
Ala	ألانيل alanyl
AlaNH ₂	ألانيل أميد alanylamide
alle	ألوايزولوسيل alloisoleucyl
alloThr	ألوثريونيل allothreonyl
AlloThr(t-Bu)	ألوثريونيل (O-ثت-بيوتيل) allothreonyl(O-t-butyl)
Arg	أرجينيل arginyl
Arg(Pmc)	أرجينيل (N ^G -2, ٢, ٥, ٧, ٨-خماسي مثيل كرومان-٦-كبريتونيل) arginyl(N ^G -2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl)
Fmoc-Arg (Pbf)-OH	N ^G -Fmoc-N ^G -(2, ٢, ٤, ٦, ٧-خماسي مثيل ثنائي هيدروبنزوفوران-٥-كبريتونيل) أرجينين (2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl) arginine
Asn	أسباراجينيل asparaginy
Asn(Trt)	أسباراجينيل (ترينيل) asparaginy(trityl)
Asp	أسبارتيل aspartyl
Asp(Ot-Bu)	أسبارتيل (O-ثت-بيوتيل) aspartyl(O-t-butyl)
Cit	سيتروليل citrullyl

Fmoc	۹-فلورینیل مٹیلوکسی کاربونیل 9-fluorenylmethyloxycarbonyl
Gln	غلوتامینیل glutaminyl
Gln(Trt)	غلوتامینیل (تریٹیل) glutaminyl(trityl)
Glu	غلوتامیل glutamyl
NMeGlu	N-مٹیل غلوتامیل N-methylglutamyl
NMeGlu(t-Bu)	N-مٹیل غلوتامیل (ٹٹ-بیوٹیل) N-methylglutamyl(t-butyl)
Gly	غلیسیل glycyl
His	ہسٹیدیل histidyl
His(Trt)	ہسٹیدیل (تریٹیل) histidyl(trityl)
Hser	سیریل متجانس homoseryl
Ile	ایزولوسیل isoleucyl
Leu	لوسیل leucyl
Lys(Ac)	لایزیل (N-ایسیلون-آسیتیل) lysyl(N-epsilon-acetyl)
Met	مٹیونیل methionyl
6-Me-nicotinyl	۶-مٹیل نیکوٹینیل 6-methylnicotinyl
Nle	نورلوسیل norleucyl
Nva	نورفالیل norvalyl
NMeNva	N-مٹیل نورفالیل N-methylnorvalyl
Orn(Ac)	اورنٹیل (N-ڈلتا-آسیتیل) omithyl(N-delta-acetyl)
Pen	بنسیلامینیل penicillaminyl
Phe	فینیل الانیل phenylalanyl
(4-CH ₃)Phe	۴-مٹیل فینیل الانیل 4-methylphenylalanyl
(4-CN)Phe	۴-سیانو فینیل الانیل 4-cyanophenylalanyl
NMePhe	N-مٹیل فینیل الانیل N-methylphenylalanyl
Pro	پرولیل prolyl
ProNHCH ₂ CH ₃	پرولیل ایٹیل امید prolylethylamide
3-Pal	۳-(۳-پیریدیل) الانیل 3-(3-pyridyl)alanyl
Sar	سارکوسیل sarcosyl
Ser	سیریل seryl
Ser(t-Bu)	سیریل (O-ٹٹ-بیوٹیل) seryl(O-t-butyl)
Thr	ٹریونیل threonyl
Thr(t-Bu)	ٹریونیل (O-ٹٹ-بیوٹیل) threonyl(O-t-butyl)
Trp	ٹریپٹیل tryptyl
Trp(Boc)	ٹریپٹیل (ٹٹ-بیوٹوکسی کاربونیل) tryptyl(t-butoxycarbonyl)
Tyr	ٹیروسیل tyrosyl
Tyr(t-Bu)	ٹیروسیل (O-ٹٹ-بیوٹیل) tyrosyl(O-t-butyl)
Val	فالیل valyl
NMeVal	N-مٹیل فالیل N-methylvalyl

وإذا لم توجد بعض الاختصارات في الجدول أعلاه، يمكن أن توضح مجموعة مصطلحات واختصارات لاحقاً بالرجوع إلى كتالوج وكتيب تخليق الببتيد من شركة كالبايوكيم-نوفابايوكيم (١٩٩٩م) *Calbiochem-Novabiochem Corp. 1999 Catalog and Peptide Synthesis Handbook* أو كتالوج وسائل لتخليق الببتيد والطور الصلب من شركة كيم-إمبكس-إنترناشونال، إنك (١٩٩٨م-١٩٩٩م) *Chem-Impex International, Inc. Tools for Peptide & Solid Phase Synthesis 1998-1999 Catalogu*.

التراكيب

- تملك المركبات وفقاً للاختراع، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر تلك الموصوفة في الأمثلة، فعالية مضادة لتكوّن الأوعية. وتكون المركبات من هذا القبيل، بصفاتها مثبطات لتكوّن الأوعية، مفيدة في معالجة أورام صلبة أولية وانتقالية
- ١٠ primary and metastatic solid tumors breast الثدي، القولون colon، المستقيم rectum، الرئة lung، البلعوم الفمي oropharynx، البلعوم التحتاني hypopharynx، المريء esophagus، المعدة stomach، البنكرياس pancreas، الكبد liver، المرارة gallbladder وقناة الصفراء bile duct، الأمعاء الدقيقة small intestine، المسالك البولية urinary tract (بما فيها الكلية kidney، المثانة bladder وظهارة المثانة urothelium)، المسالك التناسلية الأنثوية female genital tract (بما فيها عنق الرحم cervix، الرحم uterus، والمبيضان ovaries بالإضافة إلى السرطانة المشيمية choriocarcinoma ومرض الأرومة الالتهابية الحملية gestational trophoblastic disease)، المسالك التناسلية الذكورية male genital tract (بما فيها البروستات prostate، الحويصلات المنوية seminal vesicles، الخصيتين testes وأورام الخلية الجنسية germ cell tumors)، الغدد الصماء endocrine glands (بما فيها الغدد الدرقية thyroid، الكظرية adrenal والنخامية pituitary) والجلد بالإضافة إلى الأورام الوعائية الدموية hemangiomas، الميلانية melanomas، الغرانية sarcomas (بما فيها تلك الناتجة من العظام bone والأنسجة اللينة soft tissues بالإضافة إلى ورم كابوزي الغراني Kaposi's sarcoma) وأورام الدماغ brain، الأعصاب nerves، العيون eyes والسحايا meninges (بما فيها أورام الخلايا النجمية astrocytomas، الأورام الدبقية gliomas، الجذعية الدبقية glioblastomas، أورام خلايا
- ٢٠
- ٢٥

الشبكية البدائية retinoblastomas، الأورام العصبية neuromas، أورام الخلايا البدائية العصبية neuroblastomas، أو أورام غمد العصب Schwannomas، والأورام السحائية meningiomas). وقد تكون هذه المركبات مفيدة أيضاً في معالجة الأورام الصلبة الناشئة عن أورام خبيثة متكونة في الدم hematopoietic malignancies مثل اللوكيميا leukemias (أي الأورام الخضراء chloromas، أورام الخلايا البلازمية plasmacytomas ولويحات plaques وأورام الفطار الفطرائي mycosis fungoides وورم لمفي جلدي في خلايا T-cell lymphoma T/لوكيميا leukemia) كما أنها قد تكون مفيدة كذلك في معالجة الأورام اللمفية lymphomas (أورام هودغكن اللمفية Hodgkin's lymphomas أو غيرها من الأورام). بالإضافة إلى ذلك، قد تكون هذه المركبات مفيدة في الوقاية من نقائل metastases من الأورام الموصوفة أعلاه إما عند استخدامها بمفردها أو في توليفة مع عوامل معالجة بالأشعة radiotherapy agents و/أو عوامل معالجة كيميائية chemotherapeutic agents أخرى.

وتتضمن استخدامات المركبات الإضافية المعالجة والوقاية المناعية prophylaxis من أمراض ذاتية المناعة autoimmune diseases مثل، التهاب المفاصل arthritis شبه الروماتيزمي rheumatoid، المناعي immune والانحلالي degenerative؛ أمراض عينية ocular diseases مختلفة مثل اعتلال الشبكية بسبب داء السكري diabetic retinopathy، اعتلال الشبكية بسبب عدم اكتمال النمو retinopathy of prematurity، رفض غرس القرنية corneal graft rejection، تليف العدسة الخلفية retrolental fibroplasia، الغلوكوما الناتجة عن تكون أوعية جديدة neovascular glaucoma، احمرار الجلد rubeosis، تكون أوعية جديدة في الشبكية retinal neovascularization بسبب الضمور البقعي macular degeneration، نقص الأكسجين hypoxia، تكون أوعية في العين مقترن مع التهاب infection أو تدخل جراحي surgical intervention وحالات تكون أوعية جديدة غير طبيعية أخرى في العين؛ أمراض جلدية skin diseases مثل الصدفية psoriasis؛ أمراض الأوعية الدموية blood vessel diseases مثل الأورام الوعائية الدموية hemangiomas وتكاثر الأوعية الشعرية capillary proliferation ضمن لويحات متصلبة عصيدية atherosclerotic plaques؛ متلازمة أوسلر ويبير Osier-Webber Syndrome؛ تكون أوعية في عضلة القلب myocardial angiogenesis؛ تكون

أوعية جديدة في لويحة plaque neovascularization، مرض اتساع الأوعية الشعرية telangiectasia؛ مفاصل نعورية hemophiliac joints؛ أورام وعائية ليفية angiofibroma؛ وتحبب الجروح wound granulation. وتتضمن استخدامات المركبات الأخرى معالجة أمراض تتميز بالتهبيه المفرط أو غير الطبيعي لخلايا بطانية، تتضمن على سبيل المثال لا الحصر التماسك المعوي intestinal adhesions، مرض كرون Crohn's disease، تصلب العصيدي atherosclerosis، تصلب الجلد scleroderma وندوب متضخمة hypertrophic scars (أي الجدر keloids). ويتمثل استخدام آخر للمركبات في أنها قد تستخدم كعامل لتحديد النسل birth control agent عن طريق تثبيط الإباضة ovulation وتكوين المشيمة placenta. وتعتبر مركبات الاختراع مفيدة كذلك في معالجة أمراض يكون بها تكوّن الأوعية نتيجة مرضية مثل مرض خدش القطط cat scratch disease (روشيلى مينوتساليا كينتوسا Rochele minutesalia quintosa) والقرحات ulcers (مثل بكتيريا هليكوباكتر بيلوري Helicobacter pylori). وتعتبر مركبات الاختراع مفيدة كذلك في تقليل النزف bleeding عن طريق إعطائها قبل الجراحة، وللمعالجة الأورام القابلة للإستئصال resectable tumors على وجه الخصوص.

ويمكن استخدام مركبات الاختراع في توليفة مع تراكيب وإجراءات أخرى لمعالجة الأمراض. فعلى سبيل المثال، يمكن معالجة ورم بشكل تقليدي عن طريق الجراحة، الإشعاع radiation أو المعالجة الكيميائية chemotherapy المؤتلفة مع ببتيّد وفقاً للاختراع الراهن ومن ثم يمكن إعطاء ببتيّد الاختراع الراهن للمريض لإطالة فترة سبات dormancy النقائل الدقيقة micrometastases ولحد ومنع نمو أي ورم أولي متبق. وبالإضافة إلى ذلك، يمكن دمج مركبات الاختراع مع سواغات excipients مقبولة صيدلياً وبشكل اختياري مع مواد أساس مؤكدة للإطلاق sustained-release matrices مثل بوليمرات قابلة للانحلال إحيائياً biodegradable polymers، لتكوين تراكيب علاجية.

وتكون مادة الأساس مؤكدة الإطلاق، كما استخدمت في هذا البيان، عبارة عن مادة أساس تتكون من مواد، عادةً بوليمرات، قابلة للانحلال بالحلمأة الانزيمية enzymatic hydrolysis أو الحلمأة بحمض وقاعدة acid-base hydrolysis أو عن طريق الذوبان

- dissolution. وما أن تولج مادة الأساس داخل الجسم، فإنها تحدث الأثر المرغوب عن طريق الأنزيمات enzymes وسوائل الجسم. وتختار مادة الأساس مؤكدة الإطلاق على نحو مرغوب من مواد متوافقة إحيائياً biocompatible materials مثل جسيمات شحمية liposomes، متعددات لاكتيد polyactides (حمض متعدد اللاكتيك (polylactic acid)، متعدد غليكوليد polyglycolide (بوليمر من حمض الغليكوليك (polymer of glycolic acid)، متعدد لاكتيد مع متعدد غليكوليد polyactide co-glycolide (بوليمرات إسهامية copolymers من حمض لاكتيك lactic acid وحمض غليكوليك glycolic acid)، متعددات أنهيدريد polyanhydrides، متعددات (أورثو) إستر poly(ortho)esters، متعددات ببتيد polypeptides، حمض الهيالورونيك hyaluronic acid، الكولاجين collagen، كبريتات كوندرويتين chondroitin sulfate، أحماض كربوكسيلية carboxylic acids، أحماض دهنية fatty acids، شحوم فوسفورية phospholipids، متعددات سكرية polysaccharides، أحماض نووية nucleic acids، متعددات أحماض أمينية polyamino acids، أحماض أمينية amino acids مثل فنييل ألانين phenylalanine، تيروسين tyrosine، أيزولوسين isoleucine، متعددات نوويتيد polynucleotides، بروبيلين متعدد الفينيل polyvinyl propylene، بيروليدين متعدد الفينيل polyvinylpyrrolidone وسليكون silicone. وتكون مادة أساس قابلة للاندخال إحيائياً مفضلة عبارة عن إما متعدد لاكتيد polyactide، متعدد غليكوليد polyglycolide أو متعدد لاكتيد مع متعدد غليكوليد polyactide co-glycolide (بوليمرات إسهامية من حمض لاكتيك lactic acid وحمض غليكوليك glycolic acid).
- ويمكن استخدام مقدار فعال علاجياً من أحد مركبات الاختراع الراهن في صورة نقية، عندما يستخدم في المعالجة المذكورة أعلاه أو معالجات أخرى، أو، في صورة ملح مقبول صيدلياً إن وجدت. ويقصد بالمصطلح "مقدار فعال علاجياً therapeutically effective amount" من مركب الاختراع مقدار كاف من المركب لمعالجة مرض تكوّن الأوعية، (على سبيل المثال، للحد من نمو الورم أو لتبطئه أو إعاقة انتشار الورم) بنسبة معقولة من الفائدة/المخاطرة لأية معالجة دوائية. بيد أنه سيدرك بأن الاستخدام اليومي الكلي لمركبات وتراكيب الاختراع الراهن سيحدده الطبيب المشرف على العلاج ضمن نطاق الحكم الطبي الصائب. وسيعتمد مستوى الجرعة الفعالة علاجياً الخاص لأي مريض معين على عوامل مختلفة تشمل

الاضطراب المعالج وحدة الاضطراب؛ فعالية المركب المحدد المستخدم؛ التركيب المحدد المستخدم؛ عمر المريض؛ وزنه، وصحته العامة، جنس المريض ونظامه الغذائي؛ وقت وطريقة إعطاء الجرعة، ومعدل إفراز rate of excretion المركب المحدد المستخدم؛ مدة العلاج؛ العقاقير المستخدمة في توليفة مع أو بشكل متوافق مع المركب المحدد المستخدم؛ وعوامل أخرى مشابهة معروفة جيداً في التقنيات الطبية. فعلى سبيل المثال، من المعروف للمتمرسين في التقنية أنه ينبغي البدء بإعطاء جرعات من المركب عند مستويات أقل من تلك المطلوبة للحصول على التأثير العلاجي المرغوب وزيادة الجرعة بشكل تدريجي حتى يحصل على التأثير العلاجي المرغوب.

وبدلاً من ذلك، يمكن إعطاء مركب وفقاً للاختراع الراهن في صورة تراكيب صيدلية تحتوي على المركب المنشود في توليفة مع سواغ مقبول صيدلياً واحد أو أكثر. ويشير مصطلح مادة ناقلة أو سواغ مقبول صيدلياً إلى مادة مائئة filler، مخففة diluent، مغلفة encapsulating أو مساعدة للتشكيل formulation auxiliary من أي نوع تكون صلبة، شبه صلبة أو سائلة غير سامة. ويمكن إعطاء التراكيب عن غير طريق القناة الهضمية parenterally، في الحوض intracisternally، داخل المهبل intravaginally، داخل الصفاق intraperitoneally، موضعياً topically (مثلاً عن طريق المساحيق powders، المراهم ointments، القطرات drops أو لطخات تعطى عبر الأدمة transdermal patch)، في المستقيم rectally أو في الخد buccally. ويشير مصطلح "الإعطاء عن غير طريق القناة الهضمية parenteral" كما استخدم في هذا البيان إلى طرق إعطاء تشمل الحقن injection في الوريد intravenous، العضل intramuscular، الصفاق intraperitoneal، القص intrasternal، تحت الجلد subcutaneous و داخل المفصل intraarticular والتسريب infusion.

وتشمل التراكيب الصيدلية التي تعطى عن غير طريق القناة الهضمية محاليل solutions، مشتتات dispersions، معلقات suspensions أو مستحلبات emulsions مقبولة صيدلياً معقمة مائية أو غير مائية بالإضافة إلى مساحيق معقمة يعاد تكوينها قبل الاستخدام مباشرة لتكوين محاليل أو مشتتات قابلة للحقن معقمة. وتشمل أمثلة على مواد ناقلة، مخففات، مذيبات solvents أو سواغات vehicles مائية وغير مائية ملائمة الماء، الإيثانول ethanol، متعددات

الهيدروكسيل polyols (مثل الغليسيرول glycerol، غليكول البروبيلين propylene glycol، غليكول متعدد الإثيلين polyethylene glycol وما أشبه)، كربوكسي ميثيل سليلوز carboxymethylcellulose ومخاليط مناسبة منها، زيوت نباتية vegetable oils (مثل زيت الزيتون olive oil) واسترات عضوية قابلة للحقن injectable organic esters مثل أوليات الإثيل ethyl oleate. ويمكن المحافظة على السيولة fluidity المناسبة، على سبيل المثال، باستخدام مواد مغلفة coating materials مثل اللستين lecithin وبالمحافظة على حجم الجسيم المطلوب في حالة استخدام المشتتات وباستخدام مواد خافضة للتوتر السطحي surfactants.

وقد تحتوي هذه التراكيب أيضاً على مواد مساعدة adjuvants مثل مواد حافظة preservative، عوامل ترطيب wetting agents، عوامل استحلاب emulsifying agents وعوامل تشتيت dispersing agents. ويمكن ضمان الوقاية من فعل الكائنات الدقيقة microorganisms عن طريق إضافة عوامل مضادة للبكتيريا antibacterial agents وللفطريات antifungal مختلفة مثل البرابين paraben، كلوروبيوتانول chlorobutanol، حمض فنول سوربيك phenol sorbic acid وما أشبه. وقد يكون من المرغوب كذلك أن تشمل التراكيب عوامل متساوية التوتر isotonic agents مثل السكريات sugars، كلوريد الصوديوم sodium chloride وما أشبه. ويمكن إطالة مدة امتصاص الشكل الصيدلي القابل للحقن عن طريق إضافة عوامل تأخر امتصاصه مثل أحادي ستيرات الألومنيوم aluminum monostearate والجيلاتين gelatin.

ويمكن تكوين أشكال مخزنة قابلة للحقن injectable depot forms من التركيب عن طريق تشكيل مواد أساس مغلفة بدقة من العقار في بوليمرات قابلة للانحلال إحيائياً مثل متعدد لاكتيد-متعدد غليكوليد polylactide-polyglycolide، متعددات (أورثو استر) poly(orthoesters)، متعددات (أنهيدريد) poly(anhydrides) و (متعددات) غليكول (poly)glycols مثل غليكول متعدد الإثيلين Poly Ethylene Glycol (PEG). وبالإعتماد على نسبة العقار إلى البوليمر وطبيعة البوليمر المحدد المستخدم، يمكن ضبط معدل إطلاق العقار drug release. وتحضر التركيبات المخزنة القابلة للحقن Depot injectable formulations كذلك عن طريق حجز العقار في جسيمات شحمية liposomes أو مستحلبات دقيقة microemulsions تتسجم مع أنسجة الجسم.

ويمكن تعقيم التركيبات القابلة للحقن، على سبيل المثال، عن طريق الترشيح filtration من خلال مرشح محتجز للبكتيريا bacterial-retaining filter، أو عن طريق دمج عوامل معقمة sterilizing agents في صورة تراكيب صلبة معقمة يمكن إذابتها أو نشئتها في ماء معقم أو وسط آخر قابل للحقن معقم قبل استخدامها مباشرة.

وتشمل طرق الإعطاء الموضعي الإعطاء عن طريق الجلد أو الغشاء المخاطي mucosa بما في ذلك سطوح الرئة والعين. ويمكن تحضير التراكيب التي تعطى موضعياً، بما فيها تلك التي تعطى للاستنشاق inhalation، في صورة مسحوق جاف قد يكون مضغوطاً أو غير مضغوط. وفي حالة استخدام تراكيب في صورة مسحوق غير مضغوط، فإنه يمكن استخدام المقوم الفعال active ingredient في صورته المجزأة بشكل دقيق ممزوجاً مع مادة ناقلة خاملة مقبولة صيدلياً ذات حجم أكبر يشتمل على جسيمات لا يزيد حجم قطرها، على سبيل المثال، عن ١٠٠ ميكرومتر. وتشمل المواد الناقلة الخاملة الملائمة السكريات مثل اللاكتوز lactose. ومن المرغوب أن يتراوح الحجم الجسيمي الفعال لـ ٩٥% بالوزن على الأقل من جسيمات المقوم الفعال من ٠,٠١ إلى ١٠ ميكرومتر.

وبدلاً من ذلك، يمكن أن يكون التركيب مضغوطاً ويحتوي على غاز مضغوط مثل النتروجين nitrogen أو مادة دافعة غازية مسالة liquified gas propellant. ويفضل اختيار وسط المادة الدافعة المسالة والتركيب الكلي حقيقة بحيث لا يذوب المقوم الفعال فيهما لأي مدى كبير. وقد يحتوي التركيب المضغوط كذلك على عامل ذي فعالية سطحية surface active agent مثلاً عامل ذي فعالية سطحية غير أيوني سائل أو صلب أو قد يكون العامل ذو الفعالية السطحية صلباً أنيونياً. ويفضل استخدام العامل ذي الفعالية السطحية الصلب الأنيوني في صورة ملح صوديوم sodium.

ويتمثل شكل إضافي من أشكال الإعطاء الموضعي في إعطاء التركيب عن طريق العين. ويوزع مركب وفقاً للاختراع في سواغ عيني ophthalmic vehicle مقبول صيدلياً، بحيث يحافظ على المركب في حالة تلامس مع سطح العين لفترة زمنية كافية للسماح للمركب بأن ينفذ إلى مناطق القرنية وتلك الداخلية للعين، مثلاً إلى الحجرة الأمامية anterior chamber، الحجرة الخلفية posterior chamber، الجسم الزجاجي vitreous body، الخلط المائي

aqueous humor، الخلط الزجاجي vitreous humor، القرنية cornea، القرنية iris / الأهداب ciliary، عدسات العين lens، مشيمة العين choroid / الشبكية retina والصلبة sclera. وقد يكون السواغ العيني المقبول صيدلياً، على سبيل المثال، دهوناً ointment، زيتاً نباتياً vegetable oil أو مادة مغلفة encapsulating material. وبدلاً من ذلك، يمكن حقن مركبات الاختراع مباشرة داخل الخلط الزجاجي والمائي.

ويفضل أن تكون التراكيب التي تعطى عن طريق المستقيم أو المهبل تحاميل suppositories يمكن تحضيرها بخلط مركبات هذا الاختراع مع سواغات أو مواد حاملة ملائمة غير مهيجة مثل زبدة الكاكاو cocoa butter، غليكول متعدد الإثيلين polyethylene glycol أو شموع تحميلية suppository wax تكون صلبة عند درجة حرارة الغرفة ولكنها سائلة عند درجة حرارة الجسم ولذلك تذوب في تجويف المستقيم أو المهبل وتطلق المركب الفعال.

ويمكن إعطاء مركبات الاختراع الراهن أيضاً في صورة جسيمات شحمية كذلك. وكما هو معروف في التقنية، تشتق الجسيمات الشحمية عموماً من شحوم فوسفورية phospholipids أو مواد شحمية أخرى. وتتكون الجسيمات الشحمية من بلورات مميهة سائلة أحادية أو متعددة الطبقات mono- or multi-lamellar hydrated liquid crystals مشتملة في وسط مائي. ويمكن استخدام أي شحم غير سام مقبول فسيولوجياً وقابل للأبيض قادر على تكوين جسيمات شحمية. وقد تحتوي تراكيب الاختراع الراهن في صورة جسيم شحمي، بالإضافة إلى مركب الاختراع الراهن، على مثبتات stabilizers، مواد حافظة preservatives، سواغات وما شابه ذلك. وتعتبر الشحوم الفوسفورية phospholipids ومركبات فوسفاتيديل كولين phosphatidyl cholines (لستينات lecithins) طبيعية وتخليقية من الشحوم المفضلة. وتعرف طرق تكوين جسيمات شحمية في التقنية. أنظر، على سبيل المثال، المرجع

Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 وما يليها.

وفي حين يمكن إعطاء مركبات الاختراع بصفاتها العامل الصيدلي الفعال الوحيد، يمكن كذلك استخدامها في توليفة مع عامل واحد أو أكثر وتعطى عادة للمرضى لمعالجة أمراض تكون الأوعية. فعلى سبيل المثال، تعتبر مركبات الاختراع فعالة خلال فترة قصيرة

الأجل لجعل الأورام أكثر تأثراً بمعالجات سامة للخلايا cytotoxic therapies تقليدية مثل المعالجات الكيميائية والإشعاعية. وتعزز مركبات الاختراع كذلك فعالية معالجات مساعدة سامة للخلايا موجودة مضادة للسرطان anti-cancer. ويمكن كذلك دمج مركبات الاختراع مع عوامل مضادة لتكوّن الأوعية أخرى لتعزيز فعاليتها أو تدمج مع عوامل مضادة لتكوّن الأوعية أخرى وتعطى مع عوامل سامة للخلايا أخرى. ويمكن إعطاء مركبات الاختراع، على وجه التحديد، عندما تستخدم في معالجة الأورام الصلبة، مع IL-12، مركبات رتوييد retinoids، مركبات إنترفيرون interferons، أنجيوستاتين angiostatin، إندوستاتين endostatin، ثاليدوميد thalidomide، ثرومبوسبوندين-1 thrombospondin-1، ثرومبوسبوندين-2 thrombospondin-2، كابتوبريل captopryl، مركبات أنجيوانهيبين angiotensinase inhibitors، TNP-470، متعدد كبريتات البنطوسان pentosan polysulfate، عامل الصفيفة الدموية ٤ platelet factor 4، LM-609، SU-5416، CM-101، تكوجلان Tecogalan، مولد البلازمين-5 plasminogen-K-5، فاسوستاتين vasostatin، فيتاكسين vitaxin، فاسكيلوستاتين vasculostatin، سكوالامين squalamine، ماريماستات marimastat، أو مثبطات MMP أخرى، عوامل مضادة للأورام anti-neoplastic agents مثل ألفا إنترفيرون alpha interferon، COMP (فوسفاميد حلقي cyclophosphamide، فنكريستين vincristine، مثوتركسات methotrexate وبردنيسون prednisone)، إتبوسيد etoposide، mBACOD (مثوتركسات methotrexate، بليوميدين bleomycin، دكسوروبيسين doxorubicin، فوسفاميد حلقي cyclophosphamide، فنكريستين vincristine، دكساميثازون dexamethasone)، PRO-MACE/MOPP (بردنيسون prednisone، مثوتركسات methotrexate) (w/تحريّر لوكوفين leucovin rescue)، دوكسوروبيسين doxorubicin، فوسفاميد حلقي cyclophosphamide، سيسبلاتين cisplatin، تاكسول taxol، إتبوسيد etoposide/مكلوريثامين mechlorethamine، فنكريستين vincristine، بردنيسون prednisone وبروكربازين procarbazine)، فنكريستين vincristine، فنبلاستين vinblastine وما شابه ذلك بالإضافة إلى أنها قد تعطى مع الإشعاع.

وقد تتراوح مقادير الجرعة اليومية الكلية من تراكيب الاختراع المراد إعطاؤها لعائل من البشر أو ثدييات أخرى في صورة جرعة مفردة أو مقسمة، على سبيل المثال، من

٠,٠٠٠١ إلى ٣٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً والأكثر إعتيادياً من ١ إلى ٣٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم.

وسيدرك بأن العوامل التي يمكن دمجها مع مركب الاختراع الراهن لتثبيط، معالجة أو الوقاية من أمراض تكوّن الأوعية ليست محدودة بتلك المبينة أعلاه، ولكنها تشمل بالأساس أي عوامل مفيدة للمعالجة أو الوقاية من أمراض تكوّن الأوعية.

تحديد الفعالية الأحيائية biological activity

معايرة فعالية تكون الأوعية في أنبوب الاختبار

أجريت معايرة انتقال خلايا بطانية وعائية دقيقة بشرية Human Microvascular Endothelial Cells (HMVEC) وفقاً للطريقة الموصوفة في المرجع S. S. Tolsma, O. V. Volpert, D. J. Good, W. F. Frazier, P. J. Polverini and N. Bouck, J. Cell Biol. 1993, 122, 497-511.

وأجريت معايرة انتقال HMVEC باستخدام خلايا بطانية وعائية دقيقة بشرية-جلدية (مانح مفرد single donor) وخلايا بطانية وعائية دقيقة بشرية (وليدية neonatal). وجوّعت خلايا HMVEC طوال الليل في DME (ثنائي مثيل أثير dimethylether) يحتوي على زلال مصل بقرى (BSA) bovine serum albumin تركيزه ٠,٠١٪. وحصدت الخلايا فيما بعد بواسطة تربسين trypsin وأعيد تعليقها في DME باستخدام BSA تركيزه ٠,٠١٪ عند تركيز يبلغ ١,٥ × ١٠^٦ خلية لكل مل. وأضيفت الخلايا إلى أسفل حجيرة بويدين Boyden chamber معدلة تحتوي على ٤٨ عينا (مزودة من شركة نيوكليوبور كوربوريشن Nucleopore Corporation، كابن جون Cabin John، ولاية مادييسون). وجمّعت الحجيرة وقلبت، وتركت الخلايا تتصل مع أغشية انتظام كيميائي chemotaxis membranes من متعدد كربونات polycarbonate (حجم مسامها ٥ ميكرومتر) لمدة ساعتين عند ٣٧°م كانت قد نقعت في جيلاتين gelatin تركيزه ٠,٠١٪ طوال الليل وجففت. وأعيد قلب الحجيرة فيما بعد، وأضيفت مواد الاختبار (الحجم الكلي بلغ ٥٠ ميكرومتر)، بما في ذلك المنشطات، bFGF/VEGF تركيزه ١٥ نانوغم/مل، إلى عيون الحجيرة العلوية. وحضن الجهاز لمدة ٤ ساعات عند ٣٧°م. واستخلصت الأغشية، ثبتت ولونت (دف كويك Diff Quick، فشر

سينتفك (Fisher Scientific) وأحصى عدد الخلايا التي انتقلت إلى الحجيرة العلوية لكل ثلاثة مجالات عالية القدرة. وطرح الانتقال الخلفي إلى BSA ٠,١+DME وسجلت البيانات في صورة عدد الخلايا التي انتقلت لكل ١٠ مجالات عالية القدرة (٤٠٠ ضعف) أو، عند جمع النتائج من تجارب متعددة، في صورة النسبة المئوية لتنشيط الانتقال بالمقارنة مع ضابط موجب positive control.

وثنطت المركبات النموذجية انتقال الخلايا البطانية البشرية في المعايير المذكورة أعلاه بنسبة تثبيط بلغت ٥٠% على الأقل عند اختبارها بتركيز بلغ ١ نانو جزيئي. وثنطت المركبات المفضلة انتقال الخلايا البطانية البشرية بنسبة مئوية تراوحت تقريباً من ٦٥ إلى ٩٠% عند اختبارها بتركيز بلغ ١ نانو جزيئي وثنطت المركبات الأكثر تفضيلاً انتقال الخلايا البطانية البشرية بنسبة مئوية تراوحت تقريباً من ٥٠ إلى ٩٥% عند تركيز بلغ ١ نانو جزيئي. وكما بين من هذه النتائج، تبين المركبات وفقاً للاختراع الراهن فعالية معززة.

تخليق الببتيدات

يتضمن هذا الاختراع مركبات بالصيغة (I) تحضر بواسطة عمليات تخليقية synthetic processes أو عمليات أيضية metabolic processes. ويشمل تحضير المركبات وفقاً للاختراع بعمليات أيضية تلك التي تحدث في جسم الإنسان أو الحيوان (في الجسم الحي) أو العمليات التي تحدث في أنبوب الاختبار.

ويمكن تخليق متعددات الببتيد poly وفقاً للاختراع الراهن باستخدام عدة تقنيات معروفة لأولئك المتمرسين في التقنية. وبالنسبة لتخليق ببتيد ذي طور صلب، يمكن إيجاد ملخص للعديد من التقنيات التي يمكن استخدامها في المرجع J.M. Stewart and J.D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman Co. (San Francisco), 1963 و المرجع enhofer, Hormonal Proteins and Peptides, vol. 2, p. 46, Academic Press (New York), 1973. وبالنسبة لتخليق محلول بشكل تقليدي أنظر المرجع G. Schroder and K. Lupke, The Peptides, vol. 1, Academic Press (New York), 1965.

وتتوفر المفاعلات reagents، الراتنجات resins، الأحماض الأمينية amino acids ومشتقات الأحماض الأمينية amino acid derivatives تجارياً ويمكن شراؤها من شركة كيم-

إمبكس إنترناشونال، إنك. Chem-Impex International, Inc. (وود ديل Wood Dale، إلينويس، الولايات المتحدة الأمريكية) أو شركة كالبيوكيم-نوفابيوكيم كورب. Calbiochem-Novabiochem Corp. (سان دييجو San Diego، كاليفورنيا، الولايات المتحدة الأمريكية) ما لم يذكر خلاف ذلك في هذا البيان.

- ٥ وعموماً، تشمل هذه الطرق إضافة حمض أميني amino acid واحد أو أكثر أو أحماض أمينية amino acids موقاة بشكل ملائم بشكل متتالي إلى سلسلة ببتيد نامية. وعادةً، توقي مجموعة الأمينو amino أو الكربوكسيل carboxyl للحمض الأميني amino acid الأول عن طريق مجموعة واقية ملائمة. ومن ثم يمكن أن يربط الحمض الأميني amino acid الموقى أو المشتق بمادة حاملة support صلبة خاملة أو يستخدم في محلول بإضافة الحمض الأميني amino acid التالي في السياق الذي يحتوي على المجموعة المكمل (أمينو amino أو كربوكسيل carboxyl) الموقاة بشكل ملائم، في ظروف ملائمة لتكوين رابطة الأميد amide. ومن ثم تزال المجموعة الواقية من شق الحمض الأميني amino acid هذا المضاف مؤخراً ثم يضاف الحمض الأميني amino acid التالي (الموقى بشكل ملائم)، وهكذا دواليك. وبعد ارتباط كل الأحماض الأمينية amino acids المرغوبة في السياق الملائم، تزال أي مجموعات واقية متبقية (وأي مادة حاملة صلبة) بشكل متتالي أو متزامن، لإنتاج متعدد الببتيد polypeptide النهائي. ١٠
- وبإجراء تعديل بسيط على هذا الإجراء العام، فإنه يصبح من الممكن إضافة أكثر من حمض أميني amino acid واحد في كل مرة إلى السلسلة النامية، على سبيل المثال، عن طريق اقتران (في ظروف لا تنتج مراكز لاتماثلية راسيمية racemize chiral centers) بببتيد ثلاثي tripeptide موقى مع بببتيد ثنائي dipeptide موقى على نحو ملائم لتكوين، بعد إزالة المجموعة الواقية، بببتيد خماسي pentapeptide. ٢٠

- وتشمل طريقة تحضير مركبات الاختراع الراهن المفضلة على وجه التحديد تخليق بببتيد ذي طور صلب. وفي هذه الطريقة المفضلة على وجه التحديد توقي المجموعة الوظيفية لألفا-أمينو α -amino بمجموعة شديدة التأثير بحمض أو قاعدة. وينبغي أن يكون للمجموعات الواقية هذه خواص الثبات في ظروف تكوين رابطة الببتيد، في حين تكون قابلة للإزالة بسهولة بدون كسر سلسلة الببتيد النامية أو جعل أي من المراكز اللاتماثلية الموجودة فيها ٢٥

راسيمية. وتشمل المجموعات الواقية الملائمة ٩-فلورينيل ميثيلوكسي كربونيل 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc)، ث-بيوتوكسي كربونيل t-butoxycarbonyl (Boc)، بنزيلوكسي كربونيل benzyloxycarbonyl (Cbz)، ثنائي فنيل أيزو بروبيلووكسي كربونيل biphenylisopropyl-oxycarbonyl، ث-أميلوكسي كربونيل t-amyloxycarbonyl، أيزوبورنيلوكسي كربونيل isobomyloxycarbonyl، (ألفا، ألفا)-ثنائي ميثيل-٣، ٥-ثنائي ميثوكسي بنزيلوكسي كربونيل (α,α)-dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl، أورثو-نترو فنيل كبريتينيل O-nitrophenylsulfenyl، ٢-سيانو-ث-بيوتيلوكسي كربونيل 2-cyano-t-butyloxycarbonyl، وما شابه ذلك. ويفضل استخدام المجموعة الواقية ٩-فلورينيل ميثيلوكسي كربونيل 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc).

والمجموعات الواقية للسلسلة الجانبية المفضلة بصفة خاصة هي: للأرجينين arginine: ٢، ٢، ٥، ٧، ٨-خماسي ميثيل كرومان-٦-كبريتونيل 2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-كبريتونيل (Pmc) sulfonyl و ٢، ٢، ٤، ٦، ٧-خماسي ميثيل ثنائي هيدروبنزوفوران-S-كبريتونيل (Pbf) 2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-S-sulfonyl؛ للأسباراجين asparagine: تريثيل trityl (Trt)؛ لحمض الأسبارتيك aspartic acid: ث-بيوتيل t-butyl (t-Bu)؛ للغلوتامين glutamine: تريثيل trityl (Trt)؛ لحمض N-ميثيل غلوتاميك N-methylglutamic acid: ث-بيوتيل t-butyl (t-Bu)؛ للهستيدين histidine: تريثيل trityl (Trt)؛ لليزين lysine: ث-بيوتوكسي كربونيل (Boc) t-butoxycarbonyl؛ للسيريل seryl: ث-بيوتيل t-butyl (t-Bu)؛ للثريونين threonine والألوثرينونين allothreonine: ث-بيوتيل t-butyl (t-Bu)؛ للتربتوفان tryptophan: ث-بيوتوكسي كربونيل (Boc) t-butoxycarbonyl؛ ولالتيروسين tyrosine: ث-بيوتيل t-butyl (t-Bu).

وفي طريقة تخليق الببتيد ذي الطور الصلب، يربط الحمض الأميني amino acid عند الطرف الكربوني بمادة حاملة صلبة ملائمة أو راتنج صلب ملائم. وتكون المواد الحاملة الصلبة الملائمة المفيدة للتخليق المذكور أعلاه هي تلك المواد التي تكون خاملة تجاه المفاعلات وظروف تفاعلات إزالة المجموعة الواقية deprotection والتكثيف condensation التدريجية، بالإضافة إلى كونها عديمة الذوبان في الأوساط المستخدمة. ويعتبر راتنج أميد سير ٢٥

Sieber amide أو راتنج إثيل أميد Sieber ethylamide المادة الحاملة الصلبة المفضلة لتخليق ببتيدات بها مجموعة كربوكسي carboxyl عند الطرف الكربوني. ويعتبر راتنج إثيل أميد سيبير Sieber ethylamide المتوفر من شركة نوفابيوكيم كوربوريشن Novabiochem Corporation المادة الحاملة الصلبة المفضلة.

ويعرّن الحمض الأميني amino acid عند الطرف الكربوني بالراتنج باقتران يتوسطه N, N' -ثنائي هكسيل حلقي كربو ثنائي إيميد (DCC) N, N' -dicyclohexylcarbodiimide، N' -ثنائي أيزوبروبيل كربو ثنائي إيميد (DIC) N, N' -diisopropylcarbodiimide، [سداسي فلوروفوسفات أورثو-(٧-أزابنزوتريازوليل (١))-١، ١، ٣، ٣-رباعي مثيل يورونيوم] (HATU) [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate] أو [سداسي فلوروفوسفات أورثو-بنزوتريازوليل (١)- N, N' -رباعي مثيل يورونيوم] (HBTU) O-benzotriazol-1-yl- N, N', N' -tetramethyluroniumhexafluorophosphate، بوجود أو عدم وجود ٤-ثنائي مثيل أمينو بيريدين (DMAP) 4-dimethylaminopyridine، ١-هيدروكسي بنزوتريازول (HOBT) 1-hydroxybenzotriazole، N-مثيل مورفولين (NMM) N-methylmorpholine، سداسي فلوروفوسفات بنزوتريازوليلوكسي (١) ثلاثي (ثنائي مثيل أمينو) فوسفونيوم-benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium- ١٥ hexafluorophosphate (BOP) أو كلوريد ثنائي (٢-أكسو-٣-أكسازوليدينيل) فوسفين bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphine chloride (BOPCI) لمدة تتراوح من حوالي ساعة واحدة إلى حوالي ٢٤ ساعة عند درجة حرارة تتراوح بين ١٠°م و ٥٠°م في مذيب مثل ثنائي كلوروميثان dichloromethane أو DMF.

وعندما تكون المادة الحاملة الصلبة عبارة عن راتنج أميد سيبير Sieber amide أو راتنج إثيل أميد سيبير Sieber ethylamide، فإن مجموعة Fmoc تنشق باستخدام أمين ثانوي secondary amine، يفضل بيريدين piperidine، قبل الاقتران مع الحمض الأميني amino acid عند الطرف الكربوني كما هو موصوف أعلاه. وتتمثل المفاعلات المفضلة المستخدمة للاقتران مع راتنج ٤-(٢، ٤'-ثنائي ميثوكسي فنيل-Fmoc-أمينو مثيل) فنوكسي أسيتاميدو إثيل 4-(2',4'-dimethoxyphenyl-Fmoc-aminomethyl)phenoxyacetamidoethyl ٢٥

المجموعة الواقية في سداسي فلوروفوسفات أورثو-بنزوتريازوليل (١) -N،
 O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-رباعي ميثيل يورونيوم (١ مكافئ) و ١-هيدروكسي بنزوتريازول
 tetramethyluroniumhexafluorophosphate (HBTU، ١ مكافئ) و ١-هيدروكسي بنزوتريازول
 1-hydroxybenzotriazole (HOBT، ١ مكافئ)، أو [سداسي فلوروفوسفات أورثو- (٧-
 ٥ أزابنزوتريازوليل (١)) -١، ١، ٣، ٣-رباعي ميثيل يورونيوم] [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-
 1,1,3,3-Io tetramethyluronium hexafluorophosphate] (HATU، ١ مكافئ) مع N-ميثيل
 مورفولين N-methylmorpholine (١ مكافئ) في DMF.

- وكما هو معروف جيداً في التقنية، يمكن إجراء اقتران أحماض أمينية amino acids
 موقاة متتالية في جهاز تخليق متعدد ببتيدي أوتوماتي automatic polypeptide. وفي تجسيد
 ١٠ مفضل، توقي المجموعة الوظيفية ألفا-أمينو α-amino في الأحماض الأمينية amino acid
 لسلسلة ببتيدي نامية باستخدام Fmoc. وتتم إزالة مجموعة Fmoc الواقية من الطرف النتروجيني
 من سلسلة الببتيدي النامية عن طريق معالجتها بأمين amine ثانوي ويفضل بيريدين piperidine.
 ومن ثم يضاف كل حمض أميني amino acid موقى إلى كمية جزئية فائضة بمقدار يبلغ
 حوالي ٣ أضعاف ويفضل إجراء الاقتران في DMF. ويكون عامل الاقتران عادةً هو سداسي
 ١٥ فلوروفوسفات أورثو-بنزوتريازوليل (١) -N، N، N، N'-رباعي ميثيل يورونيوم O-
 benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphate (HBTU، ١ مكافئ)
 أو [سداسي فلوروفوسفات أورثو- (٧-أزابنزوتريازوليل (١)) -١، ١، ٣، ٣-رباعي ميثيل
 يورونيوم] [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate]
 (HATU، ١ مكافئ) في وجود N-ميثيل مورفولين N-methylmorpholine (NMM، ١ مكافئ).
 ٢٠ وعند نهاية تخليق متعدد الببتيدي polypeptide ذي الطور الصلب، يزال متعدد الببتيدي
 polypeptide من الراتنج وتزال عنه المجموعة الواقية، إما بشكل متعاقب أو بعملية مفردة.
 ويمكن إزالة متعدد الببتيدي polypeptide وإزالة المجموعة الواقية عنه بعملية مفردة عن طريق
 معالجة متعدد الببتيدي polypeptide المرتبط بالراتنج بمفاعل انشقاق cleavage reagent، على
 سبيل المثال حمض ثلاثي فلوروأسيستيك trifluoroacetic acid يحتوي على ثيانيزول thianisole،
 ٢٥ ماء أو إيثان ثنائي ثيول ethanedithiol.

وفي الحالات التي يكون فيها الطرف الكربوني لمتعدد الببتيد عبارة عن ألكيل أميد alkylamide، ينشق الراتنج بالتحلل الأميني aminolysis باستخدام ألكيل أمين alkylamine. وبدلاً من ذلك، يمكن إزالة الببتيد عن طريق الأسترة الانتقالية transesterification، مثلاً باستخدام ميثانول methanol ومن ثم عن طريق التحلل الأميني aminolysis أو الأميدة العابرة المباشرة directtransamidation. ويمكن تنقية الببتيد الموقى في هذه المرحلة أو استخدامه في الخطوة التالية مباشرة. وتزال المجموعات الواقية للسلسلة الجانبية باستخدام مخلوط الانشقاق الموصوف أعلاه.

وينقى الببتيد المزال عنه المجموعة الواقية بشكل كلي عن طريق خطوات استشراب متتالية تستخدم أي من الأنواع التالية أو جميعها: تبادل أيوني ion exchange على راتنج قاعدي ضعيف في صورة أسيتات acetate؛ استشراب امتزازي لا يالف الماء hydrophobic adsorption chromatography على متعدد ستيرين-ثنائي فينيل بنزين polystyrene-divinylbenzene غير مشتق (على سبيل المثال، أمبرليت (علامة تجارية مسجلة) إكس إيه دي AMBERLITE® XAD)؛ استشراب امتزازي على هلام السليكا silica؛ استشراب بالتبادل الأيوني على كربوكسي مثيل سليولوز carboxymethylcellulose؛ استشراب تفريقي partition chromatography، مثلاً على سيفادكس (علامة تجارية مسجلة) LH-20، G-25 SEPHADEX® أو توزيع معاكس للتيار countercurrent distribution؛ استشراب بوسائل عالي الأداء high performance liquid chromatography (HPLC)، وبشكل خاص استشراب بوسائل عالي الأداء معكوس الطور reverse-phase HPLC على حشوة في عمود ذي طور مرتبط بسليكا-أوكتيل octyl-silica أو سليكا-أوكتادسيليل octadecylsilyl-silica. وقد يفهم ما ذكر سابقاً بشكل أفضل على ضوء الأمثلة التي يقصد بها وصف مركبات وعملية يمكن أن تجرى وفقاً للاختراع ولا يقصد بها تحديد نطاق الاختراع بأية كيفية. وتتمثل الاختصارات المستخدمة في الأمثلة التالية فيما يلي:

DMF يدل على N، N-ثنائي مثيل فورماميد N,N-dimethylformamid؛ HBTU يدل على سداسي فلوروفوسفات أورثو-بنزوتريازوليل (1)-N، N، N'، N'-رباعي مثيل يورونيوم NMM؛ O-benzotriazol-1-yl-N، N، N'، N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphate يدل على

N-مثيل مورفولين N-methylmorpholine؛ وTFA يدل على حمض ثلاثي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid.

وفي الأمثلة التالية تدل الرموز التالية على ما يلي:

MS (ESI): يدل على طيف الكتلة بتأين برش الإلكترونات؛ m/e: يدل على الكتلة/شحنة الإلكترون؛ ج: يدل على الصيغة الجزيئية.

المثال ١



وضع ٠,٢٥ غم (٠,٤ ملي مول/ غم من الحمولة) من راتنج إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber في وعاء تفاعل لجهاز تخليق للبتيد من نوع رينين Rainin. وأذيب الراتنج باستخدام DMF وقرنت الأحماض الأمينية amino acids على التوالي وفقاً لدورة التخليق التالية:

- (١) يغسل الراتنج باستخدام DMF ثلاث مرات لمدة ١,٥ دقيقة في كل مرة؛
- (٢) تزال المجموعة الواقية باستخدام بيريدين piperidine تركيزه ٢٠% مرتين لمدة ١٥ دقيقة في كل مرة؛
- (٣) يغسل الراتنج ٦ مرات باستخدام DMF لمدة ثلاث دقائق في كل مرة؛
- (٤) يضاف الحمض الأميني amino acid؛
- (٥) ينشط الحمض الأميني amino acid باستخدام NMM/HBTU تركيزه ٠,٤ جزيئي ويقرن؛

- (٦) يغسل الراتنج ثلاث مرات باستخدام DMF لمدة ١,٥ دقيقة في كل مرة.
- وقرنت الأحماض الأمينية amino acid الموقاة بالراتنج بالترتيب التالي:

الحمض الأميني الموقى	زمن الاقتران
Fmoc-Arg(Pmc)	٣٠ دقيقة
Fmoc-Ile	٣٠ دقيقة
Fmoc-Nva	٣٠ دقيقة
Fmoc-Thr(t-Bu)	٣٠ دقيقة
Fmoc-D-Ile	٣٠ دقيقة

٣٠ دقيقة	Fmoc-Val
٣٠ دقيقة	Fmoc-Gly
٣٠ دقيقة	حمض الأسيتيك acetic acid

وعند اكتمال التخليق، فصل الببتيد عن الراتنج باستخدام مزيج من TFA / أنيسول / anisole ماء بنسبة ٩٥ : ٢,٥ : ٢,٥ لمدة ثلاث ساعات. وركز محلول الببتيد في خواء ورسب فيما بعد باستخدام ثنائي إيثيل إيثر diethyl ether ورشح. ونقي الببتيد الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ (C-18) ونظام مذبذب يتكون من مزيج من أسيتونتريل / acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٣,١٦ دقيقة (نقي باستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل / acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٢٣ (H+M)⁺؛ تحليل * الحمض الأميني amino acid: Gly ٠,٩٦؛ Val ١,٠١؛ Ile ١,٩٨؛ Thr ٠,٤٦؛ Nva ٠,٩٤؛ Arg ١,٠٣؛ Pro ٠,٩٨.

المثال ٢

N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

حضّر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-D-Ile بدلاً من Fmoc-D-Ile في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقسي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذبذب يتكون من مزيج من أسيتونتريل / acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٩٧ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل / acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ إلى ٨٠ % خلال ٢٠

١٠ دقائق؛ MS (ESI) m/e ٩٢٣,٧ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: ٠,٩٤؛ Gly ٠,٩٨؛ Val ٢,٠٦؛ Ile ٠,٥١؛ Thr ١,٠٤؛ Nva ١,٠٠؛ Arg ٠,٩٧؛ Pro.

المثال ٣

N-Ac-Gly-Val-D-Ile-alloThr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

٥ حضر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-alloThr (t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr (t-Bu) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذبذب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-alloThr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٩٥ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٢٠٪ إلى ٨٠٪ خلال ١٠ دقائق؛ MS (ESI) m/e ٩٢٣,٧ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ١,٠١؛ Val ٠,٩٢؛ Ile ٢,٠٣؛ Thr ٠,٥٨؛ Nva ٠,٩٩؛ Arg ١,٠٥؛ Pro ٠,٩٧.

المثال ٤

N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

٢٠ حضر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-Gln (Trt) بدلاً من Fmoc-Nva في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذبذب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٤٨ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٢٠٪ إلى ٨٠٪ خلال ١٠ دقائق؛ MS

(ESI) ٩٥٢,٧ m/e (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ١,٠٣؛ Val ١,٠٠؛ Thr ٠,٥٣؛ Glu ٠,٩٠؛ Arg ٠,٩٥؛ Pro ١,٠٣.

المثال ٥

N-6-Me-nicotinyl-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

٥ حضر المنتج المرغوب باستخدام حمض ٦-مethyl nicotinic acid 6-methylnicotinic acid بدلاً من حمض الأسيتيك acetic acid في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفت الأجزاء النقية فنتج ١٠ N-6-Me-nicotinyl-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٦٢ دقيقة (نقي بالاستشراب بوسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠٠٠,٦ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ١,٠١؛ Val ٠,٩٤؛ Ile ٢,١٣؛ Thr ٠,٥٥؛ Nva ١,٠٠؛ Arg ١,٠١؛ Pro ١,٠٤.

المثال ٦

N-Ac-Gly-Phe-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

٢٠ حضر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amid لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Phe بدلاً من Fmoc-Val، وأجري اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg (Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفت الأجزاء النقية فنتج ٢٥ N-Ac-Gly-Phe-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٣,١٥ دقيقة (نقي بالاستشراب بوسائل عالي

الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق؛ (ESI) MS m/e ١٠١٤,٦ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ١,٠١؛ Phe ٠,٩٧؛ Ile ٢,٠٣؛ Thr ٠,٤٣؛ Nva ١,٠٣؛ Arg ١,١١؛ Pro ٠,٩٩؛ Ala ٠,٩٣.

المثال ٧

N-Ac-Gly-Val-D-allo-Ser-Ser-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

حضّر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-D-allo بدلاً من Fmoc-D-Ile و Fmoc-Ser (t-Bu) بدلاً من كل من Fmoc-Thr (t-Bu) و Fmoc-Nva في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-allo-Ser-Ser-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٣٢ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق؛ (ESI) MS m/e ٨٩٧,٥ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ٠,٩٦؛ Val ٠,٩١؛ Ile ٠,٥٩؛ Ser ١,٠٦؛ Arg ١,٠٤؛ Pro ١,٠٤.

المثال ٨

N-Ac-Gly-Val-D-allo-Thr-Ser-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

حضّر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-D-allo بدلاً من Fmoc-D-Ile و Fmoc-Ser (t-Bu) بدلاً من Fmoc-Nva في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-allo-Thr-Ser-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات

trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٣٥ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩١١,٥ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ٠,٩٨؛ Val ١,٠٣؛ Ile ٢,٠٩؛ Thr ٠,٤٨؛ Ser ٠,٢٧؛ Pro ١,٠١؛ Arg ١,٠٥ ٥

المثال ٩

N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Thr-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

حضّر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser (t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr (t-Bu) و Fmoc-Thr (t-Bu) بدلاً من Fmoc-Nva في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذبذب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Thr-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٣٦ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩١١,٥ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ٠,٩٦؛ Val ٠,٩٣؛ Ile ٢,٠٤؛ Ser ٠,٣١؛ Thr ٠,٥؛ Arg ١,٠٤؛ Pro ٠,٩٩ ١٥

المثال ١٠

N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

حضّر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser (t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr (t-Bu) و Fmoc-Gln (Trt) بدلاً من Fmoc-Nva في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذبذب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٢٥

٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-Alle-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٣٩ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل /acetonitrile/ ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٣٨,٥ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ١,٠٠؛ Val ٠,٩٥؛ Ile ٢,١٠؛ Ser ٠,٣٣؛ Glu ١,٠٤؛ Arg ١,٠٢؛ Pro ١,٠٤.

المثال ١١

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

١٠ حضر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln (Trt)، Fmoc-Val من Fmoc-Arg (Pmc) قبل الاقتران مع Fmoc-Pro. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام بالاستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل /acetonitrile/ ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: زمن البقاء = ١,٤٢ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل /acetonitrile/ ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٩٥,٥ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ١,٠١؛ Glu ١,٠٣؛ Ile ٢,٠٣؛ Thr ٠,٥١؛ Nva ١,٠١؛ Arg ١,٠٥؛ Pro ٠,٩٧؛ Ala ١,٠٤.

المثال ١٢

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

٢٥ حضر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-Gln (Trt) بدلاً من Fmoc-Val و Fmoc-D-Ile بدلاً من Fmoc-Ile في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام بالاستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام

مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: زمن البقاء = ١,٩٨ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٥٢,٥ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ١,٠٣؛ Glu ٠,٩٩؛ Ile ٢,٠٩؛ Thr ٠,٥٣؛ Nva ٠,٩٨؛ Arg ١,٠٣؛ Pro ٠,٩٨.

المثال ١٣

N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

حضّر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-D-Ile بدلاً من Fmoc-Ile في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٣,٠٤ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٢٣,٥ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ٠,٩٩؛ Val ١,٠٢؛ Ile ٢,١٢؛ Thr ٠,٥١؛ Nva ٠,٩٨؛ Arg ١,٠٤؛ Pro ١,٠٧.

المثال ١٤

N-Ac-Gly-Val-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

حضّر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-Ile بدلاً من Fmoc-D-Ile و Fmoc-D-Ile بدلاً من Fmoc-Ile في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام

مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٧١ دقيقة (نقسي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٢٣,٥ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ٠,٩٧؛ Val ١,٠٣؛ Ile ٢,١٠؛ Thr ٠,٥٥؛ Nva ٠,٩٣؛ Arg ١,٠٢؛ Pro ٠,٩٥.

المثال ١٥

N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Pro-Arg-ProNHCH₂CH₃

حضّر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-Pro بدلاً من Fmoc-Ile في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقسي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Pro-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٤٥ دقيقة (نقسي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٠٧,٥ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Gly ١,٠٥؛ Val ١,٠٠؛ Ile ١,١٠؛ Thr ٠,٤٩؛ Nva ١,٠١؛ Arg ١,٠٤؛ Pro ٢,١٢.

المثال ١٦

N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Lys (Ac)-Arg-ProNHCH₂CH₃

حضّر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-Lys (Ac) بدلاً من Fmoc-Ile في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقسي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل

٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Lys (Ac)-Arg-
 ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٣٩ دقيقة
 (نقسي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل
 acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ %
 خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٨٠,٥ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني
 amino acid: Gly ٠,٩٧؛ Val ١,٠٢؛ Ile ١,٠٨؛ Thr ٠,٤٩؛ Nva ١,٠٤؛ Lys ٠,٨٩؛ Pro ١,٠٣؛ Arg ١,٠١.

المثال ١٧

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

١٠ حضر المنتج المرغوب باستخدام Fmoc-Gln (Trt) بدلاً من Fmoc-Val في المثال
 ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقسي المنتج الخام بالاستشراب بسائل عالي
 الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل
 acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال
 ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-
 ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٠٢ دقيقة
 (نقسي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل
 acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ %
 خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٥٢,٥ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid:
 Gly ٠,٩٤؛ Glu ١,٠٤؛ Ile ٢,٠٧؛ Thr ٠,٤٣؛ Nva ١,٠١؛ Arg ١,١٠؛ Pro ٠,٩٧.

المثال ١٨

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

٢٥ حضر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من Fmoc-Val،
 بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln (Trt) بدلاً من Fmoc-Val،
 Fmoc-D-Ile بدلاً من Fmoc-D-Ile، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع

(Pmc) Fmoc-Arg في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيّب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-alle-Thr-Nva-Ile-Arg-
 ٥ Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ١,٢٠ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٩٥,٥ (M+H)⁺.

المثال ١٩

N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

١٠ حضر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع (Pmc) Fmoc-Arg في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيّب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه ١٥ من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-
 Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٣٤ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٦٦,٧ (M+H)⁺. ٢٠

المثال ٢٠

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-D-Pro-Arg-Pro-D-AlaNH₂

٢٥ حضر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln (Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-D-Pro بدلاً من Fmoc-Ile وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع

٥ Fmoc-Arg (Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-
٥ Nva-D-Pro-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: زمن البقاء = ١,٠٥ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٧٩,٦ (M+H)⁺.

المثال ٢١

N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

١٠ حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln (Trt) بدلاً من Fmoc-Nva، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg (Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: زمن البقاء = ١,٦٥ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٩٥,٧ (M+H)⁺.

المثال ٢٢

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-alloThr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

٢٥ حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val،

Fmoc-*alloThr* (t-Bu) بدلاً من Fmoc-*Thr* (t-Bu)، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg (Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنّج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-*alloThr*-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ١,٢٤ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٩٥,٧ (M+H)⁺.

المثال ٢٣

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Lys (Ac)-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Siebert بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Siebert، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-Lys(Ac) بدلاً من Fmoc-Ile، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg (Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنّج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Lys (Ac)-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٠,٩٤ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠٥٢,٧ (M+H)⁺.

المثال ٢٤

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Ser-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

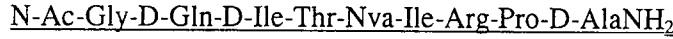
حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، و Fmoc-Gln (Trt) بدلاً من Fmoc-Val، و Fmoc-Ser (t-Bu) بدلاً من Fmoc-Nva، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg (Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Ser-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٠,٩٢ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٨٣,٦ (M+H)⁺.

المثال ٢٥

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

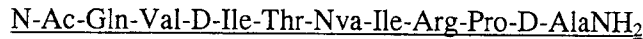
حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، و Fmoc-D-Ile بدلاً من Fmoc-Ile، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg (Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ١,٤١ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٩٥,٧ (M+H)⁺.

المثال ٢٦



حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-D-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val و بإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ونظام مذيب يتكون من مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج $\text{N-Ac-Gly-D-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH}_2$ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ١,١٤ دقيقة (نقيّ بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٩٥,٥ $^{+}(\text{M}+\text{H})$.

المثال ٢٧



حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly و بإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج $\text{N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH}_2$ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٧١ دقيقة (نقيّ بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e

١٠٣٧,٦ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Glu ٠,٨٩؛ Val ١,٠١؛ Ile ٢,٠٥؛ Thr ٠,٥٤؛ Nva ٠,٩٨؛ Arg ٠,٩٩؛ Pro ١,٠١؛ Ala ١,٠١.

المثال ٢٨

N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

٥ استخدم الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Gln (Trt) بدلاً من Fmoc-Gly. وبعد انشفاق البيبتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٨٦ دقيقة (نقّي بالاستشراب بوسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٢٠٪ إلى ٨٠٪ خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٩٤,٦ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Glu ٠,٩٦؛ Val ١,٠٢؛ Ile ١,٩٨؛ Thr ٠,٥٩؛ Nva ١,٠١؛ Arg ١,٠٦؛ Pro ٠,٩٩.

المثال ٢٩

N-Ac-(4-CH₃)Phe-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

٢٠ حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-(4-CH₃)Phe بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشفاق البيبتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-(4-CH₃)Phe-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٣,١٩ دقيقة (نقّي بالاستشراب بوسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل

ماء/acetone nitrile يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق؛ (ESI) MS m/e ١٠٩٩,٧ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Glu ١,٠٠؛ Ile ٢,٠٣؛ Thr ٠,٥١؛ Nva ١,٠٣؛ Arg ١,٠٢؛ Pro ١,١٠؛ Ala ١,٠٢.

المثال ٣٠

N-Ac-(4-CN)Phe-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-(4-CN)Phe، بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/ماء/acetone nitrile يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-(4-CN)Phe-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٢,٨٨ دقيقة (نقّي بالاستشراب بوسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/ماء/acetone nitrile يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق؛ (ESI) MS m/e ١١١٠,٦ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Glu ٠,٩٧؛ Ile ٢,١١؛ Thr ٠,٤٩؛ Nva ١,٠١؛ Arg ٠,٩٥؛ Pro ١,٠٤؛ Ala ١,٠١.

المثال ٣١

N-Ac-Gly-Asn-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Asn(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/ماء/acetone nitrile يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية

فنتج N-Ac-Gly-Asn-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ١,٧٥ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٨١,٦ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Ile ٢,٠٥؛ Asp ٠,٩٦؛ Gly ٠,٩٩؛ Ala ١,٠٢؛ Pro ١,٠٠؛ Arg ١,٠١؛ Nva ١,٠٢؛ Thr ٠,٥٥.

المثال ٣٢

N-Ac-Gly-Cit-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Cit بدلاً من Fmoc-Val وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg (Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام بالاستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Cit-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٤,٠٨ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠٢٤,٦ (M+H)⁺؛ تحليل الحمض الأميني amino acid: Ile ٢,٠٧؛ Cit ٠,٩٤؛ Gly ١,٠٣؛ Arg ٠,٩٩؛ Nva ١,٠٠؛ Thr ٠,٥٣؛ Ala ١,٠١؛ Pro ٠,٩٧.

المثال ٣٣

N-Ac-Gly-Lys (Ac)-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Lys (Ac) بدلاً من Fmoc-Val وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg (Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن

الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Lys (Ac)-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٤,١٦ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠٣٧,٧.⁺(M+H)

المثال ٣٤

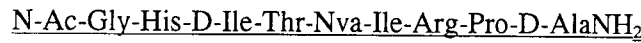


١٠

استخدم الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-His(Trt) بدلاً من Fmoc-Val. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-His-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٣,٨٨ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٦١,٦.⁺(M+H)

المثال ٣٥

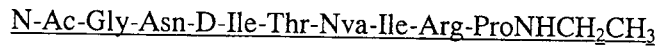
٢٠



حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-His(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع

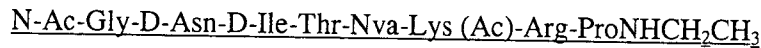
سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-His-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٣,٧٠ دقيقة (نقسي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠٠٤,٦ (M+H)⁺.

المثال ٣٦



استخدم نفس الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Asn(Trt) بدلاً من Fmoc-Val وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقسي المنتج الخام بالاستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Asn-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٣,٨٨ دقيقة (نقسي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٣٨,٧ (M+H)⁺.

المثال ٣٧



استخدم الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-D-Asn (Trt) بدلاً من Fmoc-Val و Fmoc-Lys(Ac) بدلاً من Fmoc-Ile. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقسي المنتج الخام بالاستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-D-Asn-D-Ile-Thr-Nva-Lys(Ac)-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: ٢٥

زمن البقاء = ٣,٦٥ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام نظام مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٩٥,٦ (M+H)⁺.

المثال ٣٨



استخدم الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val و Fmoc-Tyr(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu). وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام بالاستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Tyr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: زمن البقاء = ٤,٤٣ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠١٤,٥ (M+H)⁺.

المثال ٣٩



حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-Pro بدلاً من Fmoc-Ile، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام بالاستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Pro-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٣,٧٤ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل

acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق؛ (ESI) MS m/e ٩٧٩,٥ $(M+H)^+$.

المثال ٤٠

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Met-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

٥ حضر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-Met بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu)، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Met-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ= ٤,٤٨ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق؛ (ESI) MS m/e ١٠٢٥,٥ $(M+H)^+$. ١٥

المثال ٤١

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

٢٠ حضر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val و Fmoc-Nva، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ= ٣,٧٥ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل ٢٥

عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق؛ (ESI) MS m/e ١٠٢٤,٦ $^{+}(M+H)$.

المثال ٤٢

N-Ac-Gly-Arg-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Gln-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Siebert بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Siebert، Fmoc-Arg(Pmc) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Arg(Pmc)، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Arg-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Gln-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٣,٩٦ دقيقة (نقيّ بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق؛ (ESI) MS m/e ٩٩٥,٦ $^{+}(M+H)$.

المثال ٤٣

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Tyr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Siebert بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Siebert، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-Tyr(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu)، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Tyr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٤,٤١ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠٥٧,٥ (M+H)⁺.

المثال ٤٤

N-Ac-Gly-Gln-D-Leu-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-D-Leu بدلاً من Fmoc-D-Ile، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Leu-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٤,٠٠ دقائق (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٢٠ % إلى ٨٠ % خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٩٥,٦ (M+H)⁺.

المثال ٤٥

N-Ac-Gly-Gln-D-Leu-Ser-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-D-Leu بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu)، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من

نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Leu-Ser-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٤,٠٥ دقيقة (نقسي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٨١,٥ (M+H)⁺.

المثال ٤٦

N-Ac-Gly-Gln-D-alle-Thr-Ser-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu)، بدلاً من Fmoc-Nva، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقسي المنتج الخام بالاستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-alle-Thr-Ser-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٣,٥٥ دقيقة (نقسي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٨٣,٥ (M+H)⁺.

المثال ٤٧

N-Ac-Gly-Gln-D-alle-Thr-Nva-Lys(Ac)-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Lys(Ac) بدلاً من Fmoc-Ile، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج

والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Lys(Ac)-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٣,٧٠ دقيقة (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠٠٩,٦ .⁺(M+H)

المثال ٤٨

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Asp-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-Asp(Ot-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu)، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Asp-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٤,٠٠ دقائق (نقّي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠٠٩,٥ .⁺(M+H)

المثال ٤٩

N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Trp-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val،

Fmoc-Trp(Boc) بدلاً من Fmoc-Nva، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gln-Gln-D-Ile-Thr-Trp-Ile-Arg- Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٤,٤٦ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠٨٢,٥ (M+H)⁺.

المثال ٥٠

N-Ac-Gln-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Lys(Ac)-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly و Fmoc-Val، Fmoc-Lys(Ac) بدلاً من Fmoc-Ile، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gln-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Lys(Ac)- Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٣,٩٦٥ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠٦٧,٨ (M+H)⁺.

المثال ٥١

N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

استخدم الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Ala و Fmoc-Val بدلاً من Fmoc-Gly. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-
 Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٤,٢١٥ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٢٠٪ إلى ٨٠٪ خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٩٦٦,٦ (M+H)⁺.

المثال ٥٢

N-Ac-Asn-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Asn(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقّي المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Asn-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٤,٤١٥٥ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٢٠٪ إلى ٨٠٪ خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ١٠٢٣,٦ (M+H)⁺.

المثال ٥٣

N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂

حضّر المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Ala بدلاً من Fmoc-Gly،

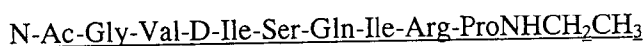
Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٣,٩٩٥ دقيقة (نقي بالاستشراب بوسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛
 ١٠. $^{+}(M+H) \ 1009,6 \text{ m/e (ESI) MS}$

المثال ٥٤



استخدم الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Asn(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Asn-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٤,٦٢ دقيقة (نقي بالاستشراب بوسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛
 ٢٠. $^{+}(M+H) \ 980,7 \text{ m/e (ESI) MS}$

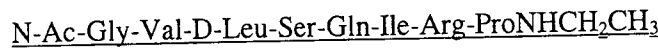
المثال ٥٥



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج

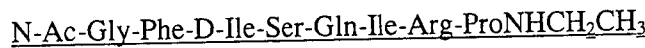
والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل /acetonitrile/ ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٥٦



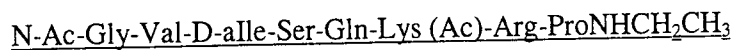
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-D-Leu بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل /acetonitrile/ ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-Leu-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٥٧



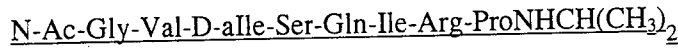
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Phe بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل /acetonitrile/ ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Phe-D-Ile-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٥٨



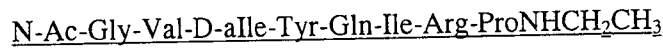
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva و Fmoc-Lys(Ac) بدلاً من Fmoc-Ile. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Gln-Lys(Ac)-Arg-ProNHCH₂CH₃ trifluoroacetate.

المثال ٥٩



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva وراتنج Pro-Fmoc-[٤-(N-أيزوبروبيل أمينو) مثيل-٣-ثيوكسي فنوكسي]-بيوتيريل AM بدلاً من راتنج إثيل أميد لـ Fmoc-Pro Sieber. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH(CH₃)₂ trifluoroacetate في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات.

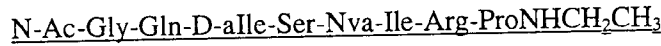
المثال ٦٠



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Tyr(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج

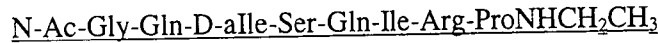
تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-Alle-Tyr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٦١



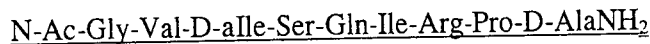
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-D-Alle بدلاً من Fmoc-D-Ile و Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu). وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Gln-D-Alle-Ser-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٦٢



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val و Fmoc-Nva، Fmoc-D-Alle بدلاً من Fmoc-D-Ile و Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu). وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Gln-D-Alle-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٦٣



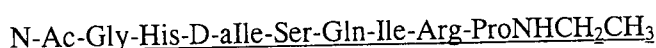
يمكن تحضير المنتج المرغوب باستخدام راتنج أميد amide لـ Fmoc-D-Ala-Sieber بدلاً من إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu)، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva، وبإجراء اقتران مع Fmoc-Pro قبل الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Gln-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٦٤



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-alle-Thr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٦٥



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-His(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج

تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-
His-D-Alle-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات
.trifluoroacetate

المثال ٦٦

ProNHCH₂CH₃-Arg-Ile-Gln-Ser-Alle-D-Val-Gly-(nicotinyI Me-٦)-N

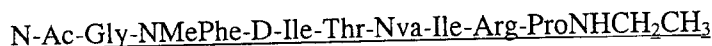
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام حمض ٦-ميثيل-نيكوتينيك
6-methyl-nicotinic acid بدلاً من حمض الأسيتيك acetic acid، Fmoc-D-Alle، بدلاً من
Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من
Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام
باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب
يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج
تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج
ProNHCH₂CH₃-Arg-Ile-Gln-Ser-Alle-D-Val-Gly-(nicotinyI Me-٦)-N
في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات .trifluoroacetate

المثال ٦٧

N-Ac-Gly-NMeVal-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-NMeVal بدلاً
من Fmoc-Val واستخدام HATU بدلاً من HBTU عند الاقتران مع حمض N-ميثيل أمينو
N-methylamino acid. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج
الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج
مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج
تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج
N-Ac-Gly-NMeVal-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي
فلوروأسيئات .trifluoroacetate

المثال ٦٨



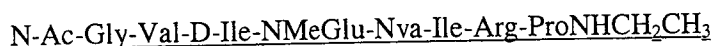
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-NMePhe بدلاً من Fmoc-Val واستخدام HATU بدلاً من HBTU عند الاقتران مع حمض N-مethyl أمينو N-methylamino acid. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-NMePhe-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate. ١٠

المثال ٦٩



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-NMeNva بدلاً من Fmoc-Nva واستخدام HATU بدلاً من HBTU عند الاقتران مع حمض N-مethyl أمينو N-methylamino acid. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-NMeNva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate. ٢٠

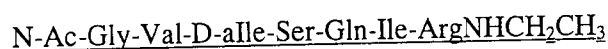
المثال ٧٠



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-NMeGlu(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) واستخدام HATU بدلاً من HBTU عند الاقتران مع حمض N-مethyl أمينو N-methylamino acid. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية ٢٥

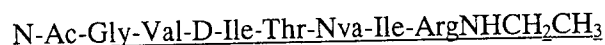
المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج $N\text{-Ac-Gly-Val-D-Ile-NMeGlu-Nva-Ile-Arg-ProNHCH}_2\text{CH}_3$ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

المثال ٧١



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج AM $Arg(Pbf)\text{-Fmoc}$ [٤-(N-ethyl)-٣-methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM بدلاً من راتنج $Fmoc\text{-Arg(Pbf)}$ بدلاً من $Fmoc\text{-Gln(Trt)}$ ، $Fmoc\text{-Pro}$ Sieber لـ ethylamide بدلاً من $Fmoc\text{-Nva}$ ، $Fmoc\text{-Ser(t-Bu)}$ بدلاً من $Fmoc\text{-Thr(t-Bu)}$ ، $Fmoc\text{-D-Ile}$ بدلاً من $Fmoc\text{-D-Ile}$ ، وإهمال الاقتران مع $Fmoc\text{-Arg(Pmc)}$ في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. وجفدت الأجزاء النقية فنتج $N\text{-Ac-Gly-Val-D-Ile-Ser-Gln-Ile-ArgNHCH}_2\text{CH}_3$ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate: مدة الاحتفاظ = ٠,٨٣ دقيقة (نقي بالاستشراب بسائل عالي الأداء بالتصويل باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٨٤١,٦ $(M+H)^+$.

المثال ٧٢



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج AM $Arg(Pbf)\text{-Fmoc}$ [٤-(N-ethyl)-٣-methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM بدلاً من راتنج $Fmoc\text{-Arg(Pbf)}$ بدلاً من $Fmoc\text{-Gln(Trt)}$ ، $Fmoc\text{-Pro}$ Sieber لـ ethylamide بدلاً من $Fmoc\text{-Nva}$ ، $Fmoc\text{-Ser(t-Bu)}$ بدلاً من $Fmoc\text{-Thr(t-Bu)}$ ، $Fmoc\text{-D-Ile}$ بدلاً من $Fmoc\text{-D-Ile}$ ، وإهمال الاقتران مع $Fmoc\text{-Arg(Pmc)}$ في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة نقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام مزيج من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٢٠% إلى ٨٠% خلال ١٠ دقائق)؛ MS (ESI) m/e ٨٤١,٦ $(M+H)^+$.

AM Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl بدلاً من راتنج إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro Sieber، وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٧٣

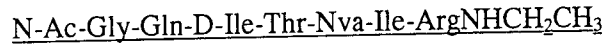
١٠ ArgNHCH₂CH₃-Ile-Nva-Thr-Ile-D-Val-Gly-(nicotiny Me-٦-نيكوتينيل)-N
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج Fmoc-Arg(Pbf)-[٤-(N-٤-إيثيل) ميثيل-٣-مئوكسي فنوكسي]-بيوتيريل AM بدلاً من راتنج Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro Sieber، حمض ٦-مئيل نيكوتينيك 6-methylnicotinic acid بدلاً من حمض الأسيتيك acetic acid وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج ٢٠ ArgNHCH₂CH₃-Ile-Nva-Thr-Ile-D-Val-Gly-(nicotiny Me-٦-نيكوتينيل)-N في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٧٤

N-Ac-Gly-Val-D-Ile-alloThr-Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج Fmoc-Arg(Pbf)-[٤-(N-٤-إيثيل) ميثيل-٣-مئوكسي فنوكسي]-بيوتيريل AM ٢٥

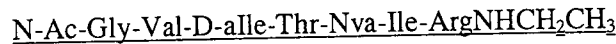
AM Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl بدلاً من راتنج إيثيل أميد ethylamide لـ Sieber Fmoc-Pro، Fmoc-alloThr(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu)، وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-alloThr-Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

المثال ٧٥



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج AM Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl بدلاً من راتنج إيثيل أميد ethylamide لـ Sieber Fmoc-Pro، Fmoc-Gln (Trt) بدلاً من Fmoc-Val، وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

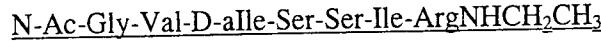
المثال ٧٦



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج AM Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl بدلاً من راتنج إيثيل أميد ethylamide لـ Sieber Fmoc-Pro، Fmoc-Gln (Trt) بدلاً من Fmoc-Val، وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

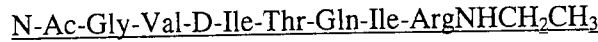
إيثيل أميد ethylamide لـ Sieber Fmoc-Pro، Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile، وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيف الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-alle-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٧٧



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج ١٠
Fmoc-Arg(Pbf)-[٤-(N-إيثيل)-٣-مثيل-٣-مئوكسي فنوكسي]-بيوتيريل AM
Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM بدلاً من راتنج
إيثيل أميد ethylamide لـ Sieber Fmoc-Pro، Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile،
Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Nva، وإهمال الاقتران مع
Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية
المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨
ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA
تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيف
الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Ser-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح
ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate. ٢٠

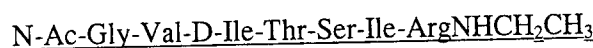
المثال ٧٨



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج ٢٥
Fmoc-Arg(Pbf)-[٤-(N-إيثيل)-٣-مثيل-٣-مئوكسي فنوكسي]-بيوتيريل AM
Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM بدلاً من راتنج

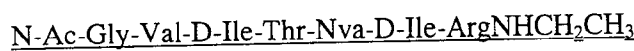
إثيل أميد ethylamide لـ Sieber Fmoc-Pro، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva، وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Gln-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

المثال ٧٩



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج يمكن استخدامه في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Ser-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

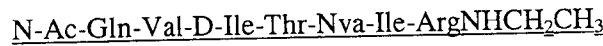
المثال ٨٠



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج يمكن استخدامه في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

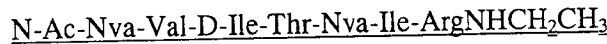
الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) في المثال ١. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٨١



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج AM Arg(Pbf)-Fmoc-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM أميد ethylamide لـ Sieber Fmoc-Pro، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc). وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

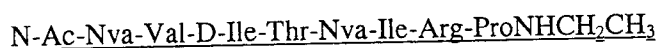
المثال ٨٢



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج AM Arg(Pbf)-Fmoc-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM إيثيل أميد ethylamide لـ Sieber Fmoc-Pro، Fmoc-Nva بدلاً من Fmoc-Gly وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc). وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من

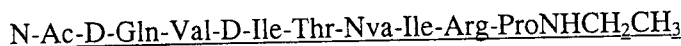
أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيف الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Nva-Val-D-Ile-Thr- Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٨٣



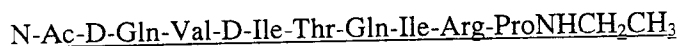
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Nva بدلاً من Fmoc-Gly. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيف الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Nva-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٨٤



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-D-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١ % يتدرج تركيزه من ٥ % إلى ١٠٠ % خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيف الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-D-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

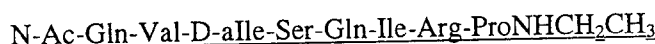
المثال ٨٥



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-D-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetone nitrile ماء يحتوي على

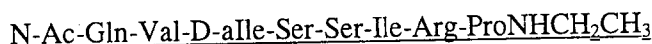
TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-D-Gln-Val-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٨٦



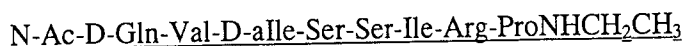
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-D-allo، Fmoc-D-Ile بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gln-Val-D-allo-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٨٧



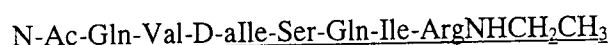
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-D-allo، Fmoc-D-Ile بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gln-Val-D-allo-Ser-Ser-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٨٨



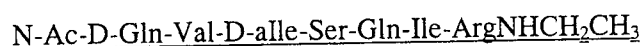
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-D-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-D-alle، Fmoc-D-Ile بدلاً من Fmoc-Ser(t-Bu)، Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيف الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-D-Gln-Val-D-alle-Ser-Ser-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٨٩



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج Fmoc-Arg(Pbf)-[٤-(N-إيثيل)-٣-مثيل-٣-مئوكسي فنوكسي]-بيوتيريل AM Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl بدلاً من راتنج إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-D-alle بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu)، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc). وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيف الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gln-Val-D-alle-Ser-Gln-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٩٠



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج Fmoc-Arg(Pbf)-[٤-(N-إيثيل)-٣-مثيل-٣-مئوكسي فنوكسي]-بيوتيريل AM

Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM بدلاً من راتنج إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro Sieber، Fmoc-D-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-D-alle، Fmoc-D-Ile بدلاً من Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu)، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc). وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب وسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-D-Gln-Val-D-alle-Ser-Gln-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

المثال ٩١

N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Pro-ArgNHCH₂CH₃

يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM بدلاً من راتنج إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-Pro بدلاً من Fmoc-Ile وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc). وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب وسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Pro-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

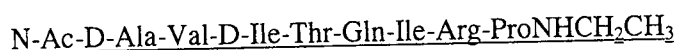
المثال ٩٢

N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃

يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM بدلاً من راتنج إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro Sieber، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-Pro بدلاً من Fmoc-Ile وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc). وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب وسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

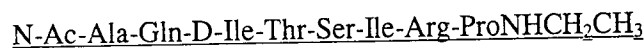
AM [4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl بدلاً من راتنج إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-Ala بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc). وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

المثال ٩٣



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-D-Ala بدلاً من Fmoc-Gly و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-D-Ala-Val-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

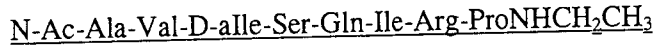
المثال ٩٤



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Ala بدلاً من Fmoc-Gly و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بوسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى

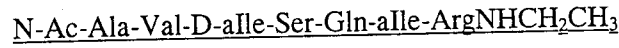
١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-Ser-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ٩٥



٥ يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-Ala بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-D-allo بدلاً من Fmoc-D-Ile، Fmoc-Ser(t-Bu) بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu) و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Ala-Val-D-allo-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

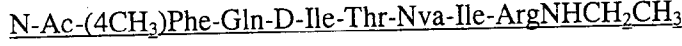
المثال ٩٦



١٥ يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج Fmoc-Arg(Pbf)-[٤-(٤-N-إيثيل)-٣-مثنوكسي فنوكسي]-بيوتيريل AM Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl بدلاً من راتنج إيثيل أميد ethylamide لـ Sieber Fmoc-Ala، Fmoc-Pro بدلاً من Fmoc-Gly، Fmoc-D-allo بدلاً من Fmoc-Ser(t-Bu)، Fmoc-D-Ile بدلاً من Fmoc-Thr(t-Bu)، Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Nva وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc). وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١٪ يتدرج تركيزه من ٥٪ إلى ١٠٠٪ خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-Ala-Val-D-allo-Ser-Gln-allo-ArgNHCH₂CH₃ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

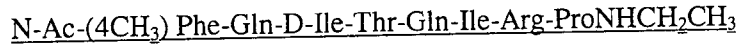
٢٥

المثال ٩٧



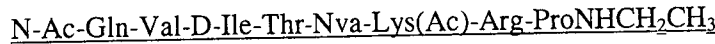
يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج
 Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM
 بدلاً من راتنج Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM
 إيثيل أميد لـ ethylamide، Fmoc-Pro-Sieber، Fmoc-(4CH₃)Phe، Fmoc-Gly من
 Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc). وبعد انشقاق
 الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام
 عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على
 TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد
 الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-(4CH₃) Phe-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH₂CH₃ في
 صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

المثال ٩٨



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام Fmoc-(4CH₃)Phe
 بدلاً من Fmoc-Gly و Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Val و Fmoc-Nva. وبعد انشقاق الببتيد
 عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود
 من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على
 TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد
 الأجزاء النقية لإنتاج N-Ac-(4CH₃)Phe-Gln-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ في
 صورة ملح ثلاثي فلوروأسيئات trifluoroacetate.

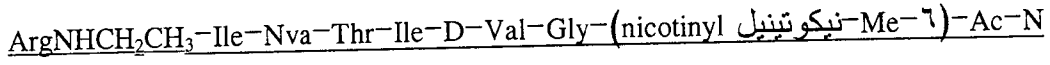
المثال ٩٩



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام
 Fmoc-Gln(Trt) بدلاً من Fmoc-Gly و Fmoc-Lys(Ac) بدلاً من Fmoc-Ile. وبعد انشقاق الببتيد

عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج $\text{N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Lys(Ac)-Arg-ProNHCH}_2\text{CH}_3$ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

المثال ١٠٠



يمكن استخدام الإجراء الموصوف في المثال ١ ولكن باستخدام راتنج $\text{Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM}$ بدلاً من راتنج $\text{Fmoc-Arg(Pbf)-[4-(4-N-ethyl)methyl-3-methoxyphenoxy]butyryl AM}$ إيثيل أميد ethylamide لـ Fmoc-Pro Sieber، حمض ٦-مethyl-نيكوتينيك 6-methyl-nicotinic acid بدلاً من حمض الأسيتيك acetic acid وإهمال الاقتران مع Fmoc-Arg(Pmc) . وبعد انشقاق الببتيد عن الراتنج والمعالجة يمكن تنقية المنتج الخام باستشراب بسائل عالي الأداء باستخدام عمود من نوع سي-١٨ ومزيج مذيب يتكون من أسيتونتريل/acetonitrile/ماء يحتوي على TFA تركيزه ٠,٠١% يتدرج تركيزه من ٥% إلى ١٠٠% خلال ٥٠ دقيقة. ويمكن تجفيد الأجزاء النقية لإنتاج $\text{ArgNHCH}_2\text{CH}_3\text{-Ile-Nva-Thr-Ile-D-Val-Gly-(nicotinyI Me-6)-Ac-N}$ في صورة ملح ثلاثي فلوروأسيتات trifluoroacetate.

وسيتضح لمتمرس في التقنية أن الاختراع الراهن لا يحدد بالأمثلة التوضيحية السابقة، ويمكن أن يجسد بأشكال محددة أخرى دون الحيود عن مميزاته الأساسية. ولذلك من المرغوب اعتبار الأمثلة التوضيحية وغير مقيدة من كافة النواحي، وينبغي الرجوع إلى عناصر الحماية الملحقة، بدلاً من الأمثلة السابقة، وجميع التغيرات التي تأتي ضمن معنى ونطاق تكافؤ عناصر الحماية ولذلك يقصد أن تكون متضمنة فيه.

عناصر الحماية

- ١ -١- مركب بالصيغة (I): ١
- ٢ $Xaa_1-Xaa_2-Xaa_3-Xaa_4-Xaa_5-Xaa_6-Xaa_7-Xaa_8-Xaa_9-Xaa_{10}$ (I)، (سياق برقم تمييز: ١) ٢
- ٣ أو ملح مقبول علاجياً منه، حيث ٣
- ٤ يُختار Xaa_1 من المجموعة التي تتكون من هيدروجين hydrogen و ٤
- ٥ $R-(CH_2)_n-C(O)-$ ، حيث يمثل n عدداً صحيحاً يتراوح من صفر إلى ٨ ويُختار R من ٥
- ٦ المجموعة التي تتكون من ألكوكسي alkoxy، ألكيل alkyl، أمينو amino، أريل aryl، ٦
- ٧ كربوكسيل carboxyl، ألكينيل حلقى cycloalkenyl، ألكيل حلقى cycloalkyl ومركب حلقى ٧
- ٨ مغلط heterocyde؛ ٨
- ٩ يُختار Xaa_2 من المجموعة التي تتكون من ألانيل alanyl، D-ألانيل D-alanyl ٩
- ١٠ (D ينحرف نحو اليمين)، (R^3, S^1) -١-أمينو بنتان حلقى-٣-كربونيل ١٠
- ١١ (1S,3R)-1-aminocyclopentane-3-carbonyl، (S^1, R^4) -١-أمينو بنتين (٢) حلقى-٤- ١١
- ١٢ كربونيل (1S,4R)-1-aminocyclopent-2-ene-4-carbonyl، (S^4, R^1) -١-أمينو بنتين (٢) ١٢
- ١٣ حلقى-٤-كربونيل (1R,4S)-1-aminocyclopent-2-ene-4-carbonyl، أسباراجينيل ١٣
- ١٤ asparaginy، ٣-سيانو فنيل ألانيل 3-cyanophenylalanyl، ٤-سيانو فنيل ألانيل ١٤
- ١٥ 4-cyanophenylalanyl، ٣، ٤-ثنائي ميثوكسي فنيل ألانيل 3,4-dimethoxyphenylalanyl ١٥
- ١٦ ٤-فلورو فنيل ألانيل 4-fluorophenylalanyl، ٣-(٢-فوريل) ألانيل 3-(2-furyl)alanyl ١٦
- ١٧ D-غلوتامينيل D-glutaminy، D-غلوتامينيل D-glutaminy، غليسيل glycyl، لايزيل (N- ١٧
- ١٨ إيسيلون-أسيتيل) lysyl (N-epsilon acetyl)، ٤-مثيل فنيل ألانيل 4-methylphenylalanyl ١٨
- ١٩ نورفاليل norvalyl وساركوسيل sarcosyl؛ ١٩
- ٢٠ يُختار Xaa_3 من المجموعة التي تتكون من ألانيل alanyl، (S^4, R^1) -١-أمينو ٢٠
- ٢١ بنتين (٢) حلقى-٤-كربونيل (1R,4S)-1-aminocyclopent-2-ene-4-carbonyl، أرجينيل ٢١
- ٢٢ arginy، أسباراجينيل D-asparaginy، D-أسباراجينيل D-asparaginy، ث-بيوتيل غليسيل ٢٢
- ٢٣ t-butylglycyl، ستروليل citrully، هكسيل حلقى cyclohexylglycyl، غلوتامينيل ٢٣

٢٤	D-glutaminy، D-غلوتامينيل D-glutaminy، غلوتاميل glutamyl، غليسيل glycyl،
٢٥	هستيديل histidyl، أيزولوسيل isoleucyl، لوسيل leucyl، لايزيل (N-إيسيلون-أسيتيل)
٢٦	lysyl(N-epsilon-acetyl)، ميثونيل methionyl، نورفالييل norvalyl، فنييل ألانيل
٢٧	N-phenylalanyl، مثيل فنييل ألانيل N-methylphenylalanyl، بروليل prolly، سيريل seryl،
٢٨	٣-(٢-ثيينيل ألانيل) (2-thienylalanyl)، ثريونيل threonyl، فاليل valyl، و N-مثيل
٢٩	فاليل N-methylvalyl؛
٣٠	يُختار Xaa ₄ من المجموعة التي تتكون من D-alanyl، D-ألانيل
٣١	D-alloisoleucyl، D-أليل D-allylglycyl، غليسيل D-٤-كلوروفنييل
٣٢	D-4-chlorophenylalanyl، D-سيتروليل D-citrullyl، D-٣-سيانو فنييل ألانيل
٣٣	D-3-cyanophenylalanyl، D-فنييل متجانس ألانيل D-homophenylalanyl، D-سيريل
٣٤	D-homoseryl، أيزولوسيل isoleucyl، D-أيزولوسيل D-isoleucyl، D-متجانس
٣٥	D-leucyl، N-مثيل D-لوسيل N-methyl-D-leucyl، D-نورلوسيل D-norleucyl،
٣٦	D-norvalyl، D-بنسيلامينيل D-penicillaminy، D-فنييل ألانيل
٣٧	D-phenylalanyl، D-بروليل D-prolyl، D-سيريل D-seryl، D-ثيينيل ألانيل
٣٨	D-thienylalanyl، و D-ثريونيل D-threonyl؛
٣٩	يُختار Xaa ₅ من المجموعة التي تتكون من ألوثريونيل allothreonyl،
٤٠	أسبارتيل aspartyl، غلوتامينيل glutaminy، D-غلوتامينيل D-glutaminy، N-مثيل
٤١	غلوتامينيل N-methylglutaminy، N-مثيل غلوتاميل N-methylglutamyl، غليسيل glycyl،
٤٢	هستيديل histidyl، سيريل متجانس homoseryl، أيزولوسيل isoleucyl، لايزيل (N-
٤٣	إيسيلون-أسيتيل) lysyl(N-epsilon-acetyl)، ميثونيل methionyl، سيريل seryl، N-مثيل
٤٤	سيريل N-methylseryl، ثريونيل threonyl، D-ثريونيل D-threonyl، تريبتيل tryptyl،
٤٥	تيروسيل tyrosyl، وتيروسيل (O-مثيل) tyrosyl(O-methyl)؛
٤٦	يُختار Xaa ₆ من المجموعة التي تتكون من ألانيل alanyl، N-مثيل ألانيل
٤٧	N-methylalanyl، ألوثريونيل allothreonyl، أرجينيل arginy، غلوتامينيل glutaminy،
٤٨	غليسيل glycyl، سيريل متجانس homoseryl، لوسيل leucyl، لايزيل (N-إيسيلون-أسيتيل)

- ٤٩ lysyl(N-epsilon-acetyl)، نورلوسيل norleucyl، نورفاليل norvalyl، D-نورفاليل
- ٥٠ D-norvalyl، N-مثيل نورفاليل N-methylnorvalyl، أوكثيل غليسيل octylglycyl، أورنيثيل
- ٥١ (N-دلتا-أسيتيل) ornithyl(N-delta-acetyl)، ٣-(٣-بيريديل) ألانيل 3-(3-pyridyl)alanyl،
- ٥٢ ساركوسيل sarcosyl، سيريل seryl، N-مثيل سيريل N-methylseryl، ثريونيل threonyl،
- ٥٣ تريبتيل tryptyl، فاليل valyl، و N-مثيل فاليل N-methylvalyl؛
- ٥٤ يُختار Xaa₇ من المجموعة التي تتكون من ألانيل alanyl، ألو
- ٥٥ أيزولوسيل alloisoleucyl، أسبارثيل aspartyl، سيتروليل citrullyl، أيزولوسيل isoleucyl،
- ٥٦ D-أيزولوسيل D-isoleucyl، لوسيل leucyl، D-لوسيل D-leucyl، لايزيل (N-
- ٥٧ إيسيلون-أسيتيل) lysyl(N-epsilon-acetyl)، D-لايزيل (N-إيسيلون-أسيتيل)
- ٥٨ D-lysyl(N-epsilon-acetyl)، N-مثيل أيزولوسيل N-methylisoleucyl، نورفاليل norvalyl،
- ٥٩ فنيل ألانيل phenylalanyl، بروليل prolyl، و D-بروليل D-prolyl؛
- ٦٠ يُختار Xaa₈ من المجموعة التي تتكون من أرجينيل arginyl، D-أرجينيل
- ٦١ D-arginyl، سيتروليل citrullyl، غلوتامينيل glutaminyl، هستيديل histidyl، أرجينيل
- ٦٢ متجانس homoarginyl، لايزيل lysyl، لايزيل (N-إيسيلون-أيزوبروبيل)
- ٦٣ lysyl(N-epsilon-isopropyl)، أورنيثيل ornithyl، و ٣-(٣-بيريديل) ألانيل
- ٦٤ 3-(3-pyridyl)alanyl؛
- ٦٥ لا يكون Xaa₉ موجوداً أو يُختار من المجموعة التي تتكون من N-مثيل-
- ٦٦ D-ألانيل N-methyl-D-alanyl، ٢-أمينو بيوتيريل 2-aminobutyryl، D-غلوتامينيل
- ٦٧ D-glutaminyl، بروليل متجانس homoprolyl، هيدروكسي بروليل hydroxyprolyl، لوسيل
- ٦٨ leucyl، بروليل prolyl، D-بروليل D-prolyl، و D-فاليل D-valyl؛ و
- ٦٩ يُختار Xaa₁₀ من المجموعة التي تتكون من D-ألانيل أميد D-alanylamine،
- ٧٠ أزاغليسيل أميد azaglycylamine، غليسيل أميد glycylamine، D-لايزيل (N-
- ٧١ إيسيلون-أسيتيل) أميد D-lysyl(N-epsilon-acetyl)amide، مجموعة ممثلة
- ٧٢ بالصيغة $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-CHR}^1\text{R}^2$ ؛ ومجموعة ممثلة بالصيغة -NHR^3 ، حيث يمثل n عدداً
- ٧٣ صحيحاً يتراوح من صفر إلى ٨؛ ويُختار R¹ من المجموعة التي تتكون من

هيدروجين hydrogen، ألكيل alkyl، ألكينيل حلقى cycloalkenyl وألكيل حلقى cycloalkyl؛	٧٤
ويُختار R^2 من المجموعة التي تتكون من هيدروجين hydrogen، ألكوكسي alkoxy،	٧٥
ألكيل alkyl، أريل aryl، ألكينيل حلقى cycloalkenyl، ألكيل حلقى cycloalkyl، مركب حلقى	٧٦
مخلط heterocycle وهيدروكسيل hydroxyl، بشرط أنه عندما يمثل n صفراً، يكون R^2 أي	٧٧
شق غير ألكوكسي alkoxy أو هيدروكسيل hydroxyl؛ ويُختار R^3 من المجموعة التي	٧٨
تتكون من هيدروجين hydrogen، ألكينيل حلقى cycloalkenyl، ألكيل حلقى cycloalkyl	٧٩
وهيدروكسيل hydroxyl.	٨٠

٢- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١ حيث يُختار Xaa_2 من المجموعة التي تتكون من	١
الأنيل alanyl، D-الأنيل D-alanyl، أسباراجينيل asparaginy، ٤-سيانو فنيال الأنيل	٢
4-cyanophenylalanyl، ٤-مثيل فنيال الأنيل 4-methylphenylalanyl، ونورفاليل norvalyl؛	٣

٣- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٢ يُختار من المجموعة التي تتكون من	١
؛N-Ac-(4CH ₃)Phe-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	٢
؛N-Ac-(4CN)Phe-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	٣
؛N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٤
؛N-Ac-Asn-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	٥
؛N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	٦
؛N-Ac-Asn-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٧
؛N-Ac-Nva-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃	٨
؛N-Ac-Nva-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٩
؛N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃	١٠
؛N-Ac-DAIa-Val-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١١
؛N-Ac-Ala-Gln-D-Ile-Thr-Ser-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١٢
؛N-Ac-Ala-Val-D-Ile-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١٣

- ١٤ $\text{N-Ac-Ala-Val-D-Ile-Ser-Gln-Ile-ArgNHCH}_2\text{CH}_3$
- ١٥ $\text{N-Ac-(4CH}_3\text{)Phe-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH}_2\text{CH}_3$ و
- ١٦ $\text{N-Ac-(4CH}_3\text{)Phe-Gln-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH}_2\text{CH}_3$
- ١ -٤ المركب وفقاً لعنصر الحماية ١ حيث يُختار Xaa_2 من المجموعة التي تتكون من
- ٢ غلوتامينيل glutaminyل و D-غلوتامينيل D-glutaminyل.
- ١ -٥ المركب وفقاً لعنصر الحماية ٤ يُختار من المجموعة التي تتكون من
- ٢ $\text{N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH}_2$
- ٣ $\text{N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH}_2\text{CH}_3$
- ٤ $\text{N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Pro-Arg-Pro-D-AlaNH}_2$
- ٥ $\text{N-Ac-Gln-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Lys(Ac)-Arg-Pro-D-AlaNH}_2$
- ٦ $\text{N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH}_2\text{CH}_3$
- ٧ $\text{N-Ac-D-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH}_2\text{CH}_3$
- ٨ $\text{N-Ac-D-Gln-Val-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH}_2\text{CH}_3$
- ٩ $\text{N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH}_2\text{CH}_3$
- ١٠ $\text{N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Ser-Ser-Ile-Arg-ProNHCH}_2\text{CH}_3$
- ١١ $\text{N-Ac-D-Gln-Val-D-Ile-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH}_2\text{CH}_3$
- ١٢ $\text{N-Ac-D-Gln-Val-D-Ile-Ser-Gln-Ile-ArgNHCH}_2\text{CH}_3$
- ١٣ $\text{N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Ser-Gln-Ile-ArgNHCH}_2\text{CH}_3$
- ١٤ $\text{N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Pro-ArgNHCH}_2\text{CH}_3$ و
- ١٥ $\text{N-Ac-Gln-Val-D-Ile-Thr-Nva-Lys(Ac)-Arg-ProNHCH}_2\text{CH}_3$
- ١ -٦ المركب وفقاً لعنصر الحماية ١ حيث يمثل Xaa_2 غليسيل glycyl.

- ١ -٧ المركب وفقاً لعنصر الحماية ٦ حيث يُختار Xaa₃ من المجموعة التي تتكون من
- ٢ أرجينيل arginyl، أسباراجينيل asparaginyl، D-أسباراجينيل D-asparaginyl، سيتروليل
- ٣ citrullyl، لايزيل (N-إيسيلون-أسيتيل) lysyl(N-epsilon-acetyl)، وهستيديل histidyl.

- ١ -٨ المركب وفقاً لعنصر الحماية ٧ يُختار من المجموعة التي تتكون من
- ٢ ؛N-Ac-Gly-Asn-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂
- ٣ ؛N-Ac-Gly-Cit-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂
- ٤ ؛N-Ac-Gly-Lys(Ac)-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂
- ٥ ؛N-Ac-Gly-His-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃
- ٦ ؛N-Ac-Gly-His-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH₂
- ٧ ؛N-Ac-Gly-Asn-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃
- ٨ ؛N-Ac-Gly-D-Asn-D-Ile-Thr-Nva-Lys(Ac)-Arg-ProNHCH₂CH₃
- ٩ ؛N-Ac-Gly-Arg-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Gln-Pro-D-AlaNH₂ و
- ١٠ .N-Ac-Gly-His-D-Ile-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

- ١ -٩ المركب وفقاً لعنصر الحماية ٦ حيث يُختار Xaa₃ من المجموعة التي تتكون من فاليل
- ٢ valyl و N-مثيل فاليل N-methylvalyl.

- ١ -١٠ المركب وفقاً لعنصر الحماية ٩ حيث يُختار Xaa₆ من المجموعة التي تتكون من
- ٢ نورفاليل norvalyl و N-مثيل نورفاليل N-methylnorvalyl.

- ١ -١١ المركب وفقاً لعنصر الحماية ١٠ يُختار من المجموعة التي تتكون من
- ٢ ؛N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃
- ٣ ؛N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃
- ٤ ؛N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃

‡N-(6-Me-nicotinyl)-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٥
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٦
‡N-Ac-Gly-Val-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٧
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Pro-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٨
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Lys(Ac)-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٩
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	١٠
‡N-Ac-Gly-NMeVal-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١١
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-NMeNva-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١٢
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-NMeGlu-Nva-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١٣
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃	١٤
‡N-(6-Me-nicotinyl)-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃	١٥
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-alloThr-Nva-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃	١٦
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃	١٧
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃ و	١٨
‡N-(6Me-nicotinyl)-Gly-Val-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃	١٩

١٢- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٩ حيث يُختار Xaa ₆ من المجموعة غلوتامينيل	١
glutaminyل، seryl، وثريونيل threonyل.	٢

١٣- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١٢ يُختار من المجموعة التي تتكون من	١
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٢
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Ser-Ser-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٣
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Ser-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٤
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Ser-Thr-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٥
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃ و	٦

.N-Ac-Gly-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	٧
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٨
‡N-Ac-Gly-Val-D-Leu-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٩
‡N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Gln-Lys(Ac)-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١٠
‡N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH(CH ₃) ₂	١١
‡N-Ac-Gly-Val-D-alle-Tyr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١٢
‡N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Gln-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	١٣
‡N-Ac-Gly-Val-D-alle-Thr-Gln-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١٤
‡N-6MeNic-Gly-Val-D-alle-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١٥
‡N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Gln-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃	١٦
‡N-Ac-Gly-Val-D-alle-Ser-Ser-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃	١٧
‡N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Gln-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃ و	١٨
.N-Ac-Gly-Val-D-Ile-Thr-Ser-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃	١٩

١٤- المركب وفقاً لعنصر الحماية ٦ حيث يُختار Xaa ₃ من المجموعة التي تتكون من	١
غلوتامينيل، D-glutaminy، D-غلوتامينيل، فنيل ألانيل phenylalanyl و	٢
N-مثيل فنيل ألانيل N-methylphenylalanyl.	٣

١٥- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١٤ حيث يمثل Xaa ₇ أيزولوسيل isoleucyl.	١
--	---

١٦- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١٥ يُختار من المجموعة التي تتكون من	١
‡N-Ac-Gly-Phe-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	٢
‡N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	٣
‡N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٤
‡N-Ac-Gly-Gln-D-alle-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	٥

‡N-Ac-Gly-GIn-D-Ile-alloThr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	٦
‡N-Ac-Gly-GIn-D-Ile-Thr-Ser-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	٧
‡N-Ac-Gly-D-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	٨
‡N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Tyr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٩
‡N-Ac-Gly-GIn-D-Ile-Met-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	١٠
‡N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Gln-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	١١
‡N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Tyr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	١٢
‡N-Ac-Gly-Gln-D-Leu-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	١٣
‡N-Ac-Gly-Gln-D-Leu-Ser-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	١٤
‡N-Ac-Gly-GIn-D-allo-Thr-Ser-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	١٥
‡N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Asp-Nva-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	١٦
‡N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Trp-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH ₂	١٧
‡N-Ac-Gly-Phe-D-Ile-Ser-GIn-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١٨
‡N-Ac-Gly-Gln-D-allo-Ser-Nva-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	١٩
‡N-Ac-Gly-Gln-D-allo-Ser-GIn-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃	٢٠
‡N-Ac-Gly-NMePhe-D-Ile-Thr-Nva-Ile-Arg-ProNHCH ₂ CH ₃ و	٢١
.N-Ac-Gly-GIn-D-Ile-Thr-Nva-Ile-ArgNHCH ₂ CH ₃	٢٢

- ١٧- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١٤ حيث يُختار Xaa₇ من المجموعة التي تتكون من
 ٢ D-أيزولوسيل D-isoleucyl، لايزيل (N-إيسيلون أسيتيل) lysyl(N-epsilon acetyl)، و
 ٣ D-بروليل D-prolyl.

- ١٨- المركب وفقاً لعنصر الحماية ١٧ يُختار من المجموعة التي تتكون من
 ٢ ‡N-Ac-Gly-GIn-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃
 ٣ ‡N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-D-Pro-Arg-Pro-D-AlaNH₂

- ٤ $\text{N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-Lys(Ac)-Arg-Pro-D-AlaNH}_2$
- ٥ $\text{N-Ac-Gly-Gln-D-Ile-Thr-Nva-D-Ile-Arg-Pro-D-AlaNH}_2$ ؛ و
- ٦ $\text{N-Ac-Gly-Gln-D-allo-Thr-Nva-Lys(Ac)-Arg-Pro-D-AlaNH}_2$
- ١ ١٩- مركب يتمثل في
- ٢ $\text{N-Ac-Gly-Val-D-allo-Ser-Gln-Ile-Arg-ProNHCH}_2\text{CH}_3$
- ١ ٢٠- تركيب صيدلي pharmaceutical composition يشتمل على مركب وفقاً لعنصر الحماية
- ٢ ١، أو ملح مقبول علاجياً therapeutically acceptable منه، في توليفة مع مادة ناقلة
- ٣ مقبولة علاجياً therapeutically acceptable carrier.

قائمة بيان السياقات

<١١٠> أبوت لابوراتوريز Abbott Laboratories

فورتونا هافيف Haviv, Fortuna

مايكل إف. برادلي Bradley, Michael F.

<١٢٠> مركبات سباعي، ثماني وتساعي بيتيد ذات فعالية مضادة لتكوّن الأوعية

Hepta-, Octa- and Nona Having Antiangiogenic Activity

<١٣٠> براءة الاختراع الأمريكية (١) رقم ٦٨٥٣

<١٤٠> لم يتنازل عنها بعد

<١٤١> ٢٠٠٢/١٠/٤ م

<١٥٠> ١٠/٠٠٠,٦٨١

<١٥١> ٢٠٠١/١٠/٣١ م

<١٦٠> ١

<١٧٠> فاست سيك FastSEQ لنسخة النوافذ ٤,٠

<٢١٠> ١

<٢١١> ١٠

<٢١٢> PRT

<٢١٣> سياق اصطناعي Artificial Sequence

<٢٢٠>

<٢٢٣> بيتيد مضاد لتكوّن الأوعية Antiangiogenic Peptide

<٢٢١> شكل مغاير Variant

<٢٢٢> (١) ... (١)

<٢٢٣> Xaa = هيدروجين hydrogen أو $R-(CH_2)_n-C(O)-$ ، حيث يمثل n عدداً صحيحاً يتراوح من صفر إلى ٨، R يمثل ألكوكسي alkoxy، ألكيل alkyl، أمينو amino، أريل aryl، كربوكسيل carboxyl، ألكينيل حلقى cycloalkenyl، ألكيل حلقى cycloalkyl، و حلقة مغلقة heterocycle عند الموقع (١)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (٢) ... (٢)

<٢٢٣> Ala = Xaa، (R^3, S^1) -١-أمينو بنتان حلقى-٣-كربونيل (1S,3R)-1-aminocyclopentane-3-carbonyl

(R^4, S^1) -١-أمينو بنتين (٢) حلقى-٤-كربونيل (1S,4R)-1-aminocyclopent-2-ene-4-carbonyl

(R^4, S^1) -١-أمينو بنتين (٢) حلقى-٤-كربونيل (1R,4S)-1-aminocyclopent-2-ene-4-carbonyl و Asn عند الموقع (٢)

<٢٢١> Variant شكل مغاير

<٢٢٢> (٢) ... (٢)

<٢٢٣> ٢ (تابع)

Xaa = ٣-سيانو فنييل ألانيل 3-cyanophenylalanyl، ٤-سيانو فنييل ألانيل 4-cyanophenylalanyl، ٣، ٤-ثنائي ميثوكسي فنييل ألانيل 3,4-dimethoxyphenylalanyl، و ٤-فلوروفنييل ألانيل 4-fluorophenylalanyl عند الموقع (٢)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (٢) ... (٢)

<٢٢٣> ٢ (تابع)

Xaa = ٣-(٢-فوريل) ألانيل (2-furyl)alanyl، Gly، Gln، Lys(Ac)، ٤-مethyl فنييل 4-methylphenylalanyl، و Nva و Sar عند الموقع (٢)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (٣) ... (٣)

<٢٢٣> Ala = Xaa (S٤, R١) - ١-أمينو بنتين (٢) حلقي - ٤-كربونيل - 1-(1R,4S)

t-Asn, Arg, aminocyclopent-2-ene-4-carbonyl, ثث-بيوتيل غليسيل

Cit, butylglycyl, وهكسيل حلقي غليسيل cyclohexylglycyl, عند الموقع (٣)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (٣) ... (٣)

<٢٢٣> ٣ (تابع)

Pro, NMePhe, Phe, Nva, Met, Lys(Ac), Leu, Ile, His, Gly, Glu, Gln = Xaa

Ser, ٣-(٢-ثيينيل ألانيل) (3-(2-thienylalanyl), Thr, Val و N-مثيل فاليل

methylvalyl عند الموقع (٣)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (٤) ... (٤)

<٢٢٣> Ile = Xaa عند الموقع (٤)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (٥) ... (٥)

<٢٢٣> NMeGlu, N-methylglutaminyl, N-مثيل غلوتامينيل, Gln, Asp, alloThr = Xaa

Thr, N-methylseryl, N-مثيل سيريل, Ser, Met, Lys(Ac), Ile, Hser, His, Gly

Tyr, Trp, أو تيروسيل (O-مثيل) tyrosyl(O-methyl) عند الموقع (٥)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (٦) ... (٦)

<٢٢٣> Ala = Xaa -N-مثيل ألانيل N-methylalanyl، alloThr، Arg، Gln، Gly، Hser، Leu،
 Lys(Ac)، Nle، Nva، NMeNva، أوكثيل غليسيل octylglycyl، Orn(Ac)، 3-Pal، Sar،
 Ser، -N-مثيل سيريل N-methylseryl، Thr، Trp، Val و -N-مثيل فاليل N-methylvalyl
 عند الموقع (٦)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (٧) ... (٧)

<٢٢٣> Ala = Xaa، aIle، Asp، Cit، Ile، Leu، Lys(Ac)، -N-مثيل أيزولوسيل N-
 methylisoleucyl، Nva، Phe و Pro عند الموقع (٧)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (٨) ... (٨)

<٢٢٣> Arg = Xaa، Cit، Gln، His، أرجينيل متجانس، Lys، لايزيل (N-إيسيلون-
 أيزوبروبيل) lysyl(N-epsilon-isopropyl)، Orn و 3-Pal عند الموقع (٨)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (٩) ... (٩)

<٢٢٣> Xaa = ٢-أمينو بيوتيريل 2-aminobutyryl، بروليل متجانس homopropyl، هيدروكسي
 بروليل hydroxypropyl، Leu و Pro عند الموقع (٩)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (١٠) ... (١٠)

<٢٢٣> Xaa = أز اغليسيل أميد azaglycylamide، غليسيل أميد glycylamide، -NH-(CH₂)_n-،
 CHR¹R²، -NHR³، حيث يمثل n عدداً صحيحاً يتراوح من صفر إلى ٨، ويمثل R¹

هيدروجين hydrogen، ألكيل alkyl، ألكينيل حلقى cycloalkenyl، وألكيل حلقى cycloalkyl عند الموقع (١٠)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (١٠) ... (١٠)

<٢٢٣> ١٠ (تابع)

$R^2 = Xaa$ يمثل هيدروجين hydrogen، ألكوكسي alkoxy، ألكيل alkyl، أريل aryl، ألكينيل حلقى cycloalkenyl، ألكيل حلقى cycloalkyl، حلقة مخلطة heterocycle، وهيدروكسيل hydroxyl عند الموقع (١٠)

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (١٠) ... (١٠)

<٢٢٣> ١٠ (تابع)

$R^2 = Xaa$ يمثل شقات غير ألكوكسي alkoxy أو هيدروكسيل hydroxyl عند الموقع (١٠) عندما يمثل n صفراً

<٢٢١> شكل مغاير

<٢٢٢> (١٠) ... (١٠)

<٢٢٣> ١٠ (تابع)

$R^3 = Xaa$ يمثل هيدروجين hydrogen، ألكينيل حلقى cycloalkenyl، ألكيل حلقى cycloalkyl، أو هيدروكسيل hydroxyl عند الموقع (١٠)

<٤٠٠> ١

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

١

٥

١٠