

مشبطات بروتينز مساعدة

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق هذا الاختراع على وجه العموم بمشبطات بروتينز ثيازول جوانيديين ، خاصة تلك المشبطات من السيستين وسيراين بروتينز ، وعلى وجه الخصوص بمركبات تثبيط سيستين بروتينز ، وبتخصيص أكثر مركبات تثبيط سيستين بروتينز . من عائلة كاثيسين ، وخاصة مركبات تثبيط كاثيسين k . وتكون تلك المركبات مفيدة في علاج الأمراض التي تسببها سيستين بروتينز ، خاصة أمراض الفقد الزائد في العظام والغضروف مثل التهاب المفاصل ، ونخر العظام والتهاب ما حول السن .

وتتكون العظام من مادة بروتينية متضمنة بللورات من هيدروكسي أباتيت على شكل مغزل أو شريحة ، ويمثل النوع ١ من الكولاجين البروتين التركيبي الكبير المكون للعظام المتضمن ٩٠% تقريبا من البروتين التركيبي ، وتتكون نسبة ١٠% من المادة من عدد من بروتينات غير كولاجينية شاملة أو ستيوكالسين ، بروتيوغلايكان ، أوستيوبونين ، ثروموسبوندين ، فيبرونيكتين وسيالوبروتين العظام ، والعظام الهيكلية يحدث لها إعادة تشكيل في مواقع منفصله طول العمر وهذه المواقع وحدات إعادة التشكيل يحدث لها دورة على مرحلتين ، مرحلة تآكل العظام ومرحلة استبدال العظام ويتم تآكل العظام بواسطة خلايا آكله للعظام تسمى أوستيوكلاست عبارة عن خلايا متعددة الأنوية من سلسلة الخلايا المكونة لخلايا الدم ، تلتصق خلايا الأوستيوكلاست على سطح العظام وتكون منطقة محكمه الالتصاق يليها تآكل منتشر على سطح العظام .

وهذا يؤدي إلى جزء متضمن خارج الخلايا - على سطح العظام يحمض بواسطة مضخات بروتون في الغشاء المتآكل وفيه يفرز خلايا الأوستيوكلاست أنزيمات محللة للبروتين ، والأس الهيدروجيني المنخفض للجزء يذيب بللورات هيدروكسي أباتيت على سطح العظام بينما تمضم الأنزيمات المحللة للبروتين - مادة البروتين ، وبهذه الطريقة يتم تكون بؤرة تآكل أو حفرة وعند نهاية هذه المرحلة من دوره ، تفرز خلايا الأوستيوكلاست مادة بروتين جديده تزود بالمعادن عقب ذلك ، وفي حالات مرضيه عديدة مثل تنخر العظام ومرض باجت ، ويحدث

خلل في التوازن بين تآكل العظام وتكون العظام وهناك فقد كلى للعظام في كل دورة في النهاية فإن هذا يؤدي إلى ضعف العظام ويمكن أن يؤدي إلى زيادة خطورة كسر العظام عند أقل صدمة .

وأوضحت العديد من الدراسات أن مثبطات بروتيازات السيستين تكون فعالة في تثبيط الأوسيتو كلاست المسببة لتآكل العظام ، وتشير إلى دورا أساس البروتيازات السيستين في تآكل العظام . على سنبل المثال ، أوضح Delaisse et al , Biochem , J ., 1980 , 192,365 سلسلة من مثبطات بروتياز السيستين (مثل ليوبيثين ، (Z - Phe - Ale - CHN₂ تمنع تآكل العظام بينما كانت مثبطات بروتياز السيرين غير فعالة . وأوضح Delaisse et al , Biochem , 1984 , 125 , 441 , وليوتين تكون أيضا فعالة في منع تآكل العظام في الجسم الحي ، حيث يتم قياسها بتغيرات بسيطة في مصل الكالسيوم في الفئران ، على نظم نقص الكالسيوم . وأوضح Jermer , et al , J . Bone Min ,Res ,1992,7,433 أن سيستاتين ، ومثبطات بروتياز السيستين الذاتي تثبيط بي تي إتش التي تحث على تآكل العظام في الفئران .

وقد أوضحت دراسات أخرى مثل Delaisse,et al , Bone,1987,8,305,Hill,et al .,J.Cell.Biochem.,1994,56,118, and Everts,et al.,J. Cell. Physiol.,1992, 150,221, العلاقة بين تثبيط فعالية بروتياز السيستين وتآكل العظام . وأوضح Tezuka , et al ., Biol . Chem ., 1994 , 269 , 1106 , Inaoka , et al ., Biochem . Biophys . Res. Commun ., 1995 , 206 , 89 and Shi , et al ., FEBS Lett ., 1995 , 357 , 129 العادية كاثيسين K (والذي يسمى أيضا كاثيسين ٥) ، فإن بروتياز السيستين يفرز في أوسيتو كلاست ويمكن أن تكون أكبر بروتياز سيستين يوجد في تلك الخلايا .

ويؤكد النسخ الاختياري المنتشر لكاثيسين K في خلايا الاوسيتو كلاست بقوة أن هذا الانزيم ضروري لتآكل العظام ، كذلك يمكن أن يعطى التثبيط الاختياري لكاثيسين K علاجا مؤثرا لأمراض الفقر الشديد للعظام ، شاملا وليس قاصرا على تنخر العظام ، أمراض اللثة مثل التهاب اللثة والالتهاب حول الأسنان ، نرض باجت ، زيادة نسبة الكالسيوم في السرطان ومرض العظام الناتج عن سوء التمثيل الغذائي ، وقد وضع أن مستويات كاثيسين K عالية في الخلايا آكلة الغضروف في السائل الزلالي في التهاب المفاصل (الروماتيزم المفصلي) كذلك فإن التثبيط

الاختياري لكاثيسين K مفيد أيضا لعلاج أمراض من الانحلال المنتشر للغضروف أو مادة العظام شاملا وليس قاصرا على الروماتيزم المفصلي والروماتويد المفصلي والخلايا السرطانية التي تعطى ثانويات تنسخ أيضا مستويات عالية من الأنزيمات المحللة للبروتين التي تحلل مادة العظام المحيطة ، كذلك فإن التثبيط الاختياري لكاثيسين K يمكن أيضا أن تكون مفيدة لعلاج أمراض سرطانية معينة .

وأوضح Palmer, et al , J . Med . Chem , 1995 , 38, 3193 بعض سلفونات الفينيل والتي تثبط عكسيا بروتينيز السيستين ، مثل كاثيسين B , L , S , 02 و كروزيان . وقد ذكرت أيضا مركبات أخرى مثل الألدهيدات ، النيتريلات ، & - كيتو كربونيل ، أملاح هالو ميثيل كنيو ميثيل سلفونيوم ، ومركبات دايوكسي سكسينيل ، تثبيط بروتينيز السيستين . وحديثا تم ذكر عملية تخليق الأزاتيدات (بولي أسيل هيدرازيدات) كموميتات الببتيد بواسطة ، Han and Janda , J. Am . Chem . Soc . 1996, 118 , 2539

وتم وصف تخليق ن - فينيل - ن⁻ (٢) . فيلو كسازول - ٤ - يل كربونيل (هيدرازيد ، بالإضافة إلى مشتقاتها ن - (٢ ، ٤ - ثاني نيترو فينيل) في Afridi , A . , et al . , J . Chem. Soc , Perkin Trans . I , 1976 , 3 , 315-20 . وقد وصف Benko , a . , et al . , Justus Liebigs Ann . Chem., 1968 , 717 , 148 - 53 تحضير ن - (٤) إثوكسي كربونيل ثيازول - ٢ - يل (ن⁻ - [٢ - ٤) - بيريدينيل (ثيازول - ٤ - يل كربونيل [هيدرازيد . وهكذا ، فقد تم تحديد مجموعة من مثبطات بروتينيز السيستين . ومن ناحية أخرى ، فإن تلك المثبطات المعروفة لا تعتبر مناسبة ، للاستخدام كعوامل علاجية في الحيوانات خاصة الإنسان ، لأنها تعان من العديد من العيوب . ومن تلك العيوب ، نقص الانتقائية ، التسمم الخلوي ، ونقص القابلية للذوبان ، وبالتالي تكون هناك حاجة لطرق معالجة الأمراض التي تسبب عن مستويات باثولوجية من البروتينات ، خاصة بروتينيزات السيستين وتشمل الكاثيسينات ، خاصة كاثيسين K ومركبات التثبيط الجديدة المفيدة في تلك الطرق .

وقد تم الآن اكتشاف مجموعة جديدة من مركبات ثيازول جوانيدين والسق تكون مثبطات للبروتينيز ، وخاصة من كاثيسين K .

وقد وردت جميع النشرات ، بما في ذلك ، وبدون تحديد ، البراءات وطلبات البراءات ، المذكورة في هذا الوصف كمرجع كما لو كانت كل نشرة على حدة قد وردت بصفة خاصة في هذا الوصف كمرجع بكامل تفاصيلها السابق الإشارة إليها .

وصف عام الاختراع

٥ ومن أهداف هذا الاختراع الحصول على مثبطات بروتينز جوانيديين ، وخاصة مثبطات بروتينز السيستين والسيرين ، وعلى وجه الخصوص تلك المركبات التي تثبط السيستين من عائلة البابين ، وبتخصيص أكثر تلك المركبات التي تثبط بروتينز السيستين من عائلة الكاثبسين .
وبتخصيص أكثر المركبات المثبطة لكاثبسين K والتي تكون مفيدة في علاج أمراض والتي يمكن تعديلها علاجيا بتغيير فعالية تلك البروتينزات .

١٠ ووفقا لذلك ، فإنه في السمة الأولى يقدم هذا الاختراع مركب وفقا للصيغة (١) .

وفي سمة أخرى ، يقدم هذا الاختراع تركيب صيدلي يتضمن مركب وفقا للصيغة أو مادة حاملة مقبولة صيدليا ومادة مخففة أو عامل سواغ .

وفي سمة أخرى أيضا ، يقدم هذا الاختراع طرق لعلاج الأمراض فيها يمكن ان تعادل الحالة المرضية علاجيا بواسطة بروتينزات مثبطة وبصفة خاصة سيستين ، وبروتينزات سيرين وبصفه خاصه أكثر بروتينزات سيستين ، حتى بصفه أكثر خصوصا بروتينزات سيستين العائله الكبيرة بايين ومازال بصفه أكثر خصوصا بروتينزات سيستين لعائلة الكاثبسين وبصفه أكثر كاثبسين K .

٢٠ في جانب خاص فإن مركبات هذا الأختراع مفيدة بصفه خاصة لأمراض متميزة بفقد العظام مثل تنخر العظام ، أمراض اللثة مثل التهاب اللثة والالتهاب حول الأسنان أو متميزة بانحلال شديد في الغضروف أو مادة العظام مثل الروماتيزوم المفصلي والروماتويد المفصلي .

وتشمل التجسيمات المفضلة لهذا الاختراع مركبات ذات الصيغة ١ ،
 X, X_1, X_2 و X_3 على حدة تمثل يد أو هالوجين ؛
 X_4 تمثل ك يد_٣ أو Cbz ؛ و
 $m = ١$ أو ٢ .

٥ ومع ذلك فإن التجسيمات المفضلة لهذا الاختراع تشمل مركبات ذات الصيغة (١)
التي فيها :

X, X_1, X_2 و X_3 على حدة تمثل يد أو كل ؛
 X_4 تمثل ك يد_٣ ؛ و
 $m = ١$ أو ٢ .

١٠ وتشمل التجسيمات الأفضل لهذا الاختراع أيضا مركبات ذات الصيغة ١ التي فيها :
 X و X_1 تمثلان كل ؛
 X_2 و X_3 تمثلان يد ،
 X_4 تمثل ك يد_٣ ؛ و
 $m = ١$.

١٥ وتمثل المركبات التالية تجسيمات مفضلة بصفة خاصة لهذا الاختراع :
ن - بنزيل - ن^٦ - { ٤ - } - { ٣ - ٤ - (ن - مثيل - ن - فنيل) أمينو بيوتوكسي
[فنيل { ثيازول - ٢ - يل } جوانيديين ؛
ن - بنزيل - ن^٦ - { ٤ - } - { ٣ - ٤ - (ن - ٣ ، ٤ ، ٥ ثنائي كلورو فيل -
مثيل) أمينو بروبووكسي [فنيل { ثيازول - ٢ - يل } جوانيديين ؛
٢٠ ن - بنزيل - ن^٦ - { ٤ - } - { ٣ - ٤ - (ن - ٤ - برومو فنيل) - ن مثيل أمينو
بيوتوكسي (فنيل [ثيازول - ٢ - يل } جوانيديين ؛
ن - بنزيل - ن^٦ - { ٤ - } - { ٣ - ٤ - (ن - ٤ - بيرازينو بيوتوكسي) فنيل [ثيازول -
٢ - يل } جوانيديين ؛
ن - بنزيل - ن^٦ - { ٤ - } - { ٣ - ٤ - (ن - ٤ ، ٣ - ثنائي كلورو فيل)
٢٥ ن - مثيل) أمينو بروبووكسي [فنيل { ثيازول - ٢ - يل } يوريا ؛ و

ن - بنزِيل - ن - { ٤ - ٣] - (٤ - ن - كربو بنزِيلوكسى - ن - (٣ ، ٤
- ثنائى كلورو فئيل) أمينو بروبو كسى [فئيل { ثيازول - ٢ - يل { جوانيديين .

تعاريف

وهذا الاختراع يشمل كل الهيدرات ، المذيبات والمركبات السابقة للأدوية فى هذا
الاختراع وما قبل الأدوية أى مركبات مربوطة تساهميا تطلق الدواء الاصلى النشط طبقا للصيغة
(١) داخليا . وإذا وجد مركز منحرف الاستقطاب أو صورة أخرى لمركز أيزوميرى فى
المركب . موضوع هذا الاختراع ، فإن المقصود لكل صور هذا الايزومير أو الايزوميرات شاملة
الإنانتيومرات والدياستير يومرات أن تغطى هنا . ويمكن أن تستعمل مركبات إبداعيه محتوية على
مركز سيرال فى شكل خليط راسمى ، خليط إينانشيوميرى مدعم أو يمكن فصل خليط راسمى
باستعمال وسائل معروفة جيدا ويمكن أن يستعمل إيناتشيون فردى بمفرده ، وفى الحالات التى
تكون فيها المركبات بها روابط كربون مزدوجة غير مشبعة فإن كل من إيزوميرات (Z) مجاور ،
و (E) يعيد هى داخل إطار هذا الاختراع ، وفى الحالات التى فيها يمكن أن توجد المركبات فى
صور توتوميرية مثل توتوميرات كيتو إثيول ، وكل صورة توتوبيريه متضمنة داخل هذا الاختراع
سواء موجودة فى توازن أو بصفة سائدة فى صورة واحدة .

ومعنى أى بديل فى أى وضع فى الصيغة (١) أو فى صيغة فرعية لا يتوقف معناه أو أى
معنى آخر للبديل فى أى وضع آخر إذا لم يذكر عكس ذلك .

وقد استعملت الاختصارات والرموز الشائعة الاستعمال فى البيئيد وفنون الكيمياء
لتصف مركبات هذا الاختراع . وبصفه عامه تتبع اختصارات الحمض الأمين

IUPAC-IUB JOINT COMMISSION

على التسميه الكيمياءيه الحيويه كما وصف فى جورنال الكيمياء الحيويه الأوربي ،
١٥٨ ، ٩ (١٩٨٤) . ويشير مصطلح حمض أمينى كما هو مستعمل هنا إلى أيزوميرات D أو L
الخاصه بكل من الانين ، ارجينين ، أسباراجين ، حمض أسبارتيك ، سيسيتين ، جلوتامين ،

حمض جلوتاميك ، جليسين ، هستيدين ، أيزووليوسيدين • ليوسين ، ليسين ، ميثيونين ، فينيل
الأنين ، برولين ، سيرين ، ثريونين ، تربتوفان ، تيروسين وفالين •

والمقصود بالكيل به ٦-١ ذرات كربون المستعمل هنا أن يشمل ميثيل ، إيثيل ، بروبييل
عادي، أيزوبروبييل ، بيويل عادي ، أيزوبيوتيل وبيوتيل ثلاثي ، بنتيل ، بنتيل عادي ، أيزوبنتيل
نيوبنتيل وهكسيل وأيزوميراتها البسيطة الأليفاتيه مستبدلة أو غير مستبدلة • ٥

وقد تكون أى مجموعة الكيل ك٦-١ مستبدلة اختياريا بواحد أو اثنين من الهالوجينات R`S
OR` ، ن (R)₂ ، ك (أ) ن (R)₂ ، كارباميل أو الكيل ك٤-١ ، حيث R` تمثل الكيل ك٦-١
وتعنى الكيل كصفر عدم وجود مجموعة الكيل فى الجزء الموجود • ولهذا فإن الكيل كصفر - Ar
تعنى Ar •

وبالنسبة إلى المصطلح " الكيل حلقى ك٧-٣ المستخدم من خلال هذا السياق فإنها تعنى
البوبان الحلقى المستبدل ، البيوتان الحلقى ، البنتان الحلقى ، الهكسان الحلقى وكذلك الهيتان
الحلقى • وقد يستخدم المصطلح مستبدل أو مستبدلات مع " الكيل ك٦-١ " كما سبق • ١٠

وتعنى " هالوجين " فل ، كل ، بر أو ى • ويعنى المصطلح Ar أو أريل نافثيل ، أو فييل
وقد يكون مستبدل بصورة مستقلة اختياريا بواحد أو أكثر من فن كصفر-٦ الكيل ، كصفر-٦ Het
الكيل ك٦-١ ، الكوكسى ك٦-١ ، الكوكسى كصفر-٦ - فن ، الكوكسى كصفر-٦ Het ، أيد ،
١٥ (ك يد٢) ن٦-١ R₅R₄ ، أ (ك يد٢) ن٦-١ R₅R₄ ، ك أ٦ R` ، أو هالوجين بينما R₄ و R₅ ،
مستقلان وتمثل يد ، الكيل ك٦-١ ، الكيانيل ك٦-٢ ، الكيل كصفر-٦ Ar- ، أو الكيل كصفر-٦
Het • وقد يتحد إثنان من الكيل ك٦-١ كى يتكون منهما حلقة ٧-٥ أ'ضاء ، مشبعة أو غير
مشبعة ، مندجة مع حلقة Ar • وقد تكون فن مستبدلة اختياريا بواحد أو أكثر من الكيل ك٦-١
٢٠ الكوكسى ك٦-١ ، أيد ، (ك يد٢) ن٦-١ R₅R₄ ، أ (ك يد٢) ن٦-١ R` ، أو هالوجين •

والمقصود من المصطلح Het أو " غير متجانس " وكذلك R₂,R₁ عندما يتحدان معا على
شكل ن R₁R₂ فإنها تكون معا ذرة نيتروجين مركب ٧-٥ أعضاء حلقى يحتوى على ذرة كربون

أو ذرة كربون مع أكثر من ذرة غير متجانسة يتم اختيارها من أ ، ن ، أو كب ، وتمثل حلقة غير متجانسة ٧-٥ أعضاء ثابتة ، والتي قد تكون مشبعة أو غير مشبعة وتتكون من ذرات كربون وعلى عدد من واحد إلى ثلاثة ذرات غير متجانسة يتم اختيارها من مجموعة تتكون من ن ، أ ، كب ، حيث يتم أكسدة ذرات النيتروجين أو الكبريت وقد تكون ذرة النيتروجين رباعية . وقد تلامس الحلقة الغير متجانسة عند أى ذرة غير متجانسة أو عند ذرة كربون مما ينتج عنه تخليق مركب ثابت بنائيا ، وقد يتم الاستبدال اختياريا بجزء أو اثنين يتم اختيارها من مجموعة تتكون من فن - ك٦-٦ الكيل ، الكيل ك٦-٦ Het ، ك٦-٦ الكيل ، ك٦-٦ الكوكسى ، فن ك٦-٦ الكوكسى ، الكوكسى ك٦-٦ Het ، أ يد ، (ك يد٦) ن٦-٦ R₄R₅ ، أ (ك يد٦) ن٦-٦ R₅R₄ ، ك٦-٦ R^٥ ؛ ويتحد إثنان من مجموعات الكيل ك٦-٦ كى يتكون منهما حلقة ٧-٥ أعضاء ، مشبعة أو غير مشبعة ، تندمج مع حلقة Het . وتكون فن مستبدلة اختياريا بواحد أو أكثر من الكيل ك٦-٦ ، الكوكسى ك٦-٦ ، أ يد ، (ك يد٦) ن٦-٦ R₅R₄ ، أ (ك يد٦) ن٦-٦ R₅R₄ ، ك٦-٦ R^٥ أو هالوجين . مثال ذلك المركبات الحلقية الغير متجانسة مثال البيريدينيل ، البيرازينيل ، ٢ - أو كسو بيرازينيل ، ٢ - أو كسو بيريدينيل ، ٢ - أو كسو بيرو لودينيل ، ٢ - أو كسو أزيينيل ، أزيينيل ، بيريديل ، بيرازينيل ، أو كسازوليدينيل ، أو كسازولينيل ، أو كسازوليل ، أيزوكسازوليل ، مورفولينيل ، ثيازوليدينيل ، ثيازولينيل ، ثيازوليل ، كينوكليدينيل ، إندوليل ، كينولينيل ، أيزوكينولينيل ، بنزيميدازوليل ، بنزوبيرانيل ، بنزوكسازوليل ، فيوريل ، بيرانيل ، رباعى هيدروفوريل ، رباعى هيدرو بيرانيل ، ثينيل ، بنزوكسازوليل ، ثيامورفولينيل سلفوكسيد ، ثيامورفولينيل سلفون ، وكذلك أو كسادايازوليل ن

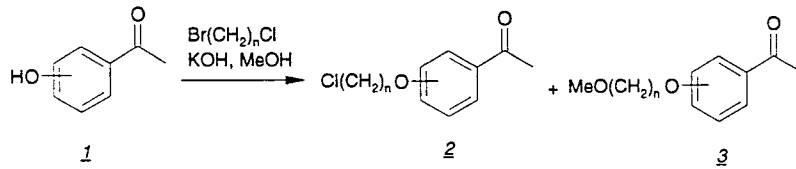
وهناك شقوق مجموعات معينة لها مختصرات سيلي ذكرها مثال ذلك بيو - ث التي تشير إلى شق بيوتيل ثالثي ، Boc تشير إلى شق ث - بيوتيلوكسى كربونيل ، Fmoc الذى يشير إلى شق فلورينيل ميثوكسى كربونيل ، فن التي تمثل شق فنيل ، Cbz التي تمثل شق بنزولوكسى كربونيل .

وهناك مواد معينة يشار إليها باختصارات مثال ذلك DMAP التي تمثل ثنائى ميثيل أمينو بيريدين ، DMF الذى يمثل ثانى ميثيل فورماميد ، TFA الذى يمثل حمض خليك ثلاثى الفلورو ، THF الذى يمثل رابع هيدروفوران .

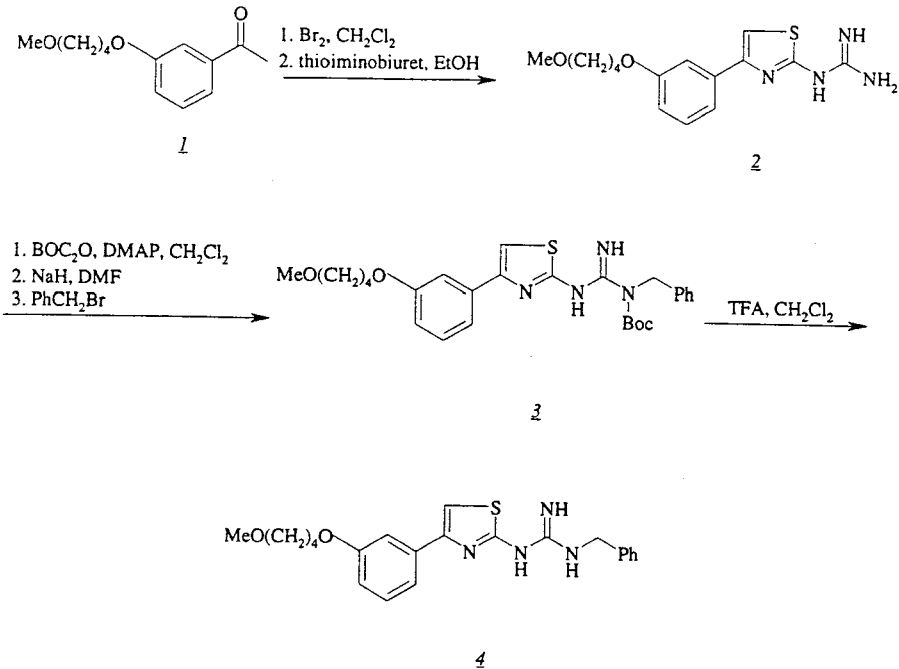
طرق التحضير

من الممكن أن يتم ألكلة هيدروكسي أسيتو فينونات التابعة للمخطط التركيبي ١ - عن طرق معالجة ثنائي هالو ألكان ، مثال ذلك ١ - برومو - ٣ - كلورو بروبان مع قاعدة ملائمة مثال ذلك هيدروكسيد البوتاسيوم ، وذلك في مذيب ملائم ، مثال ذلك ميثانول مع الارتجاع ، وذلك عند اختيار الميثانول كمذيب ، مع كمية قليلة من ميثوكسي الكوكسي - أسيتوفينون الخاص بالمخطط التركيبي ٢ - ومن الممكن أن يتم أيضا عزله على شكل ناتج ثانوي .

مخطط تركيبي ١



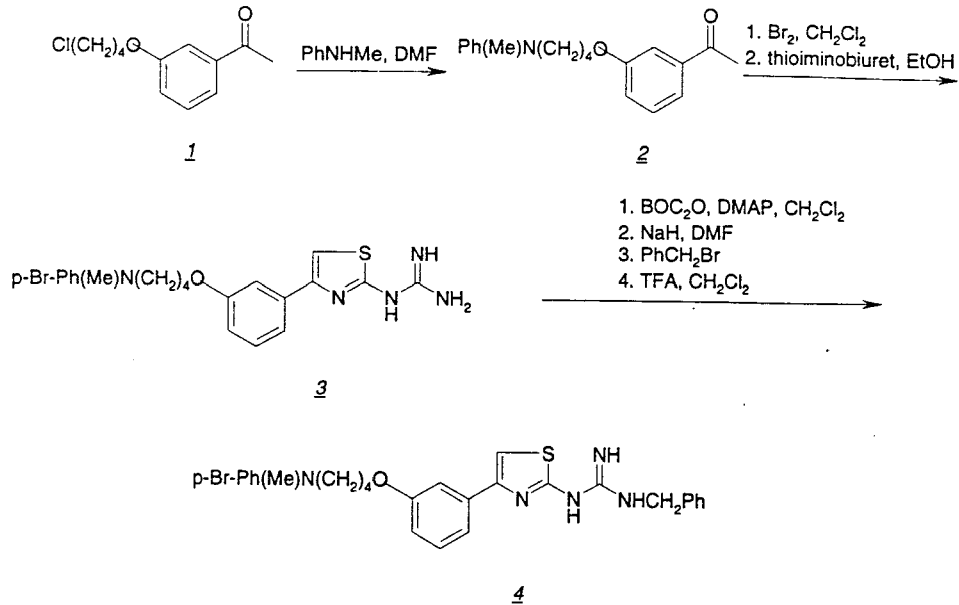
مخطط تركيبي ٢



يتحول ٣ - (٤ - ميثوكسي بيوتوكسي) أسيتو فينون ١ - مخطط تركيبي ٢ إلى ثيازول جوانيدين ٢ - مخطط تركيبي ٢ بواسطة معالجة الأول بواسطة عامل برومي ، مثال ذلك

البروم ، في مذيب مهلجن ، مثال ذلك ثنائي كلورو ميثان ، ويلى ذلك التفاعل مع ٢ - أمينو -
٤ - ثيوبيوريت في مذيب كحولى ارتجاعى ، مثال ذلك الإيثانول . ويتم تنشيط مجموعة
الجوانيدين تجاه عملية الألكلة بتحضير مشتق ملائم ، مثال ذلك ، ث - بيوتوكسى كربونيل
جوانيدين ، والذي يتكون بمعالجة المركب ٢ - مخطط تركيبى ٢ بواسطة عامل كرباميلى ملائم
مثال ذلك ثانى - ث - بيوتيل ثنائى الكربونات ، تحت ظروف ملائمة ، مثال ذلك ثانى كلورو
ميثان المذيب مع المادة التساهمية ثنائى ميثيل أمينو بيريدين . ويتم ألكلة الجوانيدين المنشط عن
طريق نزع البروتون بواسطة قاعدة ملائمة ، وبخاصة هيدريد الصوديوم ، في مذيب ملائم ، مثال
ذلك ثانى ميثيل فورماميد ، ويلى ذلك إضافة عامل ألكلة مناسب ، وفي هذا المثال ، بروميد
البنزىل ، فينتج مركب ٣ - مخطط تركيبى ٢ . ويتم نزع تحجب الجوانيدين ، مع ، على
سبيل المثال ، حمض خليك ثلاثى فلورو فى ثانى كلورو ميثان ، فينتج المركب النهائى ٤ - مخطط
١٠
تركيبى ٢ .

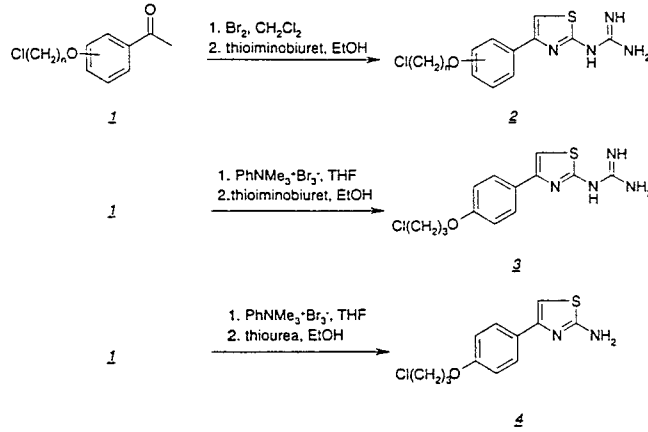
مخطط تركيبى ٣



وبالتالى فإنه من الممكن أن يتم استخدام المركب ٣ - (٤ - كلورو بيوتوكسى) أسيتو
فينون ١ - مخطط تركيبى ٣ فى ألكلة الأنيلين ، فى هذا المثال ن - ميثيل أنيلين ، فى مذيب ملائم
مثال ثانى ميثيل فورماميد أو نيترو ميثان عند حرارة عالية . ويتحول مركب أسيتو فينون ٢ -

مخطط تركيبى ٣ إلى ثيازول جوانيديين ٣ - مخطط تركيبى ٣ بالمعالجة أولا بواسطة عامل بروميين ملائم ، مثال ذلك البروم في مذيب مهلجن ، مثال ذلك ثاني كلورو ميثان ، ويلى ذلك التفاعل مع ٢ - إيمينو - ٤ - ثيو بيوريت في مذيب كحولى إرتجاعى ، مثال ذلك الإيثانول . وتؤدى عملية البرمنة إلى حدوث ألفا - بروميه لحلقة الأنيلين فضلا عن تكوين ألفا - برومو كيتون وسطى . وبذلك يتم تنشيط مجموعة الجوانيديين بأزاء الألكلة بتكوين مشتق ملائم ، مثال ذلك ٥
ث - بيوتوكسى كربونيل جوانيديين ، والذي يتكون بمعالجة المركب ٣ - مخطط تركيبى ٣ مع مادة كربو أميلية ملائم ، مثال ذلك ثنائى - ث - بيوتيل ثنائى الكربونات ، تحت ظروف ملائمة ، مثال ذلك ثاني كلورو ميثان و المذيب مع المادة التساهمية ثنائى ميثيل أمينو بيريديين .
وتتم ألكلة الجوانيديين المنشط عن طريق نزع البروتون باستخدام قاعدة ملائمة ، وبخاصة هيدريد الصوديوم في مذيب ملائم مثال ذلك ثنائى ميثيل فورماميد ، ويلى ذلك بإضافة عامل الألكلة المطلوب ، فى المثال ، بروميد البتريل . وتتم نزع حماية الجوانيديين ، مع ، على سبيل المثال ، حمض خليك ثلاثى فلورو فى ثاني الكلورو ميثان ، فينتج المركب النهائى ٤ - مخطط تركيبى ٣ .

مخطط تركيبى ٤

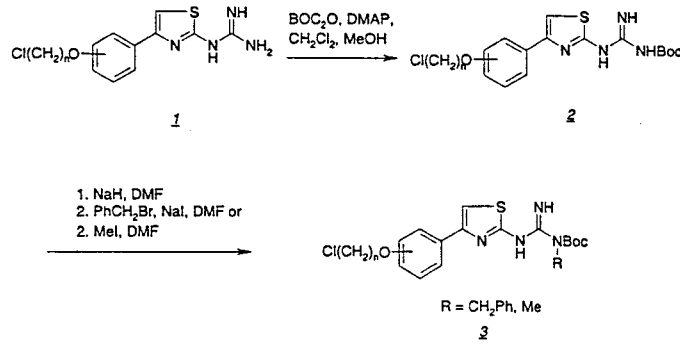


لقد تم التوصل إلى العديد من ظروف التفاعل المختلفة التى تؤثر فى تكوين الثيازول . مثال

ذلك ، كما سبق ذكره ، معالجة كلورو الكوكسى - أسيتو فينون ١ - مخطط تركيبى ٤ بالبروم في مذيب مهلجن ملائم ، مثال ذلك ثاني كلورو ميثان ، ويلى ذلك المعالجة باستخدام ٢ - إيمينو - ٤ - ثيو بيوريت في مذيب كحولى إرتجاعى ، مثال ذلك الإيثانول ، وبذلك ينتج المركب ٤ - (كلورو الكوكسى فنيل) - ٢ - جوانيديين ثيازول ٢ - مخطط تركيبى ٤ باستخدام نفس ظروف التفاعل ، عدا ابدال ظروف البرمنة باستعمال عامل مبرمن مختلف ، مثال ذلك فنيل ثلاثى ميثيل أمونيوم ثلاثى البروميد ، فى مذيب ملائم ، مثال ذلك رباعى هيدروفوران

وبذلك ينتج ٤ - [٤ - (٣ - كلورو بروبو كسى) فليل] - ٢ - جوانيديل ثيازول ٣ -
مخطط تركيبى ٤ . باستخدام نفس ظروف التفاعل ، عدا ابدال ثيو يوريا عوضا عن ٢ - إمينو
 - ٤ - ثيو بيوريت ، مما يسمح بتحضير مركبات أمينو ثيازول ، مثال ذلك ٢ - أمينو - ٤ -
 [٤ - (٣ - كلورو بروبو كسى) فليل] ثيازول ٤ - مخطط تركيبى ٤ .

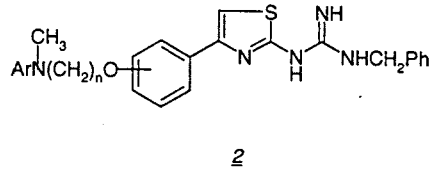
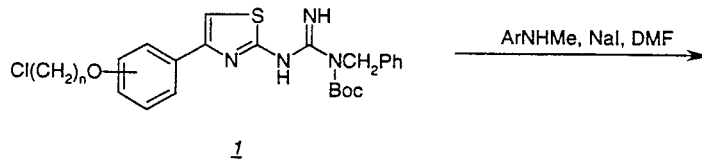
مخطط تركيبى ٥



يتم تنشيط الجوانيديين أحادى الإستبدال ١ - مخطط تركيبى ٥ باتجاه الألكلة عن طريق
 تكوين مشتق ملائم ، مثال ذلك الكربامات بخاصة ث - بيوتوكسى كربونيل جوانيديين ٢ -
مخطط تركيبى ٥ ، والذي يتكون بالتفاعل مع عامل كرباميلى ، مثال ذلك ثنائى - ث - بيوتيل
 ثنائى كربونات ، وذلك تحت ظروف تفاعل ملائمة ، مثال ذلك استخدام ثنائى ميثيل أمينو
 بيريدين وذلك كمادة تساهمية مع ثنائى كلورو ميثان ميثانول كمذيب . ويتم نزع البروتون ث
 - بيوتوكسى كربونيل جوانيديين ٢ - مخطط تركيبى ٥ باستخدام قاعدة ملائمة ، مثال ذلك
 هيدريد الصوديوم ، وذلك فى مذيب ملائم ، مثال ذلك ثنائى ميثيل فورماميد ، ويلي ذلك المعالجة
 بمادة الألكلة ، مثال ذلك بواسطة يوديد الميثيل أو بروميد البنزيل ثم يضاف يوديد الصوديوم ،
 وبذلك ينتج مركب ث - بيوتوكسى كربونيل - جوانيديين ثنائى الاستبدال محمى ٣ - مخطط
تركيبى ٥ المطلوب .

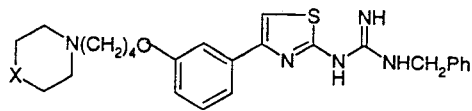
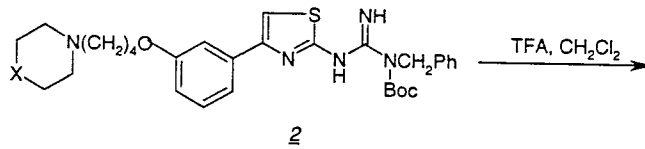
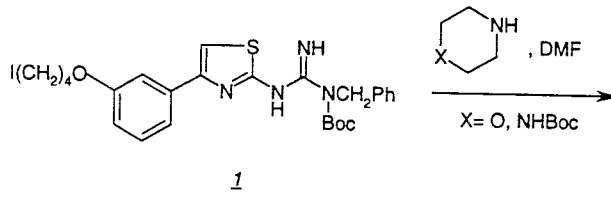
ومن الممكن أن يتم استخدام كلورو الكوكسى أروماتى ١ - مخطط تركيبى ٦ فى ألكلة
 أنيلين ، مثال ذلك ن - ميثيل أنيلين فى مذيب ملائم ، وبخاصة ثنائى ميثيل فورماميد ، أستيو نتريل
 أو نيتروميثان ، عند حرارة عالية ، مع أو بدون إضافة يوديد الصوديوم . وتتسبب ظروف
 التفاعل هذه فى إزالة مجموعة ث - بيوتوكسى كربونيل وبذلك يمكن الحصول على النواتج
 النهائية من ٢ - مخطط تركيبى ٦ . وبالتالى ، واحد منها .

مخطط تركيبى ٦



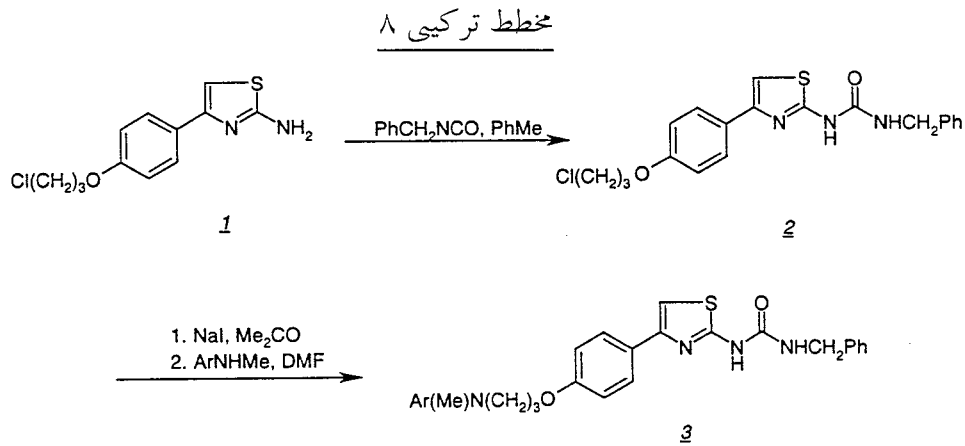
يتم إجراء تفاعلات التبادل الهالوجيني، مثال ذلك المعالجة باستخدام يوديد الصوديوم في أسيتون بالإرتجاع، من خلال التفاعلات الأيلينية .

مخطط تركيبى ٧



3, X=O
4, X=NH

يتفاعل يودو بيوتوكسي أروماتي ١ - مخطط تركيبي ٧ مع أمين ثانوي ، خلال هذه الأمثلة مع مورفولين أو ن - ث - بيوتوكسي كربونيل بيرازين ، في وجود مذيب ملائم ، مثال ذلك ثنائي ميثيل فورماميد في درجة حرارة عالية للحصول على مركب أميني ٢ - مخطط تركيبي ٧ . ويتم نزع حماية مجموعات ث - بيوتوكسي كربونيل تحت ظروف ملائمة ، وبخاصة ثلاثي فلورو حمض الخليك في ثاني كلورو ميثان ، وبذلك تنتج المركبات النهائية ٣ - مخطط تركيبي ٧ وكذلك ٤ - مخطط تركيبي ٧ .

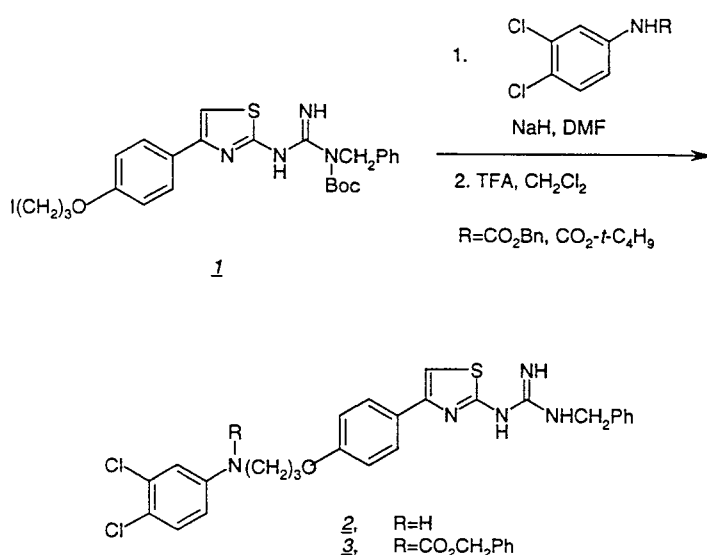


١٠ يمكن معالجة مركب أمينو ثيازول ١ - مخطط تركيبي ٨ بواسطة أيزوسيانات ، مثال ذلك بنزويل أيزوسيانات في مذيب ملائم ، مثال ذلك طولوين بالارتجاع ، وبذلك يمكن الحصول على مستبدل ثيازول يوريا ٢ - مخطط تركيبي ٨ . ويتم التبادل الهالوجيني تحت ظروف تفاعل ملائمة ، وبخاصة عند المعالجة بيوديد الصوديوم في أسيتون بالارتجاع ، ويلى ذلك التفاعل مع ن - ميثيل أنيلين في مذيب ملائم ، مثال ذلك ثاني ميثيل فورماميد أو نيترو ميثان ، عند حرارة مرتفعة ، وبذلك ينتج المركب المطلوب ٣ - مخطط تركيبي ٨ .

١٥ تتم معالجة مركب يودو بروبو كسي أروماتي ١ - مخطط تركيبي ٩ بواسطة أنيون كربامات ، وبخاصة كرباماتات بنزويل أو ث - بيوتيل ، من مركب ٣ ، ٤ - ثاني كلورو أنيلين لتحضير مركب وسطي أنيليبي . وقد يتكون الأنيون عن طريق معالجة الأنيلين الحمى بواسطة قاعدة ملائمة ، مثال ذلك ليثيوم بيوتيل أو هيدريد فلز ، وبخاصة هيدريد الصوديوم ، في

مذيب ملائم ، مثال ذلك رابع هيدروفيوران أو ثاني ميثيل فورماميد ، وبخاصة ثاني ميثيل فورماميد . وتم إزالة مجموعات ث - بيوتوكسي كربونيل بواسطة معالجة المركب الوسيطى بمواد ملائمة ، مثال ذلك ثلاثي فلورو حمض الخليك في مذيب ملائم ، مثال ذلك ثاني كلورو ميثان وبذلك ينتج أنيلين ثنائي الاستبدال ٢ - مخطط تركيبية ٩ وكذلك بنزيل كربامات ٥ مستبدل مماثل لمركب ٣ - مخطط تركيبى ٩ .

مخطط تركيبى ٩



والمواد الأولية المستعملة هنا هي أحماض أمينو متوافرة تجاريا تحضر بطرق نموذجية معروفة جيدا في الفن لهؤلاء المهرة في الفن ويمكن أن توجد في كتب المراجع النموذجية مثل ١٠ مختصر طرق التخليق العضوى ، الجزء ١ - ٦ (المنشور بواسطة WILEY INTERSCIENCE

وطرق الإندماج لتكوين روابط أميد هنا معروفة جيدا في الفن وطرق تخليق البيبتيد هي بصفة عامة للعالم BODANSKY وزملاؤه ممارسة التخليق البيبتيدى .
Springer - Verlas , Berlin 1984 , E . Gross and J . Meienhofer,

١٥ البيبتيدات الجزء ١ ، ١ - ٢٨٤ (١٩٧٩) J. M. STEWART AND J. D. YOUNG
تخليق البيبتيدات في الطبقة الصلبة ، الطبعة ٢ ، PIERCE CHEMICAL Co. , ROCKFORD ,
1984 , III ، هي بصفة عامة موضحة للوسيلة ومدرجة كمرجع .

والطرق التخليقية لتحضير مركبات هذا الاختراع تستعمل غالبا مجموعات حامية لتغطية وظيفة متفاعلة أو تقلل تفاعلات جانبيه ، وقد تم وصف هذه المجموعات الحامية بصفه عامه في JOHN WILEY & SONS , GREEN, T. W. (1981) NEW YORK

٥ وبصفة عامة يشير مصطلح مجموعات حامية للأمينو إلى مجموعات Boc، أسيتيل ، بتزويل ، Fmoc و Cbz ومشتقاتها كما هو معروف في الفن . وطرق الحماية وانتزاع الحماية واستبدال المجموعة الحامية للأمينو مع صورة أخرى معروفة جيدا .

١٠ وتحضر أملاح مركبات الصيغة (١) بإضافة حمض بطريقة نموذجية في مذيب مناسب من المركب الأصلي ومزيد من الحمض مثل هيدروكلوريك ، هيدروبروميك ، هيدروفلوريك ، كبريتيك ، فوسفوريك ، أسيتك ، ثالث فلورو أسيتك ، ماليك ، سكسينيك أو ميثان سلفونيك وتكون بعض المركبات أملاح داخلية أو أيونات يمكن أن تكون مقبولة . وتحضر الأملاح الكاتيونية بمعالجة المركب الأصلي بواسطة مزيد من التفاعل القلوي أ ، بواسطة أميني عضوي مناسب . وكاتيونات مثل ليثيوم ، صوديوم ، بوتاسيوم ، كالسيوم ، ماغنسيوم ، أمونيوم ، هي أمثلة خاصة لكاتيونات موجودة في أملاح مقبولة صيدليا هاليدات ، كبريتات ، فوسفات ، الكانوات (مثل أسيتات وثالث فلورو أسيتات) ، بتزوات وسلفونات (مثل ميسيلات) هي أمثلة لأنيونات موجودة في أملاح مقبولة صيدليا .

٢٠ ويقدم هذا الاختراع أيضا تركيب صيدلي يتضمن مركب طبقا للصيغة ١ وحامل مقبول صيدليا ، مخفف أو مكسب طعم . بناء على ذلك يمكن أن تستعمل مركبات الصيغة (١) في تصنيع دواء . ويمكن صياغة التركيبات الصيدلية لمركبات الصيغة (١) المحضرة كما وصف من قبل في شكل سوائل أو مساحيق مشطوفة للإعطاء بالحقن ويمكن إعادة تكوين المساحيق بإضافة مخفف مناسب أو حامل آخر مقبول صيدليا قبل الأستعمال والصيغة السائلة يمكن أن تكون محلول مائي متوازن متعادل وأمثلة المخففات المناسبة هي محلول ملح عادي متعادل ديكستروز ٥% في ماء أو محلول صوديوم أو أمونيوم أسيتات متعادل . وهذه الصيغة مناسبة بصفة خاصة للإعطاء بالحقن ولكن يمكن أن تستعمل أيضا للإعطاء الفموي أو تعبا في

بخاخة وقد يكون من المستحب إضافة مكسبات طعم مثل بولى فينيل - بيروليدون ، جيلاتين ، هيدروكسى سيليلوز ، أكاسيا بولى إثيلين جليكول ، مانيتول ، كلوريد صوديوم أو سترات صوديوم

- وبديلا عن ذلك يمكن تعبئة هذه المركبات فى كبسولات ، أقراص أو تحضري فى
- ٥ مستحلب أو شراب للإعطاء الفمى ويمكن أن تضاف حوامل صلبة أو سائلة مقبولة صيدليا لتقوية أو تثبيت التركيب . أو تسهيل تحضير التركيب . وتشمل الحوامل الصلبة نشا ، لاكتوز ثانى هيدرات كبريتات الكالسيوم ، تيرا ألبا ، أستيارات ماغنسيوم أو حمض إستياريك ، تلك ، بكتين ، أكاسيا ، أجار أو جيلاتين . وتشمل الحوامل السائلة شراب ، زيت جوز الهند ، زيت الزيتون ، محلول الملح والماء . ويمكن أن يشمل الحامل أيضا مادة ممتدة المفعول مثل جليسيريل مونوفوسفات أو جليسيريل ثانى إستيارات بمفرده أو مع شمع . وتتراوح كمية الحامل الصلب ولكن يفضل أن تكون بين حوالى ٢٠ مجم إلى حوالى ١ جم لكل وحدة جرعة . ويتم عمل المستحضرات الصيدلية بإتباع وسائل تقليدية للصيدلة متضمنة الطحن ، الخلط والتحييب والكبس ، عندما يلزم فى صورة أقراص أو طحن ، خلط ، والتعبئة فى صور كبسولات جيلاتينية وعندما يستعمل حامل سائل سوف يكون المستحضر فى صورة شراب ، إكسير ، مستحلب ، أو معلق مائى أو غير مائى ويمكن أن تعطى الصيغة السائلة مباشرة بالفم أو تعبأ فى كبسولات جيلاتين لينة .
- ١٠
- ١٥

وللإعطاء بالشرح يمكن أيضا أن تعطى مركبات هذا الاختراع فى مجموعة متحدة مع إضافات مثل زبدة الكاكاو ، جليسرين ، جيلاتين ، أو جليكولات بولى إثيلين وتعبأ فى أقمع شرحية (اللبوس) .

استخدامات هذا الاختراع

وتعتبر الثيازول جوانيديناات موضوع هذا الاختراع مثبطات غير تنافسية والتي تعتبر مثبطات ضعيفة نسبيا عند تركيزات منخفضة للمادة الخاضعة لفعل الخميرة ، وبالأخص فقد تبين لنا أن هذه المركبات تلعب دورا مزدوجا في التثبيط :

٥ (١) تحدث تثبيطا للمادة الخاضعة لفعل الخميرة في وجود مادة خاضعة لفعل الخميرة (أى البروتين الذى يقوم الانزيم بتحليله أو بخلاف ذلك يتعامل معه) حيث عند مستويات K أعلى من المادة الخاضعة لفعل الخميرة ، تقوم المركبات الحالية ببحث أو دفع المادة الخاضعة لفعل الخميرة على أن تصير مثبطة للأنزيم . وبذلك يبدو أن الثيازول جوانيديناات الحالية ترتبط على وجه التحديد بشكل أنزيم والذى يكون قد سبق ارتباطه بمادة خاضعة لفعل الخميرة ؛ (٢) توضح دراسات التثبيط المزدوجة مع الثيازول جوانيديناات الحالية ومثبطات البروتين المثالية الموجهة إلى المواضع النشطة ، والمثبطات المؤسسة على التركيب الآلى (بالأخص تركيب كاثيسين K ، كما هو موضح فى الطلب الدولى رقم ٩٧/١٦٤٣٣ ، والذى له تاريخ إشهار دولى فى ٩ مايو ١٩٩٧) أن المركبات الحالية والمثبطات ذات الأساس الآلى كلاهما يمكن أن يرتبط ويساعد على ذو ارتباط كل منهما بالآخر فى نفس الوقت .

١٥ ومركبات الصيغة (١) مفيدة كمثبطات بروتين وبصفة خاصة تعتبر مركبات الصيغة ١ مفيدة كمثبطات للسيستين وبروتيازات سيرين وبصفة خاصة أكثر مثبطات بروتيازات السيستين أو حتى خاصة مثبطات بروتيازات عائلة البابين الكبرى ، ولكن ما زال بصفة خاصة أكثر مثبطات لبروتيازات السيستين من عائلة الكاثيسين وبصفة خاصة أكثر مثبطات كاثيسين K ويقدم هذا الاختراع أيضا تركيبات مفيدة وصيغ للمركبات المذكورة بما فى ذلك تركيبات صيدلية وصيغ المركبات المذكورة .

ومركبات الاختراع مفيدة لعلاج الأمراض التى فيها بروتيازات سيستين متضمنة شلملة الاصابة بواسطة ثيوموسيسستين كارنىي ، ترياباناسوماكروزي ، ترياباناسومابروزي ، ترياباناسومابروسى ، بروسى ، وكرثيديافاسيكيولاتا بالإضافة إلى البلهارسيا ، الملاريلد ، الأورام الثانوية ، ضمور الجلد ، ضمور العضلات ، تليف العضلات وبصفة خاصة الأمراض التى تتضمن

كاثيسين K وبصفة خاصة الأمراض التي فيها فقد شديد للعظام أو الغضروف شاملة تنخر العظام مرض اللثة شاملا التهاب اللثة والالتهاب حول الاسنان ، التهاب المفاصل وبصفة خاصة أكثر الروماتيزم العضلى والمفصلى والروماتويد المفصلى ، مرض باجت زيادة نسبة الكالسيوم في السرطان ومرض العظام الناتج عن اضطراب التمثيل الغذائى .

٥ والخلايا السرطانية الثانوية تفرز (تنسخ) مستويات عالية من الانزيمات المحللة للبروتينات التي تحلل مادة العظام ويمكن أن تعالج بعض الاورام وثانويات الاورام بنجاح بواسطة مركبات هذا الاختراع .

ويقدم هذا الاختراع أيضا طرق لعلاج الأمراض المتسببة عن مستويات مرضية من البروتينات وبصفة خاصة بروتينات سيستين وسيرين بصفة خاصة أكثر بروتينات سيستين وبصفة خاصة أكثر مثبطات بروتينات سيستين في العائلة الكبيرة البايين . وبصفة أكثر بروتينات السيستين من عائلة الكاثيسين . وتتضمن هذه الطرق إعطاء الحيوان وخصوصا الانسان وبصفة خاصة أكثر الانسان الذى في حاجة لمركب هذا الاختراع . مقدار فعال من مركب أو خليط من مركبات هذا الاختراع ، اختياريا سويا مع مقدار فعال من مثبط موجه للموضع النشط وذى تأثير آلى ، والذى يمكن لخواصه المثبطة للأنزيم أن تزيد نظر لوجود المركبات موضوع الاختراع . وقد وردت أمثلة لهذه المثبطات في الطلب الدولى رقم ١٥ ٩٧/١٦٤٣٣ ، ذى الاشهار الدولى بتاريخ ٩ مايو ١٩٩٧ . ويقدم هذا الاختراع بصفة خاصة طرق لعلاج أمراض متسببة بواسطة مستويات مرضية من كاثيسين K ، وتتضمن هذه الطرق إعطاء وبصفة خاصة كائن ثديى وعلى الأخص كائن بشرى في حاجة لهذا العلاج مقدار فعال من مركب أو خليط من مركبات هذا الاختراع ، اختياريا سويا مع مقدار فعال من مثبط ذى تأثير آلى وموجه للموضع للنشط (على سبيل المثال كما هو موضح في الطلب الدولى رقم ٢٠ ٩٧/١٦٤٣٣ ، ذى الاشهار الدولى بتاريخ ٩ مايو ١٩٩٧) ، والذى يمكن لخواصه المثبطة للأنزيم أن تزيد نظر لوجود المركبات موضوع هذا الاختراع . وسوف يفهم الفنيون المهرة في هذا المجال أن تعبير " مقدار فعال " يقصد به ذلك المقدار من مركب أو خليط من مركبات هذا الاختراع الذى يكفى لتحسين أو شفاء الحالات أو المظاهر المرضية الغير مرغوبة طبييا (مثل

هشاشة وضعف العظام في حالات نخر العظام) والتي يسببها المستويات المرضية المذكورة للأنزيم المستهدف مثل كاثبسين K عن طريق تثبيط الأنزيم المستهدف .

وهذا الاختراع يقدم بصفة خاصة طرق لعلاج الامراض المتضمنة لبروتينات السيستين شاملة الإصابات المتسببة عن يثوموسيستيس كارثي ، تريانوسوماكروزي ، تريانوسومابروني بروسي و كريتيدا فاسيكيولاتا بالإضافة إلى البلهارسيا والملاريا ، الأورام الثانوية ، ضمور الجلد ، ضمور العضلات ، تليف العضلات وبصفة خاصة الأمراض المتضمنة لكاثبسين K وبصفة خاصة أكثر أمراض الفقد الشديد للعظام أو الغضروف شاملة تنخر العظام ، مرض اللثة شاملا التهاب اللثة والالتهاب حول الأسنان وبصفة خاصة أكثر الروماتويد المفصلي ، مرض باجت ، زيادة نسبة الكالسيوم في السرطان ومرض العظام الناتج عن سوء التمثيل الغذائي .

يقدم هذا الاختراع أيضا طريقة لعلاج تنخر العظام أو تثبيط فقد العظام الذي يتضمن إعطاء من الداخل لحيوان وبصفة خاصة كائن ثديي وبالأخص كائن بشري في حاجة لهذا العلاج كمية فعالة من مركب أو خليط من مركبات الصيغة ١ ، واختياريا مع مقدار فعال من مثبط كاثبسين k يمكن أن يزيد عن طريق وجود مثبطات الاختراع (على سبيل المثال ، كما هو موضح في الطلب الدولي رقم ٩٧/١٦٤٣٣ ، وله الاشهار الدولي بتاريخ ٩ مايو ١٩٩٧) ، واختياريا في خليط مع مثبطات أخرى لتنخر العظام مثل مكرر فوسفونات (ألدندرونات) ، علاج استبدال الهرمونات ، مضادات الاستروجين أو كالسيتونين بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تستعمل المعالجة بمركب هذا الاختراع اختياريا مع مقدار فعال من مثبط كاثبسين k يمكن أن يزيد عن طريق وجود مركبات الاختراع (على سبيل المثال ، كما هو موضح في الطلب الدولي رقم ٩٧/١٦٤٣٣ ، وله اشهار دولي بتاريخ ٩ مايو ١٩٩٧) ، وعامل بناء مثل بروتين تشكيل العظام ، إيرو فلافون لمنع فقد العظام أو لزيادة كتلة العظام ،

وللعلاج الحاد يفضل إعطاء مركب الصيغة (١) اختياريا في نفس الوقت أو على التعاقب مع مقدار فعال من مثبط بروتينيز يمكن أن يزيد عن طريق وجود مركبات الاختراع (على سبيل المثال ، كما هو موضح في الطلب الدولي رقم ٩٧/١٦٤٣٣ ، وله اشهار دولي بتاريخ ٩ مايو ١٩٩٧) ومن المفيد أيضا الحقن في الوريد لمركب الاختراع في ٥% دكستروز في

ماء أو محلول ملح عادى أو صيغة مماثلة مع مكسبات طعم مناسب بالرغم أن الحقن العضلى فى دفعة واحدة مفيد أيضا . وبصفة تقليدية فإن الجرعة التى تعطى بالحقن سوف تكون حوالى ٠.١ ر إلى حوالى ١.٠ مجم/كجم ويفضل بين ٠.١ و ٢.٠ مجم/كجم بطريقة للمحافظة على تركيز الدواء فى البلازما عند تركيز مؤثر لتثبيط كاثبسين K . وتعطى المركبات ١-٤ مرات يوميا عند مستوى يحقق جرعة يومية كلية من حوالى ٠.٤ ر إلى حوالى ٤.٠ مجم/كجم/اليوم . ويمكن بسهولة تحديد الكمية المضبوطة من المركب الإيداعى المؤثر علاجيا والوسيلة المفضلة لإعطاء هذا المركب بواسطة الشخص الماهر فى الفن بمقارنة مستوى الدم من هذا العامل مع التركيز اللازم لتحقيق التأثير العلاجى .

ويمكن أيضا أن تعطى مركبات هذا الاختراع عن طريق الفم للمريض اختياريا فى نفس الوقت أو على التعاقب مع مقدار فعال من مثبط بروتيناز يمكن أن يزيد عن طريق وجود مركبات الاختراع (على سبيل المثال ، كما هو موضح فى الطلب الدولى رقم ٩٧/١٦٤٣٣ ، وله اشهار دولى بتاريخ ٩ مايو ١٩٩٧) ، بطريقة بحيث يكون تركيز الدواء كافى لتثبيط تآكل العظام أو تحقيق أى هدف علاجى آخر كما هو مبين هنا . وبصفة تقليدية فإن التركيب الصيدلى المحتوى على المركب يعطى جرعة فمية ما بين حوالى ٠.١ ر إلى حوالى ٥.٠ مجم/كجم بطريقة متفقة مع حالة المريض . ويفضل أن الجرعة الفمية تكون حوالى ٠.٥ ر إلى حوالى ٢.٠ مجم/كجم . وليس هناك تأثيرات سمية غير متوقعة عندما تعطى مركبات الاختراع طبقا لهذا الاختراع .

اختبارات بيولوجية

ويمكن اختبار مركبات هذا الاختراع بواحدة من التجارب الحيوية لتحديد تركيز المركب اللازمة لإعطاء تأثير صيدلى .

٢٠ تحديد النشاط التحفيزى لكاثبسين K المحلل للبروتين :

أجريت كل تجارب الكاثبسين K بواسطة إنزيم بشرى يعاد تصنيعه . الظروف القياسية للتجربة المستعملة لتحديد الثوابت المتحركة هى مادة بيتيد فلورية ، وبصفة نموذجية AMC - Arg - phe - cbz وتم تحديدها فى اسيتات صوديوم ١٠٠ مللى مول عند أس هيدروجينى ٥.٥ يحتوى على سيستين ٢٠ مللى مول وإديتا ٥ مللى مول تم تحديده

محاليل كتله المادة عند تركيزات ٢٠ مللى مول فى ثانى ميثيل سكفولسيد إحتوت جميع التدارب على ١٠% DMSO بواسطة تركيز فهاى للمادة = ١٠ أو ٢٠ مللى مول فى ثانى ميثيل سلفوكسيد وقد وجدت التجارب المستقلة أن هذا المستوى من ثانى ميثيل سلفوكسيد ليس له تأثير على نشاط الأنزيم أو ثوابت متحركة وتجربى كل التجارب عند درجة الحرارة المحيطة .
٥ لوحظ إشعاع الناتج (إثارة عند ٣٦٠ نانومل ، إنبعث عند ٤٦٠ نانومول) بواسطة شريحة إستقبال Bio Systems Cytoflinor II Plote reader تم عمل منحنيات تقدم الناتج على فترة ٢٠ - ٣٠ دقيقة عقب تكون الناتج AMC .

دراسات التثبيط :

١٠ تم تقييم مثبطات فرضية باستعمال طريقة منحنى تقدم الناتج . أجريت تجارب فى وجود تركيزات مختلفة من مركب الاختبار بدأت التفاعلات بإضافة أنزيم محاليل متعادلة من المثبط والمادة . تم عمل تحليل للمعلومات طبقا لواحدة من وسيلتين اعتمادا على مظهر تقدم المنحنيات فى وجود المثبطات . وبالنسبة لتلك المركبات التى كانت منحنيات التقدم الخاصة بها خطية تم حساب ثوابت التثبيط طبقا لمعادلة (Brandet الكيمياء الحيوية ١٩٨٩ ، ٢٨ ، ١٤٠)

$$V = V_m A / K_o (1 + I / K_i , a P P) + A ?] \quad (١)$$

١٥ حيث :

V يمثل سرعة التفاعل والحد الأقصى للسرعة V_m .

A يمثل تركيز المادة ، K_o ثابت Michaelis .

I يمثل تركيز المثبط .

٢٠ ولتلك المركبات التى أظهرت منحنيات التقدم الخاصة بهاء إنحناء سفليا مميزا لتثبيط معتمد على الزمن وتم تحليل البيانات من المجموعات المنفردة لتعطى K_o وفقا للمعادلة ٢ ووصفت مناقشة كاملة لهذه المعالجة الحركية فى :

$$[AMC] = V_{sst} + (V_o - U_{ss}) [1 - \exp (- K_o b t)] K_o b$$

حيث [AMC] هى تركيز المنتج المتكون ، وقت t ، و v_o هى سرعة التفاعل الإبتدائية

و v_{ss} هى معدل الحالة الثابتة النهائية . وتم بعد ذلك تحليل قيم K_o كدالة خطية لتركيز المثبط

لتوليد معدل ثانى درجة ثانية (Kobs / المثبط أو [I] / Kobs) يصف زمن التثبيط المعتمد على الزمن . وتم وقد وردت مناقشة كاملة لهذا العلاج الحركى بالتفصيل فى

تجربة تنخر (تآكل العظام) بواسطة خلايا الأستوكالات البشرية

تم انتزاع مقادير زوجية من معلقات خلايا مشتقة من سرطان العظام من التخريسن فى نيتروجين سائل ، سخن بسرعة عند ٣٧م وغسل X^1 فى وسط RPMI - 1640 عن طريق القوة الطاردة المركزية (١٠٠٠ دورة فى الدقيقة ، ٥ دقائق عند ٤م) شطف الوسط واستبدال بواسطة مضاد الجسم المضاد HLA - DR بنسبة ١ : ٣ وخفض لمدة ٣٠ دقيقة فوق الثلج خلط معلق الخلايا باستمرار .

غسلت الخلايا 2X بواسطة وسط RPMI - 1640 بارد بالقوة الطاردة المركزية (١٠٠٠ دورة فى الدقيقة ، ٥ دقائق عند ٤م) وبعد ذلك نقل إلى أنبوبة طرد مركزى ١٥ مل معقمة تم عد الخلايا وحيدة الأنوية فى غرفة عد Neubauer محسنة إنتزعت حبوب مغناطيسية كافية مغلقة بواسطة أجسام مضادة للفأر خاصة بالمعز من زجاجتها ووضعت فى ٥ مل من وسط طازج (لغسل المادة الحافظة أزيد سامه) .

أزيل الوسط عن طريق تثبيت الحبوب فوق مغناطيسى واستبدلت بواسطة وسط طازج خلطت الحبوب مع الخلايا وحقن المعلق لمدة ٣٠ دقيقة فوق الثلج . خلط المعلق باستمرار . تم تثبيت الخلايا المغلفة بالحبوب فوق مغناطيسى وعزلت الخلايا المتبقية (الجزء الفنى خلايا الأوسيتوكلاست) فى أنبوبة طرد ٥٠ مل أضيف وسط طازج إلى الخلايا المغلفة بالحبوب لابعاد أى خلايا أوسيتوكلاست محجوزة . وكررت عملية الغسيل ١٠ مرات أبعدت الخلايا المغلفة بالحبوب .

تم ترقيم خلايا اوسيتوكلاست فى غرفة عد باستعمال سحاحة باستير البلاستيك المعقمة ذات الفتحة الواسعة مع العينة . كورت الخلايا بالطرد المركزى وضبطت كثافة خلايا الأوسيتوكلاست إلى 10×10^4 مل فى وسط EMEM مدعم بواسطة سيرم جنين البقر

١٠% و ١٧ جم/لتر من بيكربونات الصوديوم فصلت مقادير ٣ مل من معلق الخلايا (لكل معالجة) في أنابيب طرد مركزي سعة ١٥ .

كورت هذه الخلايا بالقوة الطاردة المركزية . أضيف إلى كل أنبوبة ٣ مل من المعالجة المناسبة (مخففة إلى ٥٠ ميكرومولار في وسط EMEM) . متضمن أيضا ناقل مناسب للمقارنة ٥ تم تخفيف البديل الإيجابي (MEM 87) وجفف إلى ١٠٠ ميكروجرام رمل (وقرين النوع للمقارنة (Ig Gza مخفف إلى ١٠٠ ميكروجرام/مل) حقنت الأنابيب عند ٣٧م لمدة ٣٠ دقيقة

برزت مقادير ٥٠ مل من الخلايا في شرائح دانتين معقمة في شريحة ٤٨ وماء وخففت عند ٣٧م لمدة ساعتين . تم فحص كل معالجة في رباعيات . غسلت الشرائح في ٦ تغييرات من pBs ساخن (١٠ مل/وعاء) أو بديل وخففت عند ٣٧م لمدة ٤٨ ساعة بعد ذلك غسلت الشرائح في محلول ملح متعادل بالفوسفات وثبتت في جلوتارالدهيد (٢ ومولار صوديوم كلوريدات) ١٠ لمدة ٥ دقائق . بعد ذلك غسلت الشرائح في ماء بارد وخففت في بحر أسيتات بارد/عقيق أحمر سريع لمدة ٥ دقائق عند ٤م شطف الزائد من البخار وجففت الشرائح بالهواء عقب الغسيل في الماء

تم ترقيم خلايا الأوستيوكلاست الإيجابية TRAP وذلك عن طريق ميكروسكوب ضوئي ثم أزيلت من سطح الدانتين عن طريق التصادم بالموجات فوق الصوتية تم تحديد أحجام الحفر باستعمال ميكروسكوب نيكون ليزريتك ١٥

Nikon/Loseotec IL M 21 w Confocal

عام

سجلت أطياف ر م ن عند ٢٥٠ ميغاهيرتز أو ٤٠٠ ميغاهيرتز باستخدام مقياس طيف Bruker AM ٢٥٠ أو Bruker AC ٤٠٠ على التوالي . ويمثل $CDCl_3$ ديتريو كلوروفورم ، $DMSO-d_6$ يمثل هيكساديتريو ثاني ميثيل سلفوكسيد، CD_3OD يمثل رابع ديتريوميثانول (ر ٢٠ د . م) سجلت التحركات الكيميائية بالأجزاء من المليون (d) إلى أسفل من رابع ميثيل سيلان النموذجي الداخلي . واختصارات قيم ر م ن هي كالتالي :

s = فردى ، d = زوجى ، t = ثلاثى ، q = رباعى ، m = متعدد ، dd = زوجى
من الزوجى ، dt = زوجى من الثلاثى ، app = ظاهر ، br = عريض ، تشير J إلى
ثابت إندماج ر ن أ المقاس بالهيرتز سجلت أطيف الأشعة تحت الحمراء ذات الموجة Perkin
المستمرة فوق مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء Elmer 683 وسجلت أطيف Fourier
Transform Infrared (FTIR) على مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء Nicolt Impact 400D
سجلت أطيف Ir , FTIR فى نموذج نقل وسجلت أوضاع الحزمة بارقام موجة عكسية
(سم^١) . أخذت أطيف الكتلة على أدوات
. VG ZAB HF أو VG 70 FE , PE SYX API III .

باستعمال وسائل التصادم الذرى السريع (FAB) أو التأين الكهبرى (ES) . تم
الحصول على التحليلات العنصرية باستعمال محلل Perkin - Elmer 240 C العنصرى .
وأخذت درجات الانصهار على جهاز انصهار توماس هوفر ولم تصحح . وتم تسجيل كل
درجات الحرارة بدرجات الحرارة المثوية . وأستعملت شرائح الطبقة الرقيقة .
Anol tech silicagel Gf و E . Merck Silicagel 69 f - 254 لكروماتوغرافى الطبقة الرقيقة .
أجريت تحليلات كروماتوغرافى الضوء والجاذبية فوق (230 - 400) E . Merck Kieselgel 60
(mesh سيليكاجيل) . ١٥

وعند الحاجة ، يتم شراء بعض المواد من شركات الدريج الكيمياءيه :

Mil Woukee , Wisconsin , Chemical dynamics corp , South Plain field
New Jersey and advanced chemtech , Louisville , Kentucky .

أمثلة

٢٠ وفى الأمثلة التخليقية الآتية درجات الحرارة بالدرجة المثوية إذا لم يشار خلاف ذلك .
تم الحصول على كل المواد الأولية من مصادر تجارية . وبدون مزيد من التوسع فإنه من المعتقد أن
الماهر فى الفن يستطيع أستعمال الوصف السابق ، لهذا الاختراع بكل أبعاده . وقد أعطيت هذه
الأمثلة لتوضيح الاختراع وليس لتحديد إطاره . ويتم الرجوع لعناصر الحماية لحفظ حق
المخترعين فيه .

الأمثلة

يتم قياس درجات الحرارة من خلال الأمثلة التالية بالقياس المئوي (م) . وما لم يذكر شئ آخر بخلاف ذلك ، فإن جميع المواد البادئة يمكن الحصول عليها من مصادر تجارية . ودون الولوج في المزيد من التفاصيل فإنه من المعتقد أن المتخصصين في هذا المجال يمكنهم بمساعدة الوصف التالي ، استخدام الاختراع المقدم إلى أقصى حد . ولقد تم ادراج هذه الأمثلة لتصوير الاختراع وليس لتحديده من خلالها . ويمكن الرجوع إلى عناصر الحماية التي سيلي ذكرها والتي تحيط بما أقره المخترعون .

مثال ١

ن بنزيل ن - { ٤ } { ٣ } [٤ (ن ميثيل ن فينيل) أمينو بيوتوكسي]
١٠ فينيل { ثيازول - ٢ } يل { جوانيدين
٣ أ . ٤ (كلورو بيوتوكسي) أسيتو فينون

يتم عمل محلول يتكون من ٣ هيدروكسي أسيتو فينون (٥٠٧ جم ، ٣٧ مل مول) مع ١ برومو ٤ كلورو بيوتان (١٢ مل ، ١٠٤ مل مول) في الميثانول (٢٥ مل) في درجة حرارة الغرفة ثم يضاف إليها قطرة بقطرة هيدروكسيد البوتاسيوم (٦٣ جم ، ١١٢ مل مول) . ويلى ذلك تقليب المعلق الغليظ مع التسخين بالارتجاع لمدة ٢٤ ساعة ثم يبرد . ويلى ذلك ترشيح الخليط من خلال مرشح سيليت ، ثم يتم غسله بالاثير جيدا ، ثم يلي ذلك تبخير الراشح . ويذاب المتبقى في الاثير ، ويغسل مرتين بالماء ثم مرة واحدة بمحلول ملحي ، ويجفف (كبريتات ماغنسيوم) ثم يلي ذلك التبخير . ويلى ذلك التنقية باستخدام كروماتوجراف الوميض ، ثم يتم الغسيل باستخدام خليط من ١ : ٩ خللات إيثيل : هكسان وذلك كغسول ، وبذلك ينتج ٣ . ٤ كلورو بيوتوكسي) أسيتو فينون (٧٢٩ جم ، ٨٧%) وذلك على شكل زيت عديم اللون (٧٢٩ جم ، ٨٧%) .

¹H-NMR(CDC1₃,400 MHz):δ 7.54(d,J=7.8 Hz,1H), 7.47 (t,J=2.0 Hz,1H)7.37 (t,J=7.9Hz,1H),7.10 (dd,J=2.3, 7.8Hz,1H),4.05(t, J=5.6 Hz,2H), 3.63(t, J=6.1 Hz, 2H); 2.60 (s,3H), 1.99(m,4H) ppm.

٢٥ وكذلك ينتج على شكل منتج ثانوى المركب :

٣ (٤) مٲوكسى بىوتوكسى (أسىٲو فىنون (٦٠ جم ، ٨%) على شكل زىٲ عدىم اللون .

$^1\text{H-NMR}$ (CDC13,400 MHz): δ 7.52(dd, J=0.9, 6.8Hz, 1H)7.47(t, J=2.0 Hz, 1H),7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=2.2, 7.9 Hz), 4.04 (t,J=6.3 Hz, 2H),3.45 (t,J=6.4 Hz,2H), 3.35 (s, 3H), 1.88 (m,4H)ppm. ٥

١٠ ب ن { ٤ } [٣ (٤) كلورو بىوتوكسى (فىنل] ٲىازول ٢ يل {

جوانىدىن

١٠ ٤١ ٤١ يتم عمل محلول ىٲكون من ٣ (٤) كلورو بىوتوكسى (أسىٲو فىنون (١ جم ٤١ ر ٤ مل مول) فى ٲانى كلورو مىٲان (١٥ مل) فى درجة حرارة العرفة وىعالج بواسطة قطرة بقطرة من محلول بروم (٠.٢٢٥ مل ، ٤١ ر ٤١ مل مول ٩ لمدة ٥ دقائق ٲم ىضاف ٲانى كلورو مىٲان (٥ مل) ، وىلى التقلب لمدة ١٥ دقيقة ، ٲم ىلى ذلك ٲبخىر . وىذاب ٲٲبقى فى الاىٲانول المطلق . ٢٥ مل ٩ ن وىعالج بواسطة إىمىنو ٲىو بىورىٲ (٠.٥٢ جم ، ٤١ ر ٤١ مل مول) ، ٲم ىلى ذلك ٲسخىن بالارتجاع لمدة ٢٤ ساعة ، وىبرد ٲم ىبخر . وٲتم ٲنقىة باسٲخدام كروماتوجراف الومىض ، مع الغسىل باسٲخدام غسول ىٲكون من ٥ : ٩٥ مىٲانول : ١٥ ٲانى كلورو مىٲان ، وبذلك ىٲٲج ن - { ٤ } [٣ (٤) كلورو بىوتوكسى (فىنل] ٲىلزول ٢ يل { جوانىدىن (١١٥ جم ، ٨٠%) على شكل مادة صلبة ، د . ١٢٦ . ١٢٩ م .

١٠ ج ن ٲ بىوتوكسى كربونىل ن - { ٤ } [٣ (٤) كلورو بىوتوكسى (فىنل]

فىنل] ٲىازول ٢ { جوانىدىن

٢٠ ٢٠ ٢٠ يتم عمل خلىٲ ىٲكون من ن - { ٤ } [٣ (٤) كلورو بىوتوكسى (فىنل] ٲىازول ٢ يل { جوانىدىن (١١٥ جم ن ٤٧ ر ٤٧ مل مول) ، مع ٲنائى . ٲ بىوتىل ٲنائى الكربونات (١٦٨ جم ، ٨٤ ر ٩٨ ل مول ٩ مع عدة بلورات من ٤ (ن ، ن ٲنائى مىٲىل أمىنو) بىرىدىن فى الكلورو مىٲان (٢٠ مل) وىقلب الخلىٲ فى درجة حرارة العرفة ٲٲٲ سطح أرجون لمدة ٣ أيام . وىلى ذلك ٲبخىر ٲفاعل وٲنقىٲه باسٲخدام كروماتوجراف الومىض

مع الغسيل باستخدام غسول يتكون من ١٥ : ٨٥ خللات إيثيل : هكسان ، وبذلك يمكن الحصول على ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - ٤ } ٤ [٣ (٤ كلورو بيوتوكسي) فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين (٠.٨٥ جم ، ٤٥%) على شكل مادة رغوية بيضاء ، ٠.٥٦ ٥٣ ١.٠ د

٥ . ٠.١ د ن بتريل ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - ٤ } ٤ [٣ (٤ كلورو بيوتوكسي) فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين

يتم عمل خليط يتكون من { ٤ } ٤ [٣ (٤ كلورو بيوتوكسي) فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين (٠.٤٥ جم ن ١.٠٥ مل مول ٩ مع ٦٠% من هيدريد الصوديوم م زيت معدني معلق (٠.٤٦ ر. جم ، ١.١٦ مل مول) في ثنائي ميثيل فورماميد (٥ مل) ويقلب الخليط في درجة حرارة الغرفة تحت سطح أرجون لمدة ٠.٥ ساعة ، ويلى ذلك معالجة الخليط باستخدام بروميد البتريل (٠.١٤ مل ن ١.١٦ مل مول) مع يوديد الصوديوم (٠.١٥ ر. جم ، ١٠%) ثم يلى ذلك التقليب لمدة ٢٤ ساعة . ويخفف خليط التفاعل بالماء ويستخلص مرتين باستخدام خللات الايثيل . ويتم غسل المتجمعات العضوية ثلاثة مرات بالماء ، ثم مرة واحدة بمحلول ملحي ، ويجفف (كبريتات ماغنسيوم) ثم يلى ذلك التبخير . وعقب ذلك تتم التنقية باستخدام كروماتوجراف الوميض ن مع الغسيل باستخدام غسول يتكون من خليط ١ : ٩ من خللات الايثيل : الهكسان ، وبذلك ينتج ن بتريل ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - ٤ } ٤ [٣ (٤ كلورو بيوتوكسي) فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين (٠.٢٤ ر. جم ، ٤٣%) على شكل مادة شمعية بيضاء ، ٠.٥ ٧١ ٠.٧٣ م .

٢٠ . ٠.١ هـ ن بتريل ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - ٤ } ٤ [٣ (٤ كلورو بيوتوكسي) فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين

يتم عمل محلول يتكون من ن بتريل ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - ٤ } ٤ [٣ (٤ كلورو بيوتوكسي) فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين (٠.١٨ ر. جم ، ٣٥ ر. مل مول ٩ ، ن ميثيل أنيلين (٠.٧٥ ر. مل ، ٠.٧ ر. مل مول ٩ وكذلك يوديد الصوديوم)

٥. ٠.٥ جم ، ٠.٣٥ مل مول) في ثاني ميثيل فورماميد ويقرب الخليط عند ١٣٠ ١٣٥ م° لمدة ٤ أيام ويبرد . وعقب ذلك يتم تخفيف خليط التفاعل بالماء ثم يتم استخلاصه مرتين باستخدام خلات الايثيل . ويلي ذلك غسل الطور العضوي المتجمع ثلاثة مرات بالماء ، ومرة واحدة بمحلول ملح ، ويجفف (كبريتات الماغنسيوم) ، ويخبر . ويلي ذلك التنقية باستخدام كروماتوجراف الوميض ، مع الغسيل باستخدام غسول يتكون من ٣٥ : ٦٥ من خلات الايثيل : هكسان ، وبذلك ينتج مركب العنوان ٠.٦٠ جم ن ٣٦%) على شكل مركب زجاجي شاحب ، د . ١٠ . ٤١ . ٤٣ م° .

النتائج التحليلية بالنسبة إلى ك_{٢٨} يد_{٣١} ن ه أ ك ب ،

٠.٣٣ يد_{٢٤} أ : ك ٦٨ر٤٩ ، يد ٦٨ر٤٩ ، ن ١٤ر٢٦

الموجود : ك ٦٨ر٤٤ ، يد ٦٨ر٣٣ ، ن ١٣ر٩٥ . ١٠

يتم اتباع نفس خطوات المثال (١) ، مع ابدال المتوسطات الملائمة لهؤلاء السابق ذكرهم ، ويتم تحضير المركبات التالية كما سبيل من خلال الأمثلة المذكورة من ٢ ٧ كالاتي :

مثال ٢

ن ميثيل ن - ١ - { ٤ } ٣ { ٤ } [ن ميثيل ن فينيل) أمينو بيوتوكسي] فينيل {

١٥ ثيازول - ٢ - يل { جوانيديين

النتائج التحليلية بالنسبة إلى ك_{٢٢} يد_{٢٧} ن ه أ ك ب :

ك ٦٤ر٥٢ ، يد ٦٨ر٦٥ ، ن ١٧ر١٠

الموجود : ك ٦٤ر٤٤ ، يد ٦٨ر٥٩ ، ن ١٦ر٦٩ ، د . ١٠ . ٤٨ر٤٤ م° .

مثال ٣

٢٠ ن بنزيل ن - ١ - { ٤ } ٣ { ٤ } [ن (٤ر٣) ثاني كلورو فينيل) ن ميثيل

أمينو بيوتوكسي] فينيل { ثيازول - ٢ - يل { جوانيديين

النتائج التحليلية المحسوبة بالنسبة إلى ك_{٢٨} يد_{٢٩} كل_٢ أ ك ب :

ك ٦٠٦٥، يد ٥٢٧، ن ١٢٦٣،
الموجود ك ٦٠٧٨، يد ٥٤٥، ن ١٢٣٢، د ٤٣١٠ ر-٤٧م٠

مثال ٤

ن (٣، ٤ ثنائي كلورو بتريل) ن - ٤ } ٣ } ٤] (ن (٣، ٤ ثنائي
كلورو فنييل) ن (ميثيل) أمينو بيوتوكسي [فنييل { ثيازول - ٢ يل { جوانيديين

Mass Spec (E S +):
M + H (621.9, 6242, 624.3, 626.2)

د ٤١٠ ر-٤٩م٠

مثال ٥

ن بنزيل ن - ٤ } ٣ } ٤] (ن بنزيل ن - ٤ } ٣ } ٤]
(ن (ميثيل ن فنييل) أمينو بروبووكسي [فنييل { ثيازول - ٢ يل { جوانيديين

Mass Spec (E S +): M + H (540.2, 542.1)

د ٥٦١ ر-٦٠م٠

مثال ٦

ن (٣، ٤ ثنائي كلورو بتريل) ن - ٤ } ٣ } ٤] (ن (٣، ٤ ثنائي
كلورو فنييل) ن (ميثيل) أمينو بروبووكسي [فنييل { ثيازول - ٢ يل { جوانيديين

Mass Spec (E S +): M + H (540.2, 542.2). ¹H-NMR(CDC1₃, 400 MHz): δ 7.56
(br, 2H), 7.41(m, 6H), 7.19(d, J=9.1Hz, 1H), 6.85(d, J=9.0Hz, 1H), 6.76(d, J=2.7Hz, 1H)
., 6.74(s, 1h), 6.53 (dd, J=2.8, 9.1Hz, 1H), 4.52(s, 2h), 3.99(t, J=5.7 Hz, 2H), 3.53(t,
J=6.8 Hz, 2H), 2.92(s, 3h), 2.04(t, J=6.4 Hz, 2H), ppm.

٢٠

مثال ٧

ن بنزيل ن - ٤ } ٤ } ٤ } ٣] (ن (ميثيل ن فنييل) أمينو بروبووكسي [فنييل { ثيازول - ٢ يل { جوانيديين

النتائج التحليلية بالنسبة إلى المركب ك٢٧ يد٢٩ ن٥ اكب .

٠ر٢ يد٢ أ : ك ٦٨ر٢٤ ، يد ٦٨ر٢٤ ، ن ١٤ر٧٤ :

الموجود : ك ٦٨ر٢ ، يد ٦٨ر١٨ ، ن ١٤ر٥٢ ، د ١٠١٠ | ١٠١٠ | ٠٢م٠

مثال ٨

٥ ن (٣، ٤ ثنائي كلورو بتريل) ن - { ٤ } ٣ [٤ (ن (٣، ٤ ثنائي كلورو فينيل) ن (٣، ٤ ثنائي كلورو فينيل) أمينو بروبو كسي] فينيل { ثيازول - ٢ يل { جوانيدين

١٠ يتم عمل محلول يتكون من ن (٣، ٤ ثنائي كلورو بتريل) ن - { ٤ } ٣ [٤ (ن (٣، ٤ ثنائي كلورو فينيل) ن (٣، ٤ ثنائي كلورو فينيل) أمينو بروبو كسي] فينيل { ثيازول - ٢ يل { جوانيدين (٢٥٠ جم، ٠٩٦ مل مول) مع يوديد الصوديوم (٧٢٠ جم، ٠٤٨ مل مول) ، يتم تحضيره بصورة مماثلة لتحضير المركب الوسطى الخاص بالمثل أ ٥٠] ، مع ن - ٣، ٤ ثنائي كلورو فينيل ن

١٥ ميثيل أمين (١٧٠ جم، ٠٩٦ مل مول) مع يوديد الصوديوم (٧٢٠ جم، ٠٤٨ مل مول) في ثاني ميثيل فورماميد ويسخن الخليط عند ١٣٠ ١٣٥م لمدة ٤ أيام ويبرد . ويلى ذلك تخفيف خليط التفاعل بالماء ثم يستخلص مرتين بواسطة خلاص الايثيل . ويلى ذلك غسل الطور العضوى المتجمع ثلاثة مرات بالماء ومرة واحدة بمحلول ملحي ، ثم يجفف (كبريتات الماغنسيوم) ، ثملى ذلك التبخير والتنقية باستخدام كروماتوجراف الوميض مرتين ، ثم استخدام غسل يتكون من ٣٥ : ٦٥ من خلاص الايثيل : هكسان ثم بواسطة غسل آخر يتكون من ٢ : ٨ إسيون : هكسان ، وبذلك ينتج خليط من مركب العنوان مع ن بنزيل ن - { ٤ } ٣ [٣ كلورو بروبو كسي] فينيل { ثيازول - ٢ يل { جوانيدين (٤٤٠ جم) .

٢٠ ويتم عمل محلول من هذا الخليط في الميثانول (١ مل) عند ٧٨م في أنبوبة تفاعل تحت السطح الرجون ويتكثف ٥٠ قطرة من الأمونيا ، ثم يتم إغلاق الأنبوبة وتسخن لمدة ٥ أيام عند درجة حرارة تتراوح ما بين ٤٥ ٥٠م . ويبرد خليط التفاعل ويخبر . وتتم التنقية باستخدام كروماتوجراف الوميض ، مع الغسيل بواسطة غسل يتكون من ٣٥ : ٦٥ خلاص إيثيل : هكسان وبذلك ينتج مركب العنوان (٢٧٠ جم ، ١٠%) على شكل مادة زجاجية باهتة .

Mass Spec. (ES+): M+H (554.2, 556.2). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.2-7.4 (m, 9H), 7.19 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (dd, J=2.3, 9.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=3.0, 9.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.97 (br s, 2H), 3.35 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.77 (m, 4H) ppm.

وتتم نفس الطريقة الخاصة بالمثال ٨ ، مع إبدال المركبات الوسيطة الملائمة لهؤلاء المذكورون من قبل ، ويتم تحضير المركب التالي :

مثال ٩

ن بنزيل ن - { ٤ } ٣ [٤] (ن (٣ ، ٤ ثنائي كلوروفينيل) ن ميثيل) أمينو بيوتوكسي [فينيل] ثيازول - ٢ يل { جوانيد ن

١٠ Mass Spec (ES+) : M + H (472.2) ، ٤٠ ٤٥ م

مثال ١٠

ن - { ٤ } ٣ [٤] (ن ميثيل ن فينيل) أمينو بيوتوكسي [فينيل] ثيلزول - ٢ يل { جوانيديين

١٠. أ ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - { ٤ } ٣ [٤] كلورو يودو بيوتوكسي (فينيل) ثيازول ٢ يل { جوانيديين

٢٠ يتم عمل خليط يتكون من ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - { ٤ } ٣ (٤) كلورو بيوتوكسي (فينيل) ثيازول ٢ يل { جوانيديين ٠١ جم ، ٠٢٥ مل مول ٩ مع يوديد الصوديوم (٠٣٩ جم ، ٠٢٥ مل مول) في الأسيتون (٥ مل) ويسخن الخليط بالارتجاع تحت سطح أرجون لمدة ٤٨ ساعة ٠ ويلى ذلك تبريد المعلق ن ثم الترشيح والتبخير وبذلك ينتج خليط ١ : ١ من ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - { ٤ } ٣ (٤) كلورو بيوتوكسي (فينيل) ثيازول ٢ يل { جوانيديين مع ن ث بيوتوكسي كربونيل

ن^٦ - { ٤ } [٣] (٤) يودو بيوتوكسى (فنييل [ثيازول ٢ ييل { جوانيديين }
٠.١٢ جم)

H-NMR(CDC13,400MHz)89.9(br,1H),8.8(br,1H),7.37.5(m,3H),6.9
(m,1H),6.85(m,1H),4.05(m,2H),3.63(t,0.55H,CH2C1),3.26(t,0.45H,CH2I),1.9-
2.1(m,4H),1.5-1.6(br,9H)ppm

١٠. ب ن^٦ - { ٤ } [٣] (ن ميثيل ن فنييل) أمينو بيوتوكسى [فنييل {
ثيازول ٢ ييل { جوانيديين }

١٠ يتم عمل خليط ١ : ١ من ن ث بيوتوكسى كربونيل ن^٦ - { ٤ } [٣] (٤)
كلورو بيوتوكسى (فنييل [ثيازول ٢ ييل { جوانيديين مع ن ث بيوتوكسى كربونيل
ن^٦ - { ٤ } [٣] (٤) يودو بيوتوكسى (فنييل [ثيازول ٢ ييل { جوانيديين }
٠.١٢ جم) مع ن ميثيل أنيلين (٠.٥٥ مل ، ٠.٤٨ مل مول) في ثاني ميثيل فورماميد)
٣ مل ٩ ويسخن الخليط عند ١٣٠ ١٣٥ لمدة ٣ أيام . ويرد خليط التفاعل ويخفف بالماء
ويستخلص مرتين بواسطة خللات الايثيل . ويلى ذلك غسل ، الطور العضوى المتجمع ثثة مرات
بالماء ومرة واحدة بالملح ، ثم يجفف (كبريتات الماغنسيوم) ويخحر . ويلى ذلك التنقية
١٥ باستخدام كروماتوجراف الوميض مرتين ، ثم يلى ذلك استخدام غسول أول يتكون من ٦ : ٤
خللات إيثيل : هكسان ، ثم غسول آخر يتكون من ٣٥ : ٦٣ أسيتون : هكسان ، وبذلك ينتج
مركب العنوان (٠.٣١ جم ، ٣٣%) على شكل مركب زجاجى عديم اللون ؛ ١١١ .٠
Mass Spec (ES+) : M + H 396.1 ، ١٣ م

مثال ١١

٢٠ ن بنزيل ن^٦ - { ٤ } [٣] (٤) ميثوكسى بيوتوكسى (فنييل [ثيازول ٢ -
ييل { جوانيديين }

١١. أ ن^٦ بنزيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن^٦ - { ٤ } [٣] (٤) ميثوكسى
بيوتوكسى (فنييل [ثيازول ٢ ييل { جوانيديين }

يمكن الابتداء بالمركب ٣ (٤ ميثوكسي بيوتوكسي) أسيتو فينون، المنتج الثلثي الناتج من مثال ١٠ أ، وذلك للحصول على المركب بيوتوكسي كربونيل ن - ٤ - [٤]
٣ (٤ ميثوكسي بيوتوكسي) فنيل [ثيازول ٢ ييل { جوانيديين وذلك بالطريقة المذكورة في المثال ١، ١٠ د، ١٠ هـ، ١٠ م، ١٠ ن.

٥ ١١ ب. ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - ٤ - [٣] (٤ ميثوكسي بيوتوكسي) فنيل [ثيازول ٢ ييل { جوانيديين

يتم عمل محلول من ن بتريل ن ث - بيوتوكسي كربونيل ن - ٤ - [٣]
(٤ ميثوكسي بيوتوكسي) فنيل [ثيازول ٢ ييل { جوانيديين (٠.٤٥ ر. جم،
٠.٨٩ مل مول) ثم يضاف حمض خليك ثلاثي الفلورو (٠.٣٥ مل، ٤٥ ر مل مول) في
١٠ ثاني كلورو ميثان (٣ مل) ويقلب في درجة حرارة الغرفة تحت سطح أرجون لمدة ٧ أيام،
ويلى ذلك تخفيف خليط التفاعل بالماء، ومعادلته (بيكربونات الصوديوم)، ويستخلص ثلاثة
مرات بخليط من ٩٥/٥ ميثانول/ثاني كلورو ميثان، ويجفف (كبريتات ماغنسيوم) ثم يبخر.
وتتم التنقية باستخدام كروماتوجراف الوميض، ويغسل بواسطة خليط ٢ : ٩٨ ميثانول : ثاني
كلورو ميثان، وبذلك ينتج مركب العنوان (٠.١٧ ر. جم، ٤٦%) على شكل زيت.
١٥ Mass Spec. (ES+): M+H 411.2. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.2-7.4 (m, 8H), 6.80 (m,
2H), 4.48 (m, 2H), 3.98 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.43 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.85 (m,
2H), 1.76 (m, 2H) ppm.

مثال ١٢

ن بتريل ن - ٤ - [٣] (٤ ن (٤ برومو فينيل) ن ميثيل أمينو بيوتوكسي) فنيل [ثيازول ٢ ييل { جوانيديين
٢٠ ١٢. ٣. ٤ (ن ميثيل ن فنيل أمينو بيوتوكسي) [أسيتو فينون

يتم عمل محلول من ٣ (٤ كلورو بيوتوكسي) أسيتو فينون (٢٩٨ ر. جم،
١٣٢ ر مل مول)، [ثم يتم تحضيره بالطريقة الخاصة بالمثال ١ أ] مع ن ميثيل أنيلين (٢٩
٢٩ ر مل، ٢٦٤ ر مل مول) في ثنائي ميثيل فورماميد (٣٠ مل) ويلى ذلك التسخين عند ١٣٠

١٤٠م لمدة ٣ أيام . ويلى ذلك التبريد . ويلى ذلك تخفيف الخليط بالماء مرتين بواسطة
خلات الإيثيل . ويلى ذلك غسل الطور العضوى المتحد ثلاثة مرات بالماء ، ومرة واحدة
بمحلول ملحي ، وتجفف (كبريتات ماغنسيوم) ويختر . ويلى ذلك التنقية باستخدام
كروماتوجراف الوميض ، مع الغسيل باستخدام ٧ : ٩٣ خلات إيثيل : هكسان وبذلك ينتج ٣
٥ [٤ (ن ميثيل ن فنيل أمينو بيوتوكسى)] أسيتو فينون (٣ر٠٣ جم ، ٧٧%)
على شكل زيت عديم اللون .

¹HNMR(CDC)3,400 MHz)37.52(d,J=1.0 Hz,1 H),7.(dd,
J=1.4,2.3Hz,1H),7.36J=7.9Hz,1H),7.23(t,J=7.9Hz,2H),7.09(dd,J=2.3,6.7
Hz,1H),6.70(m,2H),4.03J=6.0Hz,2H),3.40(t,J=8.1Hz,2H),2.95(s,3H),2.5
9(s,3H),1.81(m,4H)ppm.

١٢ . ب ن { ٤ - [٣ (٤) ن (٤) بروموفينيل) ن ميثيل أمينو
بيوتوكسى) فنيل [ثيازول ٢ يل { جوانيديين

١٥ يتم عمل محلول من ٣ [٤ (ن ميثيل ن فنيل أمينو بيوتوكسى)] أسيتو
فينون (٣ر٠٢ جم ، ١٠ر٢ مل مول) فى ثانى كلورو ميثان (٣٥ مل) فى درجة حرارة الغرفة
ويضاف إليه قطرة بقطرة لمدة ١٠ دقائق من محلول البروم (٥٢٥ر٠ مل ، ١٠ر٢ مل مول ٩ فى
ثانى كلورو ميثان (٢٠ مل ٩ ن ثم يلى ذلك التقليب لمدة ٢٠ دقيقة والتبخير . ويذاب الراسب
فى إيثانول مطلق (٥٠ مل) ويعالج بواسطة إيمينو ثيو بيورث (١٨ر١ جم ، ١٠ر٢ مل مولل)
ويسخن بالارتجاع لمدة ٢٤ ساعة ، ويرد ثم يختر . ويلى ذلك التنقية باستخدام
الكروماتوجراف باستخدام غسول ٥ : ٩٥ ميثانول : ثانى كلورو ميثان ، وبذلك ينتج ن {
٢٠ ٤ - [٣ (٤) ن (٤) بروموفينيل) ن ميثيل أمينو بيوتوكسى) فنيل [ثيازول
٢ يل { جوانيديين (٤٤ر٠ جم ، ٩%) على شكل مادة صلبة بنية اللون ، د . ٥٢
٥٧م .

١٢ج . ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ [٣ (٤) ن (٤) برومو
فينيل) ن ميثيل أمينو بيوتوكسى) فنيل [ثيازول ٢ يل { جوانيديين

يتم عمل خليط يتكون من ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤)
ميثوكسي بيوتوكسي (فنيل [ثيازول ٢ يل { جوانيديين (٠٤٤ جم ، ٠٩٢ مل
مول) ن ثنائي ث بيوتيل ثنائي كربونات (٠٢٥ جم ، ١١٥ ملل مول ٩ مع العديد من
بلورات ٤ (ن ، ن ثنائي ميثيل أمينو) بيريدين في ثاني كلورو ميثان (٥ مل) ويقلب في
درجة حرارة الغرفة تحت سطح أرجون لمدة ٢٠ ساعة . ويلي ذلك تبخير خليط التفاعل وتنقيته
بواسطة كروماتوجراف الوميض ، مع الغسيل باستخدام غسول ١٥ : ٨٥ خللات إيثيل :
هكسان ، وبذلك يمكن الحصول على ن ث بيوتوكسي كربونيل - ن - { ٤ } [٣]
(٤) ن (٤ برومو فنيل) ن ميثيل أمينو بيوتوكسي (فنيل [ثيازول ٢ يل {
جوانيديين (٠٤٨ جم ن ٩٠ %) على شكل زيت عديم اللون .
Mass Spec (ES+) : M + H (574.2 , 276.2) ١٠

١٢ د ن بنزيل ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤) ن
(٤ برومو فنيل) ن ميثيل أمينو بيوتوكسي (فنيل [ثيازول ٢ يل { جوانيديين

يتم عمل خليط يتكون من ن - ث بيوتوكسي كربونيل ن - { ٤ } [٣]
(٤) ن (٤ برومو فنيل) ن ميثيل أمينو بيوتوكسي (فنيل [ثيازول ٢ يل {
جوانيديين (٠٣٥ جم ، ٠٦٥ مل مول) وكذلك هيدريد صوديوم ٦٠ % / معلق زيت
معدني (٠٢٨ جم ، ٠٧٢ مل مول) في ثاني ميثيل فورماميد (٥ مل) ويقلب في درجة
حرارة الغرفة تحت سطح أرجون لمدة ٠٥ ساعة ، ويعالج الخليط بواسطة بروميد البنزيل ()
٠٠٨٥ مل ، ٠٧٢ مل مول) ويقلب لمدة ٣ أيام . ويخفف خليط التفاعل بالماء ثم يستخلص
مرتين بواسطة خللات الإيثيل . ويلي ذلك غسل الطور العشوي المجتمع ثلاثة مرات بواسطة الماء
ومرة واحدة بمحلول ملح ، ويجفف (ما ك ب أ) ، ويخمر . وتتم التنقية باستخدام
كروماتوجراف الوميض ، مع استخدام غسول يتكون من ٧ : ٩٣ خللات إيثيل : هكسان ،
وبذلك ينتج ن بنزيل ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤) ن
(٤ برومو فنيل) ن ميثيل أمينو بيوتوكسي (فنيل [ثيازول ٢ يل { جوانيديين)
٠١٣ جم ، ٤٣ %) على شكل زيت عديم اللون .
Mass Spec (ES+) : M + H (66402,666.2) ٢٥

١٢ هـ - ن بنزِيل ن - { ٤ } [٣] (٤) ن (٤ بروموفينيل) ن

ميثيل أمينو بيوتوكسى (فينيل] ثيازول ٢ يل { جوانيديين

- يتم عمل محلول ن بنزِيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣]
(٤) ن (٤ بروموفينيل) ن ميثيل أمينو بيوتوكسى (فينيل] ثيازول ٢ يل {
٥ جوانيديين (٠.١٥ جم ، ٠.٢٤ مل مول) مع حمض خليك ثلاثي الفلورو (٠.٩٥ مل ن ٢ ر
مل مول ٩ في ثاني كلورو ميثان (٥ مل) ويقلب في درجة حرارة الغرفة تحت سطح أرجون
لمدة ٧ أيام . ويلي ذلك تخفيف الخليط بالماء ، ومعادلته (بيكربونات الصوديوم) ، ويستخلص
ثلاثة مرات باستخدام غسول ٩٥/٥ ميثانول / ثاني كلورو ميثان ، ويجفف (ماكب أ)
وييخر . وينقى بواسطة كروماتوجراف الوميض مع استخدام غسول ٢ : ٩٨ ميثانول : ثاني
١٠ كلورو ميثان وبذلك ينتج مركب العنوان (٠.٠٨١ جم ، ٦٠%) على شكل مادة صلبة
بيضاء باهتة ، ٠.١٠٤ ٤٧ ٠.٥٠ م .
النتائج التحليلية للمركب ك ٢٨ يد ٣. بر ن ه أ كب : ك ٥٩٥٧ ، يد ٥٣٦ ، ن ١٢٤١ ،
النتائج الموجودة : ك ٥٩٤٩ ، يد ٥٣٧ ، ن ١٢١٨ .

مثال ١٣

١٥ ن بنزِيل ن - { ٤ } [٣] (٤) ن مورفولينو بيوتوكسى (فينيل] ثيازول ٢

يل { جوانيديين

١٣ أ ن بنزِيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤) يودو

بيوتوكسى (فينيل] ثيازول ٢ يل { جوانيديين

- يتم عمل خليط يتكون من ن بنزِيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣]
٢٠ (٤) ن (٤ كلورو بيوتوكسى (فينيل] ثيازول ٢ يل { جوانيديين (٠.٢٦ جم
٠.٥١ مل مول) مع يوديد الصوديوم ٠.٢٣ جم ، ١.٥٣ مل مول) في الأسيتون (١٠ مل)
ويسخن ارتجاعيا لمدة ٤٨ ساعة . ويرد التفاعل ويرشح وييخر وبذلك ينتج ن بنزِيل ن
ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤) يودو بيوتوكسى (فينيل] ثيازول
٢ يل { جوانيديين (٠.٢٥ جم ، ٨٢%) وذلك على شكل زيت أصفر .

١٣ ب ن بنزِيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤) ن
مورفولينو بيوتوكسى (فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين

٥ يتم عمل محلول يتكون من ن بنزِيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن -
{ ٤ } [٣] (٤) يودو بيوتوكسى (فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين (٠.٢٥ جم ،
٠.٤٢ مل مول) مع المورفولين (٠.١٨٥ مل ، ٢١ مل مول) وذلك فى ثانى ميثيل فورملميد
(٥ مل) ويسخن الخليط حتى ١٣٥-١٤٠م لمدة ١.٥ ساعة . ويرد خليط التفاعل ، ويخفف
بالماء ويستخلص مرتين بواسطة خللات الإيثيل . ويلى ذلك غسل الطور العضوى المتجمع ثلاثة
مرات بالماء ، ومرة واحدة بمحلول ملح ن ويجفف (ماكب أ) ويختر . وتتم التنقية بإجراء
١٠ كروماتوجراف الوميض مرتين مع استخدام غسل يتكون من ٣ : ٩٧ ميثانول : ثانى كلورو
ميثان ، ثم بواسطة ٣ : ١ خللات إيثيل : هكسان ، وبذلك ينتج ن بنزِيل ن ث
بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤) ن مورفولينو بيوتوكسى (فنيل] ثيازول
٢ يل { جوانيدين (٠.١٤ جم ، ٦٠%) على شكل زيت عدم اللون .

Mass Spec (ES+) : M + H 566.2

١٥ ١٣ ج . ن بنزِيل ن - { ٤ } [٣] (٤) ن مورفولينو بيوتوكسى (فنيل]
ثيازول ٢ يل { جوانيدين

٢٠ يتم عمل محلول من ن بنزِيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣]
(٤) ن مورفولينو بيوتوكسى (فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين (٠.١٤ جم ،
٠.٢٥ مل مول) على حمض خليك ثلاثى فلورو (٢ مل) فى ثانى كلورو ميثان (٢ مل)
ويقلب فى درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات . ويلى ذلك تخفيف خليط التفاعل بالماء ، ثم
معادلته (ص يدك أ) ويستخلص ثلاثة مرات بواسطة غسل ٥ : ٩٥ ميثانول : ثانى كلورو
ميثان ، ويجفف (ماكب أ) ويختر . وينقى بواسطة كروماتوجراف الوميض ، ويغسل
بواسطة ١ : ٩ ميثانول : ثانى كلورو ميثان وبذلك ينتج مركب العنوان (٠.٧٦ جم ن
٦٥%) على شكل مركب زجاجى باهت Mass Spec (ES+) : M + H 466.3 .

النتائج التحليلية للمركب ك_{٢٥} يد_{٣١} ن_٥ أ_٢ ك_٥ ر_{٤٠} يد_{٢٠} أ
ك ٦٣٥١ ، يد ٦٧٨ ، ن ١٤٨١ ،
الموجود : ك ٦٣٥٦ ، يد ٦٦٧ ، ن ١٤٥١

Mass Spec (ES+) : M + H 566.2

مثال ١٤

ن بنزيل ن⁻ - { ٤ } [٣] (٤ ن بيرازينو بيوتوكسى) فنيل [ثيازول ٢
يل { جوانيديين

١٤ أ ن ث بيوتوكسى كربونيل ن⁻ - { ٤ } [٣] (٤ ن يودو بيوتوكسى)
فنيل [ثيازول ٢ يل { جوانيديين

يتم عمل خليط يتكون من ن ث بيوتوكسى كربونيل ن⁻ - { ٤ } [٣] (٤) ١٠

كلورو بيوتوكسى (فنيل [ثيازول ٢ يل { جوانيديين (٣٥٢ ٣٧٨ ٨٢٧ مل مول) مع
يوديد الصوديوم (٣٧ جم ، ٢٤٨ مل مول) في الأستونن (٧٥ ملل) ويلي ذلك التسخين
الارتجاعي لمدة ٢٤ ساعة . ويرد خليط التفاعل ن ويرشح خلال مرشح سيليت ويغسل بالاثير
ويخركى ينتج المركب ن ث بيوتوكسى كربونيل ن⁻ - { ٤ } [٣] (٤ ن

يودو بيوتوكسى) فنيل [ثيازول ٢ يل { جوانيديين (٢٥٢ جم ، ٥٩%) على شكل ١٥

زيت أصفر Mass Spec (ES+) : M + H 517.0

١٤ ب . ن بنزيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن⁻ - { ٤ } [٣] (٤)
برومو بيوتوكسى) فنيل [ثيازول ٢ يل { جوانيديين

يتم عمل خليط يتكون من ن ث بيوتوكسى كربونيل ن⁻ - { ٤ } [٣] (٤) يودو
بيوتوكسى) فنيل [ثيازول ٢ يل { جوانيديين (٢٥٢ جم ، ٤٨٨ مل مول) مع ٦٠%
هيدريد صوديوم/معلق زيت معدني (٢١٥ .٠ جم ، ٥٣٧ مل مول) وذلك في ثنائي ميثيل
فورماميد (٣٠ مل) ويضاف بروميد البنزيل (٦٥ .٠ ملل ن ٥٣٧ مل مول) ويقلب لمدة
ساعتين . ويخفف خليط التفاعل بالماء ويستخلص مرتين بواسطة خلاص الإيثيل . ويلي ذلك
غسل الطور العضوي المتحد ثلاثة مرات بالماء ، ومرة واحدة بمحلول ملحي ، ويخفف (ما ك ب

أ) وينخر ، وينقى بواسطة كروماتوجراف الوميض ، مع استخدام شاطئ (غسول) ٥ : ٩٥ من خللات الإيثيل : الهكسان ، وبذلك ينتج المركب ن بنزِيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤ برومو بيوتوكسى) فليل [ثيازول ٢ يل { جوانيدين (١٤ جم ، ٥١%) على شكل مادة شمعية بيضاء ، ١٠ د ، ١٠ ٠ ، ٨٠ ٠ ، ٨١ م .

٥ ١٤ ج . ن بنزِيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤ ن ث بيوتوكسى كربونيل بيرازينو بيوتوكسى) فليل [ثيازول ٢ يل { جوانيدين

يتم عمل محلول يتكون من ن بنزِيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤ برومو بيوتوكسى) فليل [ثيازول ٢ يل { جوانيدين (٢٤٠ جم ، ٤٢ ر . مل مول) مع ن ث بيوتوكسى كربونيل بيرازين (٣٩٠ جم ، ٢١٠ مل مول) في ثاني ميثيل فورماميد (٥ مل) ويسخن الخليط عند ١٣٥ ١٤٠ م لمدة ٣ ساعات . ويرد خليط التفاعل ، ويخفف بالماء ويستخلص مرتين بواسطة خللات الإيثيل . ويلى ذلك غسل الطور العضوى ثلاثة مرات بالماء ومرة واحدة بواسطة محلول ملهى ، ويخفف (ماكب أ) وينخر . ويلى ذلك التنقية باستخدام كروماتوجراف الوميض مرتين ، مع استخدا غسول يتكون من ٣ : ٩٧ ميثانول : ثاني كلورو ميثان ثم بأخر يتكون من ٣ : ١ خللاتا إيثيل : هكسان ، وبذلك ينتج ن بنزِيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤ ن ث بيوتوكسى كربونيل بيرازينو بيوتوكسى) فليل [ثيازول ٢ يل { جوانيدين (٢٩٠ جم ، ١٠٠%) على شكل زيت عديم اللون .

Mass Spec (ES 2 BOC) 465.4

٥ ١٤ د . ن بنزِيل ن - { ٤ } [٣] (٤ ن بيرازينو بيوتوكسى) فليل [ثيازول ٢ يل { جوانيدين

يتم عمل محلول يتكون من ن بنزِيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ } [٣] (٤ ن ث بيوتوكسى كربونيل بيرازينو بيوتوكسى) فليل [ثيازول ٢ يل { جوانيدين (٢٩٠ جم ، ٤٢ ر . مل مول) مع حمض خليك ثلاثي فلورو (١٥ مل) في ثلثي

كلورو ميثان (١٥ مل) ويقلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات . ويجفف خليط التفاعل بالماء ، ويتم معادلته (ص يد ك أ٢) ويستخلص ثلاثة مرات بواسطة ٥/٩٥ ميثانول/ثاني كلورو ميثان ، ويجفف (ما ك ب أ١) ويبخر . وعقب ذلك تتم التنقية باستخدام كروماتوجراف الوميض ، مع استخدام غسول يتكون من ٠.٢ : ٢ : ٨ هيدروكسيد أمونيوم : ميثانول : ثاني كلورو ميثان ، وبذلك ينتج مركب العنوان على شكل (٠.١١ جم ، ٥٨%) على شكل مادة شمعية ، قرمزية باهتة صلبة ، ١٣٠.١٠ د ، ١٣٤ م .
النتائج التحليلية للمركب ك٢٥ يد٢٢ ن٦ أ ك ب ٠.٦٥ . يد٢١ أ
ك : ٦٣.٠٤ ، يد ٧.٠٥ ، ١٧٦٤ : الموجود
ك : ٦٣ ، يد ، ٦٧٣ ، ن ١٧٤٥ .

مثال ١٥

ن بنزيل ن - { ٤ } { ٤ } [٣ (ن) (٣ ، ٤) ثاني كلورو فينيل] ن
ميثل (أمينو بروبوكسي) [فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيديين
١٥ . أ . ٢ أمينو ٤ [٤ (٣ كلورو بروبوكسي) فنيل] ثيازول

يتم عمل معلق من ٤ (٣ كلورو بيوتوكسي) أسيتو فينون (٢٤٣ جم ، ١١٤ مل مول) [تم تحضيره وفقا لما ورد من خلال المثال ١٠ أ ، مع إبدال المواد الملائمة] في رابع هيدروفيوران (٤٥ مل) في درجة حرارة الغرفة ويضاف جزء بجزء إلى فنيل ثلاثي ميثيل أمونيوم ثلاثي البروميدي (٤٢٩ جم ، ١١٤ مل مول) ، ويقلب لمدة ١ ساعة ويرشح . ويبخر الراشح . ويذاب الراسب في الايثانول (٥٠ مل) ، ثم يذاب في ثيو يوريا (٠.٨٧ جم ، ١١٤ مل مول) ويسخن بالإرتجاع لمدة ٥ ساعات ، ويقلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة ، ويبخر . ويلى ذلك التنقية باستخدام كروماتوجراف الوميض مع استخدام غسول ٥ : ٩٥ ميثانول : ثاني كلورو ميثان ، وبذلك ينتج ٢ - أمينو ٤ [٤ (٣ كلورو بروبوكسي) فنيل] ثيازول (٢٢٧ جم ن ٧٤%) على شكل مادة صلبة صفراء ، ١٣٠.١٠ د ، ١٣٢ م .

١٥ ب. ن بنزِيل ن - { ٤ [٤] ٣ } كلورو بيوتوكسى [فنيِل] ثيازول
٢ يِل { يوريا

٥ يتم عمل معلق يتكون من ٢ - أمينو ٤ [٤] (٣ كلورو بروبوكسى) فنيِل [ثيازول (٠.١٣ جم ، ٠.٥ مل مول) في الطولوين (٥ مل) ويعالج بواسطة بنزِيل أيزوسيانات (٠.٠٧ مل ، ٠.٥٥ مل مول) ويقلب عند درجة حرارة ٨٠ ٨٥ لمدة ٥ ساعات ثم في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة . ويخفف خليط التفاعل بالماء ، ويستخلص ثلاثة مرات بواسطة ثاني كلورو ميثان ، ويجفف (ما كب أ) ، ويبخر . وينقى باستخدام كروماتوجراف الوميض مع استخدام غسول من ٢ : ٨ خللات إيثيل : هكسان وبذلك ينتج ن بنزِيل ن - { ٤ [٤] ٣ } كلورو بيوتوكسى [فنيِل] ثيازول ٢ يِل { يوريا (٠.١٢ جم ، ٥٩%) على شكل مادة صلبة بيضاء ، ١٠٠ ١٦٠ ١٦١ م .

١٥ ج. ن بنزِيل ن - { ٤ [٤] ٣ } يودو بروبوكسى [فنيِل] ثيازول ٢
٢ يِل { يوريا

١٥ يتم عمل خليط من ن بنزِيل ن - { ٤ [٤] ٣ } كلورو بروبوكسى [فنيِل] ثيازول ٢ يِل { يوريا (٠.١٧ جم ، ٠.٤٣ مل مول) مع يودييد الصوديوم (٠.٣٢ جم ، ٢.١٥ مل مول) في الأستون (٥ مل) ويستحق بالارتجاع لمدة ٢٤ ساعة ، ويرد ويبخر . ويعالج الراسب بواسطة الإثير ويرشح . ويبخر الراشح وبذلك يمكن الحصول على ن بنزِيل ن - { ٤ [٤] ٣ } يودو بروبوكسى [فنيِل] ثيازول ٢ يِل { يوريا (٠.١٧ جم ، ٨١%) على شكل زيت أصفر اللون .

١٥ د. ن بنزِيل ن - { ٤ [٤] ٣ } (٣ ، ٤) ثانى كلورو
٢٠ (فنيِل) ن (ميثل) أمينو بروبوكسى [فنيِل] ثيازول ٢ يِل { جوانيديين

يتم عمل محلول يتكون من (٠.٢٤ حن ، ٠.٤٢ مل مول) ن بنزِيل ن - { ٤ [٤] ٣ } يودو بروبوكسى [فنيِل] ثيازول ٢ يِل { يوريا (٠.١٧ جم ، ٠.٣٥ مل مول)

مع ن (٣، ٤ ثنائي كلورو فنيل) ن (ميثل) أمين (٠.١٣ جم، ٠.٧ مل مول) في ثاني ميثيل فورماميد (٣ مل) ٠ ويسخن الخليط عند ١٣٥ ٠م لمدة ٨ ساعات، ثم في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة ٠ ويخفف التفاعل بالماء ويستخلص مرتين بواسطة خلاطات الإيثيل ٠ ويتم غسل الطور العضوي المتحد ثلاثة مرات بالماء، ومرة واحدة بمحلول ملحي، ويجفف (ماكب أ) ويبخر ٠ وتتم عملية التنقية بإجراء كروماتوجراف الوميض مرتين، مع استخدام غسول يتكون من ٣ : ٧ خلاطات إيثيل : هكسان، ثم مع آخر ٢٥ : ٧٥ أسيتون : هكسان، وعقب ذلك تنقية بكروماتوجراف رقيق الطبقة باستخدام ٣ : ٧ أسيتون : هكسان وبذلك ينحج المركب المذكور في العنوان (٠.١٥ جم ن ٨%) على شكل مادة صلبة رغوية بيضاء، ٠.٥ ٠.٦٩ م

Mass Spec (ES+) : M + H (541.2 , 543.2)

مثال ١٦

ن بنزيل ن - { ٤ } [٤] [٣] ن كربو بتريلوكسي - ن (٣، ٤ ثنائي كلورو فنيل) أمينو بروبووكسي [فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين

١٦. ٠.١٦ ن بنزيل ن ث بيوتوكسي كربونيل ن - { ٤ } [٤] [٣] ن كربو بتريلوكسي - ن (٣، ٤ ثنائي كلورو فنيل) أمينو بروبووكسي [فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين

يتم عمل محلول من ن كربونيلوكسي ٣، ٤ ثنائي كلورو أنيلينين (٠.٣٩ جم، ٠.١٣ مل مول) مع ٦٠% من هيدريد اللصوديوم/زيت معدني (٠.٠٦ ر. جم، ٠.١٥ مل مول) في ثاني ميثيل فورماميد (٢ مل) ويقرب الخليط للمدة ١٥ دقيقة ٠ ويضاف ن بنزيل ن - { ٤ } [٤] [٣] يودو بروبووكسي [فنيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين (٠.٧٧ جم، ٠.١٣ مل مول) (تم تحضيره طبقا لطريقة مثال ٦ أ، مع إبدال المركبات الوسيطة الملائمة) ويضاف ثاني ميثيل فورماميد (١ مل)، ويلى ذلك تقليب خليط التفاعل للمدة ٥ ساعات في درجة حرارة الغرفة ٠ ويخفف خليط التفاعل بالماء ويستخلص مرتين باستخدام خلاطات الإيثيل ٠ ويتم غسل الطور العضوي المجتمع ثلاثة مرات

بالماء ، ومرة بمحلول ملح ، ويجفف (ماكب اء) ويخسر . وتتم التنقية باستخدام
كروماتوجراف الوميض ، ويستعمل غسول يتكون من ١٥ : ٨٥ خللات إيثيل : هكسان فينتج
ن بنزيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن - { ٤ [٤] ٣ [ن كربو
بتريلوكسى - ن (٣ ، ٤ ثنائى كلورو فينيل) أمينو بروبو كسى [فينيل] ثيازول ٢
٥ يل { جوانيدين (٠.٠٥٣ جم ، ٥٣%) على شكل رقيقة صفراء باهتة .

Mass Spec (ES+) : M + H (760.4, 762.3)

١٦ ب ن بنزيل ن - { ٤ [٤] ٣ [ن كربو بتريلوكسى - ن (٣ ،
٤ ثنائى كلورو فينيل) أمينو بروبو كسى [فينيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين

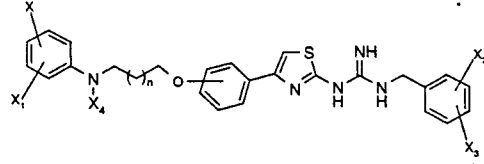
يتم عمل محلول يتكون من ن بنزيل ن ث بيوتوكسى كربونيل ن -
١٠ { ٤ [٤] ٣ [ن كربو بتريلوكسى - ن (٣ ، ٤ ثنائى كلورو فينيل) أمينو
بروبوكسى [فينيل] ثيازول ٢ يل { جوانيدين (٠.٠٦٣ جم ، ٠.٠٨٣ مل مولل) فى
ثانى كلورو ميثان (٢ مل) وكذلك حمض خليك ثلاثى فلورو (٢ مل) ويقرب فى درجة
حرارة الغرفة تحت سطح أرجون لمدة ٣ ساعات . ويتم معادلة التفاعل باستخدام محلول مائى
من ص يدك أ٣ ، ويستخلص ثلاثة مرات باستخدام ثانى كلورو ميثان ، ويجفف (ماكب اء)
١٥ ويخسر ثم ينقى بواسطة كروماتوجراف الوميض ، ويتم الغسيل باستخدام غسول ٣٥ : ٦٥
خللات إيثيل : هكسان وبذلك ينتج مركب العنوان (٠.٠١٣ جم ، ٢٤%) على شكل رقيقة
عديمة اللون .

Massspec.(ES+):M+H(660.3,662.3).1H-NMR(CDC13,400MHz):37.2-
7.6(m,14H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.75(d,J=8.2Hz,2H),6.70(s,1H),5.13(s,2H),4.49(s,2H),3.
98(t,J=5.8Hz,2H)3.89(t,J=7.0Hz,2H),2.05(m,2H),2.0(br,2H)ppm ٢٠

ويوضح الوصف السابق والأمثلة السابقة بالتفصيل كيفية صنع واستعمال مركبات هذا
الاختراع . ومع ذلك ، فإن هذا الاختراع ليس محدودا بالتجسيمات الخاصة بالسلفة الذكر ،
ولكنه يشمل جميع التغييرات فيه ضمن نطاق عناصر الحماية التالية . وتتضمن الاشارات
المختلفة للمؤلفات والبراءات والنشرات الأخرى المذكورة فى هذا الوصف ، الوضع الفنى وترد
٢٥ الاشارة إليها فى هذا الوصف كما لو كانت قد سبق إيضاها بالتفصيل .

عناصر الحماية

١ - مركب ذى الصيغة ١ :



(1)

(١)

التي فيها :

- ٤ X_1, X_2, X_3 يتم اختيارها على حدة من - يد ، - الكيل ك $\tau-1$ ، - الكيل ك $\tau-1$.
- ٥ τ مستبدلة بفلورينات $\tau-1$ ، - الكيل حلقى ك $\tau-3$ ، - ك ن ، - ك (أ) R_1 ، - ك
- ٦ (أ) R_1 ، - ك (أ) R_1 ن (أ) R_2R_1 ، - ك (أ) R_1 ن (أ) R_1 ك (أ)
- ٧ R_1 ، - ن R_2R_1 ، - ن R_1 (ك = ن R_1) ن R_2R_1 ، - ن R_1 (ن ك ن) ك R_3
- ٨ - ن R_1 ك (ن ك ن) ن R_2R_1 ، ن R_1 ك R_1^3 (أ) ن R_2R_1 ، ن R_1 ك (أ) ك (أ)
- ٩ (R_2 ، - كل ، - بر ، - ي ، - فل ، - R_1 ، - أ (ك يد τ) R_3^q ، - أ)
- ١٠ ك (يد τ) أ يد ، - أ ك (أ) R_1 ، - أ (ك يد τ) R_2R_1 ، - أ (ك يد τ)
- ١١ (R_1) ك (أ) R_1 ، - ك R_1 ، - ك R_2R_1 أو - ك (أ) R_3^m ؛
- ١٢ m تساوى صفر ، ١ أو ٢ ؛
- ١٣ q تساوى ١ أو ٢ ؛
- ١٤ n تساوى صفر إلى ٢ ؛
- ١٥ R_1 تمثل - يد ، الكيل ك $\tau-1$ ، - ك فل τ أو - ك يد τ ك فل τ ؛ أو عندما
- ١٦ تؤخذ R_1 و R_2 معا مثل ن R_2R_1 ، فإنه يمكنهما سويا مع النتروجين تكوين حلقة
- ١٧ ذات ٥ إلى ٧ أضلاع مكونة من كربون أو كربون وواحدة أو أكثر من الذرات
- ١٨ المخلطة الإضافية المختارة من أ ، ن أو ك ؛
- ١٩ R_2 تمثل يد ، - الكيل ك $\tau-1$ ، - ك فل τ أو - ك يد τ ك فل τ ؛
- ٢٠ R_3 تمثل الكيل ك $\tau-1$ ، - ك فل τ أو - ك يد τ ك فل τ ؛ و
- ٢١ R_4 تمثل يد ، - الكيل ك $\tau-1$ ، الكيل حلقى ك $\tau-3$ ، - ك أ Ar ، - الكيل
- ٢٢ ك أ ك $\tau-1$ ، أو ك أ أو Ar .

- ١ -٢- مركب وفقا لبند ١ حيث : ١
- ٢ X_2, X_1, X_3 على حدة تمثل يد أو هالوجين ؛ ٢
- ٣ X_4 تمثل ك يد٣ أو Cbz ؛ و ٣
- ٤ $m = ١$ أو ٢ . ٤
- ١ -٣- مركب وفقا لبند ١ حيث : ١
- ٢ X_2, X_1, X_3 على حدة تمثل يد أو كل ؛ ٢
- ٣ X_4 تمثل ك يد٣ ؛ و ٣
- ١ -٤- مركب وفقا لبند ٣ حيث : ١
- ٢ X_1 و X_2 تمثلان كل ؛ ٢
- ٣ X_2 و X_3 تمثلان يد ، ٣
- ٤ X_4 تمثل ك يد٣ ؛ و ٤
- ٥ $m = ١$ ٥
- ١ -٥- مركب وفقا لبند ١ مختار من المجموعة المكونة من : ١
- ٢ ن - بنزِيل - ن - { ٤ - } - { ٣ - } - [٤ - (ن - مِثِيل - ن - فَنِيْل) أَمِينو ٢
- ٣ بيوتوكسى [فَنِيْل { ثِيَازول - ٢ - يِل { جَوَانِيْدِيْن ؛ ٣
- ٤ ن - بنزِيل - ن - { ٤ - } - { ٣ - } - [٤ - (ن - ٣ ، ٤ ، ثَنَائِي كلورو فَنِيْل ٤
- ٥ - مِثِيل) أَمِينو بروبو كسى [فَنِيْل { ثِيَازول - ٢ - يِل { جَوَانِيْدِيْن ؛ ٥
- ٦ ن - بنزِيل - ن - { ٤ - } - [٣ - (٤ - ن - ٤) - (٤ - برومو فَنِيْل) - ن مِثِيل ٦
- ٧ أَمِينو بيوتوكسى (فَنِيْل [ثِيَازول - ٢ - يِل { جَوَانِيْدِيْن ؛ ٧
- ٨ ن - بنزِيل - ن - { ٤ - } - [٣ - (ن - ٤) - بييرازينو بيوتوكسى (فَنِيْل [٨
- ٩ ثِيَازول - ٢ - يِل { جَوَانِيْدِيْن ؛ ٩
- ١٠ ن - بنزِيل - ن - { ٤ - } - [٣ - (٤ - ن - ٤) - ثَنَائِي كلورو ١٠
- ١١ فَنِيْل (- ن - مِثِيل) أَمِينو بروبو كسى [فَنِيْل { ثِيَازول - ٢ - يِل { يورِيَا ؛ و ١١
- ١٢ ن - بنزِيل - ن - { ٤ - } - [٣ - (ن - ٤) - كَرِيو بنزِيلوكسى - ن - (٣ ، ١٢

- ١٣ ٤ - ثنائي كلورو فنييل (أمينو بروبو كسي [فنييل { ثيازول - ٢ - يل { جوانيديين
- ١ -٦- تركيب صيدلي يتضمن مركب وفقا للبند ١ ومادة حاملة ، مخففة أو سواغة مقبولة صيدليا . ٢
- ١ -٧- تركيب صيدلي يتضمن مرحبك وفقا للبند ٥ ومادة حاملة ، مخففة أو سواغة مقبولة صيدليا . ٢
- ١ -٨- استعمال مركب وفقا للبند ١ إلى ٥ لصنع دواء لتثبيط بروتييز مختار من المجموعة المكونة من بروتييز سيستين وبروتييز سيرين ٢
- ١ -٩- الاستعمال وفقا لبند ٨ حيث البروتييز المذكور عبارة عن بروتييز سيستين .
- ١ -١٠- الاستعمال وفقا لبند ٩ حيث بروتييز السستين المذكور عبارة عن كاثيسين K .
- ١ -١١- الاستعمال وفقا لبند ١ إلى ٥ للصنع دواء للعلاج مرض يتميز بفقد العظام .
- ١ -١٢- الاستعمال وفقا لبند ١١ حيث المرض المذكور عبارة عن نخر العظام .
- ١ -١٣- الاستعمال وفقا لبند ١١ حيث المرض المذكور عبارة عن التهاب المناطق المحيطة بالأسنان . ٢
- ١ -١٤- الاستعمال وفقا لبند ١١ حيث المرض المذكور عبارة عن التهاب اللثة .
- ١ ١٥ استعمال مركب وفقا للبند ١ إلى ٥ لصنع دواء لعلاج مرض يتميز بالضعف الزائد في العضاريف أو الأنسجة . ٢

- ١ - ١٦ - الاستعمال وفقا لبند ١٥ حيث المرض المذكور عبارة عن التهاب العظام . ١
- ١ - ١٧ - الاستعمال وفقا لبند ١٥ حيث المرض المذكور عبارة عن التهاب عظام
المفاصل . ٢