

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 32998 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/381**
(43) Date de publication : **02.01.2012**

(21) N° Dépôt : **34058**
(22) Date de Dépôt : **26.07.2011**
(30) Données de Priorité : **30.01.2009 US 61/148,490**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2010/022323 28.01.2010**
(71) Demandeur(s) : **GLAXOSMITHKLINE LLC, ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16 TH STREET PHILADELPHIA PA 19102 (US)**
(72) Inventeur(s) : **CHEN, Pingyun, Y. ; GAULDING, Jeffrey**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **CHLORHYDRATE DE N-((1-S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROPHÉNYL) MÉTHYL]ÉTHYL)-5-CHLORO-4-(4-CHLORO-1-MÉTHYL-1H-PYRAZOL-5-YL)-2-THIOPHÈNECARBOXAMIDE CRISTALLIN**

(57) Abrégé : L'INVENTION PORTE SUR UN COMPOSÉ INHIBANT L'AKT AMÉLIORÉ, LE CHLORHYDRATE DE N-((1-S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROPHÉNYL) MÉTHYL]ÉTHYL)-5-CHLORO-4-(4-CHLORO-1-MÉTHYL-1H-PYRAZOL-5-YL)-2-THIOPHÈNECARBOXAMIDE CRISTALLIN.

الملخص

5

مركب N { (IS) -2- أمينو - 1 - (3- فلورو فينيل) ميثيل [ايثيل]
-5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين
كاربوكساميد هيدروكلوريد محسن لتثبيط AKT .

10

15

20



32998

02 JAN 2012

الوصف الكامل

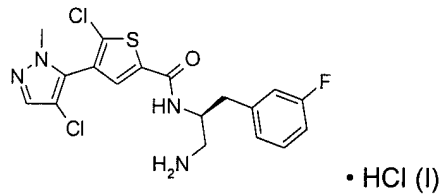
5

المجال التقني

هذا الاختراع يتعلق بمركب معدل مثبط لبروتين كيناز B (مشار اليه هنا PKB/Akt أو AKT, PKB والملاح الهيدروكلوريدي لـ N { IS } -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد في صورته البلورية .

10

والمركب ممثل بالشكل التركيبي الكيميائي I .



والمركب المذكور الخاص بهذا الاختراع ذو فائدة في تثبيط نشاط الـ Akt وفي علاج

الأورام والتهاب المفاصل .

شرح مختصر للرسومات

15 الشكل رقم (1) : الرسم التوضيحي 1 يبين نمط حيودي ذروي لأشعة X- (PXR) للصورة البلورية لـ N { IS } -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد .

الشكل رقم (2) : الرسم التوضيحي 2 يبين نمط حيودي ذروي لأشعة X- (PXR) للصورة

20 البلورية لـ N { IS } -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل {

5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2-

ثيوفين كاربوكساميد .

الشكل رقم (3) : الرسم التوضيحي 3 يبين نمط حيودى ذروى لأشعة X- (PXRD) للصورة

الابلورية لـ N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل

5 { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- 5

ثيوفين كاربوكساميد .

الوصف التفصيلي

الـ N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل } -5- كلورو -

4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد هو

10 . المركب الموضح والمشار اليه مع أملاحه المقبولة دوائياً والذي يعمل كمثبط لنشاط AKT .

وتحديداً فى علاج الأورام والتهاب المفاصل فى التطبيق الدولى للبراءة الدولية رقم

PCT / US 08/053269 والمدرج دولياً بتاريخ 7 فبراير 2008 والمنشق فى البراءة الدولية

رقم 098104/08 وتاريخ النشر 2008/8/14 والمركب فى المثال 96.

والتوضيح المدرج فيما يلى موضح طبقاً للتطبيق الدولى رقم PCT/ US 08/053269

15 - الذى يشرح تحضير الـ N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل } -

5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين

كاربوكساميد.

ومع ذلك فإن الصورة الهيدروكلوريدية المحضرة بالاجراءات فى المثال 96 للتطبيق

الدولى رقم PCT/ US 08/053269 تكون فى صورة غير بلورية .

20 وقد وجد حالياً أن الملح الهيدروكلوريدى للمركب N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3-

فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل } -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5-

يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد يمكن تحضيره فى صورة بلورية وهذه الصورة البلورية لها

مزايا متعددة تفوق الحمض الحر وصورة الأملاح الأخرى والتي تشمل الصورة الهيدروكلورية

اللامتبلورة .

والصورة البلورية من المركب N { (IS) -2- أمينو - 1 -] (3- فلورو فينيل) ميثيل
[ايثيل] { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين
كاربوكساميد يمكن تشكيلها بشكل أفضل في صورة جرعات دوائية صيدلانية وتحديداً في
صورة أقراص .

5 ولها أيضاً ثبات وتوازن كيميائي محسن ومعدل والصورة البلورية تكون في صورة لا
مائية غير مسترطبة ولها قدرة جيدة على الذوبان في الوسط الحيوي المختص والصورة البلورية
مسترطبة "مائية" .

وحيث المركب الحر ذو فائدة كبيرة كمثبط لنشاط AKT وتحديداً في علاج الأورام
والتهاب المفاصل فإن الصورة البلورية من الملح الهيدروكلوريدي الـ N { (IS) -2- أمينو -
10 - 1 -] (3- فلورو فينيل) ميثيل [ايثيل] { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI -
بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد لها مزايا إضافية .

والمركب في هذا الاختراع الـ N { (IS) -2- أمينو - 1 -] (3- فلورو فينيل)
ميثيل [ايثيل] { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2-
ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد في صورة بلورة والذي يشار اليه فيما يلي بالمادة الفعالة او
15 المركب A وله فائدة كمثبط لنشاط AKT وتحديداً علاج الأورام والتهاب المفاصل .

ويمكن عطاء المادة الفعالة في شكل جرعات مناسبة تحضر بواسطة اتحاد المادة الفعالة
مع الحامل (الوسيط) الدوائي المناسب أو مخفف طبقاً للتقنيات المعروفة للمختصين وهذا المجال
كما هو موصوف في التطبيق الدولي رقم PCT/US 08/053269 .

ولذلك فإن الاختراع المقدم يشمل في ماده تركيبات دوائية تتضمن الـ N { (IS) -2-
20 أمينو - 1 -] (3- فلورو فينيل) ميثيل [ايثيل] { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل -
HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد في صورة بلورة كمادة
فعالة ونشطة مصحوبة بالحامل الوسيط الدوائي المناسب أو المخفف الدوائي المناسب .

والمركب A في الاختراع يمكن اعطائه عن طريق الفم أو الحقن أو تحت الجلد أو
استخدامه بشكل موضعي - والحقن هنا يشمل الحقن في الوريد أو داخل العضل أو تحت الجلد

او داخل الأنف او داخل المستقيم او داخل المهبل أو داخل الغشاء - ابريتونى - والاعطاء عن طريق الفم هو المفضل بصفة عامة .

المركب A يمكن تشكيله فى صورة جرعات مناسبة لكل طريق من طرق اعطاء الدواء وهذه الصورة تشمل الكبسولات والأقراص والأقراص الصغيرة والمسحوق "بودرة" والحبيبات - وفى مثل هذه الصور الصلبة للجرعات فإن المادة الفعالة والنشطة تخط بشكل عام مع واحد 5 على الأقل من المخففات الخاملة .

وصور الجرعات المعطاة عن طريق الفم يمكن أن تشمل أيضا كما هو معتاد بعض المواد الإضافية غير المخففات الخاملة مثل عوامل التزليق والإنسياب ومضادات الأكسدة - وفى حالة الكبسولات والأقراص والأقراص الصغيرة فإن صور التشكيلات للجرعات يمكن أن تشمل أيضا عوامل دارئه - والأقراص الصغيرة يمكن اضافة لذلك اعدادها للأعناق للمشمتمل الباقي . 10 والتحضيرات طبقا لهذا الاختراع المعدة للإعطاء عن طريق الحقن تشمل محاليل سائلة معقمة ومع ذلك فإنه يمكن استخدام معلقات غير سائلة للمستحلبات ومثل هذه الصور الدوائية للجرعات يمكن أيضا أن تحتوى على اضافات كالمواد الحافظة وعوامل الترطيب "الابلال والتندية" وعوامل التناضح والعوامل الدارئة وعوامل الاستحلاب وعوامل التفتت.

ويمكن تعقيمها بواسطة على سبيل المثال الترشيح خلال مرشح مانع "حاجز" للبكتيريا أو بواسطة إدخال ادخال عوامل تعقيم الى التركيبات أو بواسطة تعريض التركيبات للاشعاع او تسخين التركيبات وإعطاء الجرعات المحتوية على المادة الفعالة "النشطة" الموجودة فى هذا الموضوع بوحدات الجرعات الدوائية "الصيدلانية" المذكورة سابقة ولتكون بكميات مناسبة فإنه يفضل أن يتم اختيارها من المتوسط من 0.001 الى 100 مجم/ كجم من الوزن الكلى للجسم والأفضل أن يكون من 0.001 الى 50 مجم/ كجم. 15

وعند علاج المريض الذى يحتاج لتثبيط AKT وذلك فى علاج الأورام او التهابات المفاصل فإنه يفضل اعطاء الجرعة المنتقاة والمختارة من 1-6 مرات يوميا وذلك عن طريق الفم أو الحقن . 20

والصور التركيبات المفضلة للإعطاء تشتمل الاعطاء الموضعي أو الشرجي أو عبر الجلد بواسطة الحقن أو بطريقة مستمرة عن طريق السكب والصب الوريدي- ووحدهات الجرعات الفموية التي تعطى عن طريق الفم والتي تغطي للانسان يفضل أن تحتوى من 0.05 الى 3500 مجم من المادة النشطة "الفعالة" والأكثر تفضيلاً أن يكون من 0.5 الى 1 مجم من المادة الفعالة "النشطة".

5

وعند الاعطاء عن طريق الفم فيفضل استخدام جرعات أقل - ومع ذلك فإنه يمكن اعطاء جرعات عالية عن طريق الحقن عندما يكون ذلك آمناً ومناسباً للمريض .
والجرعات السابقة تتعلق بالكمية المفضلة من المادة الفعالة والتي يعبر عنها بالحمض الحر .

- 10 وسيكون من الواضح للمختصين بهذا المجال أن الكمية النموذجية المثالية والفروق الفردية في مقدار الجرعة من المادة الفعالة والنشطة ويتم تحديدها حسب طبيعة ومدى الحالة التي يتم علاجها وحسب صورة الدواء وطريقة اعطاء ومكان الحقن والمريض المحدد الذي يتم علاجه وهذه الكميات المثالية يتم تحديدها بالتقنيات المناسبة .
- وايضا سيكون من المعروف والمقدر لدى المختصين بهذا المجال أن كورس ومدة العلاج النموذجي أى عدد الجرعات من المادة الفعالة النشطة المعطاة يوميا لعدد معين من الايام 15 يمكن تحديدها بواسطة هؤلاء المختصين وذلك باستخدام الاختبارات المناسبة لتحديد فترة "كورس" العلاج .

- وبصفة عامة فإن المركب في هذا الاختراع يتم تحضيره بإذابة القاعدة الحرة الـ N } (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] إيثيل - 5- كلورو - 4- (4- كلورو - 1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد في مذيب عضوي مناسب مثل 20 ميثيل - T بيوتيل اثير MTBE - وبعد ذلك إضافة HCL الى هذا المحلول مثل 4MHCL في ديوكسان مع التسخين - على سبيل المثال الى 42°س لمدة 4 ساعات ويترك المحلول ليبرد ويتم الترشيح للاستخلاص مركب هذا الاختراع ويتم تجفيفه بان يخفف على سبيل المثال فى الفراغ بالتفريغ أو هواء ويخفف فى درجة حرارة مرتفعة . والمذيبات العضوية يتم الحصول عليها

متاحة من شركة الدريخ للكيماويات و ميلوكى ويسكونزين . ولأن المادة الفعالة "النشطة" دوائياً
وصيدلانياً الخاصة بهذا الاختراع تعمل كمثبط AKT .

ولذلك فإن له فاعلية دوائية فى علاج الأورام والتهاب المفاصل ولذلك فان هذا الاختراع
يتعلق بطريقة لعلاج أو تقليل شدة أى من أنواع الأورام التالية :

- 5 أورام المخ "جليوما" او جليوبلاستومات او متلازمة بانيان - زوانانا او مرض كودن او
مرض لهيرميتى - دوكلوس - أورام الثدي او أورام الثدي الملتهبة التى بها التهابات - ورم
ويلمز - ايونجز ساركوما - رابدوميوساركوما - ابينديموما - بلاستوما النخاع المستطيل -
أورام القولون - الرأس والعنق - الكلى - الرئة - الكبد - ميلانوما - أورام المبايض -
البنكرياس - البروستاتا - ساركوما - ساركوما العظام - أو ورم الخلايا العملاقة للعظم -
- 10 أورام الغدة الدرقية - كيوكيميا - خلايا T الليمفاوية أو الليوكيميا النخاعية المزمنة او ليوكيميا
الخلايا الشعرية - الليوكيميا الليمفاوية الحادة - الليوكيميا النخاعية الحادة وليوكيميا خلايا
النيوتروفيل المزمنة - ليوكيميا خلايا T الليمفوبلاست الحادة بلازما سيتوما ليوكيميا- خلايا
الاميونوبلاستا الكبيرة - ليوكيميا ميجاكاربوسيت الحادة - ليوكيميا بروميلوسيت - ليوكيميا
خلايا الدم الحمراء - الليمفوما الخبيثة - اليمفوما الهودجكينز - والليمفوما الغير خودجكينز -
- 15 ليمفوما خلايا T ليمفوبلاست - ليمفوما بروكيت - الليمفوما الحويصلية - وبلاستوما الأعصاب
- سرطان المثانة - وسرطان بطانة الجهاز البولى - سرطان الرئة - سرطان الفرج - سرطان
عنق الرحم - سرطان بطانة الرحم - سرطان الكلى - ميزوتيليوما - سرطان المرئ -
سرطان الغدد اللعابية - سرطان خلايا الكبد - سرطان المعدة - سرطان الأنف والحلق -
سرطان الفم - السرطان الغموى "تجويف الفم" أورام سرتوما الجهاز الهضمى GIST -
- 20 وسرطان الخصية .

وكما هو موضح فى البراءة PCT/ US 2008/053269 فإن المركب الموجود فى هذا
الاختراع والمحضر طبقاً لما هو موصوف فى PCT/US /053269 تم اختبار نشاطه بصفة
عامة طبقاً لقياسات انزيم AKT والموصوفة فى PCT/ US 008/053269 وعلى الأقل فإن

- واحد من الاختبارات التي تم عملها كانت لها قيمة PIC50 تساوى 9 مقابل طول كامل من AKTI وتساوى 8 مقابل طول كامل من AKT2 وتساوى 8.8 مقابل طول كامل من AKT3 .
- وباستخدام لفظ "علاج" ومشتقاته المدرجة هنا فهو يعنى العلاج الدوائى والعلاج الوقائى ذو قيمة على سبيل المثال عندما يكون شخص ما معرض بشكل كبير أن يمرض بالسرطان أو عندما يكون الشخص قد تعرض للمواد المسرطنة .
- 5 وكما استخدم هنا فإن اللفظ "الكمية المؤثرة والفعالة ومشتقاتها " تعنى تلك الكمية من العقار والدواء أو العامل الدوائى الصيدلانى الذى سيحفز للاستجابة الحيوية أو الطبية لنسيج أو جهاز لحيوان أو انسان والذى يتم تفريزه بواسطة الباحث أو الطبيب .
- اضافة لذلك فان لفظ الكمية الفعالة المؤثرة علاجياً ومشتقاته يعنى أى كمية والتي عند مقارنتها بالشخص المقابل الذى لم يتلق مثل هذه الكمية فان الكمية الفعالة علاجياً تتسبب فى 10 تحسن العلاج أو الشفاء ومنع أو إصلاح وعلاج المرض أو الاضطراب أو الأعراض الجانبية أو تقليل من معدل تقدم المرض أو الاضطراب والخلل . وهذا اللفظ يشتمل ايضاً فى معناه الكميات الفعالة لتحسين والاسراع بالوظائف الفسيولوجية .
- واستخدام اللفظ "الاعطاء - التساهمي" ومشتقاته فى هذا الاختراع يشير إما الى الاعطاء التلقائى أو اى من الطرق للإعطاء المتباعد المتتابع للمركب A وللمادة الفعالة أو المواد الفعالة الأخرى والمعروف فائدة فى علاج السرطان وتشمل العلاج الإشعاعى أو الكيمايى أو فائده فى 15 علاج التهاب المفاصل .
- واللفظ والمادة الفعالة أو المواد الفعالة الأخرى - المستخدم هنا يشمل أى مركب أو عنصر دوائى والمعروف بكونه يتمتع بخصائص ومزايا عند اعطائه لمريض فى احتياج للعلاج من السرطان أو التهاب المفاصل .
- 20 ويفضل أنه لم يكون الاعطاء لمريض فى احتياج للعلاج من السرطان أو التهاب المفاصل . ويفضل أن لم يكن الاعطاء بشكل تلقائى أن تعطى المركبات فى أوقات متقاربة من بعضها .

وايضا فليس من المهم أن تكون المركبات المعطاة لها نفس الصورة الدوائية فمثلاً يمكن أن يعطى أحد المركبات بشكل موضعي وربما أعطى مركب آخر عن طريق الفم. ولذلك فإن أى عامل مضاد للسرطان والذي له نشاط يعاكس السرطان الذى يتم علاجه يمكن أن يعطى تساهميا فى علاج السرطان فى هذا الاختراع المقدم .

5 وأمثلة هذه العوامل يمكن الاطلاع عليها فى مبادئ السرطان وعلم الأورام الذى كتبه V.T زميتا و S هلمان - الناشران - الطبعة السادسة فى 2001/2/15 - ليبيكون وليامز ويلكينز الناشره .

والاشخاص المختصون بهذا المجال سيكون لديهم القدرة على تحديد أن من الاتحادات بين هذه العوامل سيكون نافعاً فى العلاج اعتماداً على السمات المحدد للدواء والسرطان المنخفض .

10

والعوامل النموذجية المضادة للسرطان التى لها فائدة فى هذا الاخترا تشمل ما يلى بدون الحصر أو التقييد بذلك :

العوامل المضادة للانايبب الدقيقة "انتيكروتيوبيول" مثل ثنائى التيريبينوبيدات والكالويدات - الفينكا - ومركبات تنسيق البلاتينيوم - وعوامل القلوية - الكيلاتتيج مثل ماستلادات النيتروجين - اوكسازافوسفورينات - الكيل سلفونات - نيتروسيورياز - تريازينات .

15 وايضا عوامل المضادات الحيوية مثل انتراسيكلينات - اكينوميسينات - بليوميسينات - ومثبطات انزيم التوبوأيزومير مثل ابيدوفيلوتوكسين - ومضادات نواتج الايض مثل اشباه البيورين والبيريميدين - والمركبات المضادة للفلويت ومثبطات انزيم التوبوأيزومير I مثل كامبيثوتيسين - والهرمونات وأشباها ونظائرها - ومثبطات طريق توصيل الاشارات ومثبطات تخليق انزيم تيروزنكينيز الذى يعمل بدون مستقبلات - وعوامل العلاج المناعى وعوامل

20 بروبوتوتيك ومثبطات اشارات تحفيز تكاثر الخلية.

والأمثلة للمادة أو المواد الفعالة الأخرى التى تعمل كعوامل مضادة للسرطان والتى تستخدم بالاتحاد أو الاعطاء التساهمى مع المركب A فى هذا الاختراع هى عوامل دوائية - والعوامل المضادة للانايبب الدقيقة والعوامل المضادة للانقسام الميتوزى هى عوامل مضادة

تطور محددة النشطة ضد الانابيب الدقيقة لخلايا الورم خلال M او طور الانقسام الميتوزى خلال دورة الخلية - تكاثر الخلية .

والأمثلة المضادة لمضادات الانابيب الدقيقة تشتمل التالى ولكنها ليست محصورة عليه :

ديتيربينيدات والكالويدات الفينكا - والديتيربينيدات المشتقة من مصادر طبيعية هي

- 5 عوامل مضادة للسرطانات لطور محدد والتي تعمل عند المرحلة لـ G2 IM فى دورة الخلية وتكاثر الخلية ويعتقد أن الديتيربينيدات تقوم بتوازن الوحدة التحتية الفرعية من B - تيوبولين عن طريق الارتباط والاتحاد بهذا البروتين - وبعد ذلك يحدث منع وتثبيط لفك البروتين بإيقاف الانقسام الميتوزى مما يتبعه موت للخلية .

وأمثلة الديتيربينيدات تشمل - وليست محصورة فى على باكليتاكسل ونظيره -

- 10 ودوكيتاكسل - وباكليتاكسل و OB - 20 - ابوكسى - α 221 α B 74 α B10 α 13 سداى هيدروكسى تاكس - 11 - N - 9 - واحد و 10.4 ثنائى اسيتات و 2- بنزوات 13 استر مع (3S , 2R) و N - بنزويل -3- فينيل ايزوسيرين وهو منتج طبيعى من الديتيربين تم استخلاصه من شجرة الطقوس الباسيفيك - تاكساس بريفوليفيا وهو متاح تجاريا كمحلول قابل للحقن تاكسول ®.

- 15 وهو عنصر من عائلة التاكسان من التربينات وتم استخلاصه للمرة الأولى فى 1971 بواسطة وانى وآخرين J - أم - SOC, CHEM - 2325 : 93 - 1971 والذى قام بتحديد تركيبته وخصائصه باستخدام أشعة X وطرق التصوير البلورى .

وأحد آليات نشاطه ترجع الى قدرة الباكليتاكسيل على الارتباط بالتىبولين وبلك يمنع نمو

خلايا السرطان SCIFF وآخرين SCI, ACOD , NATT, PROC الولايات المتحدة الامريكية 77

- 20 - 1561 : 1565 - 1980 ، SCIFF ، وآخرين NATUREC 277 - 665 : 667 - 1979 ، كومار CHON , BIOL, T 256 - 10435 : 10441 - 1981 .

ولمراجعة تكوين ونشاط مضادات السرطان لبعض مشتقات الباكليتاكسل انظر I.G.O

كينجستون وآخرين ودراسات فى الكيمياء العضوية الجزء 26 بعنوان "منحنيات جديدة للمنتجات

الكيمائية الطبيعية 1968 " أتور - رحمان - QUESNE LE, P.W الناشر "الزنفير امستردام
- 1986" الصفحات 219 : 235 .

وتم تقديم البالكيتاكسل للاستخدام الاكلينيكي في علاج سرطان المبيض الغير قابل للعلاج
وذلك في الولايات المتحدة "مارك مان وآخرين - صحيفة يال للطب وعلم الاحياء 64 : 583-

1991 جاك جوير وآخرين MED. , INDEN, ANN 111 : 273 - 1989 - ولعلاج سرطان
الثدى "هولمز وآخرين NAT. J - سرطان INIT 83-1797-1991 . وهو ايضا مرشح بقوة
لعلاج سرطانات الجذ EINZING وآخرين SOC. AM. PROC. ONCAL , CLIN 20 : 46 -
وأورام الرأس والعنق "فوراستير وآخرين ONCAL. SEM 20-56 -1990" .

والمركبات ايضا فعال في علاج مرض التكريس المتعدد للكلية "WOO وآخرين

10 NATRONE 368-750-1994 - وأورام الرئة وعلاج الملاريا - ولكن علاج المرض
بالبالكيتاكسل يتسبب في تنشيط نخاع العظم - الخطوط العمرية المختلفة للخلية R.J, IGNOFF
وآخرين - دليل جيب العلاج الكيمائي لسرطان 1998 وذلك يتلق بمدة اعطاء الجرعات فوق
التركيز المبدئي "المطلوب لظهار النتيجة " 50 نانوميتر - C.M, KEANRS - وآخرين -
محاضرات في علم الأورام 3 (6) صفحات 16 : 23-1995.

15 "دوكيتاكسيل" (3سو 2ق) - N - كاربوكسي -3- فينيل ايزو سيرين و N - رباعي
بيوتيل استرو 13- استر مع BO - 20 ايبوكسي - 2.1 α B 7.4 - 10 B 13 α سداسي
هيدروكسي تاكسي - 11-N - 9 واحد - 4- اسيتات - 2- بنزوات ثلاثي هيدرات .

وهو متاح تجارياً كمحلول قابل للحقن تاكسوتير ® - والدوكيتاكسيل يوصف لعلاج

سرطان الثدي - والدوكاتاكسلي هو مشتق شبه مخلق من البالكيتاكسل Q-V تم تحضيره

20 باستخدام مادة خام طبيعية - 10 منزوع الاستيل - باكساتين III مستخلصة من ابرة - مسلة
شجرة الطقوس الاوروبية .

والكسالويليدات الفينكسا هي عوامل مضادة لسرطان تعمل ضد طور ومرحلة محددة

مشتقة من نبات البيرويونيكلي والكالويليدات الفينكسا تعمل على الطور M "مرحلة الانقسام

الميتوزى " لدورة الخلية "تكاثر الخلية" بواسطة ارتباطهما بشكل محدد بالتوبوبولين . وبعد ذلك فإن جزئ التوبوبولين المرتبط لا يصبح قادراً على التجميع ليشكل أنابيب دقيقة .

ويعتقد أن الانقسام الميتوزى يتوقف فى مرحلة الميتافيز - طور التقابل - ويتبعه موت الخلية - والأمثلة الالكالويليدات تشمل مايلى مع عدم اقتصارها عليه :

5 "فينبلاستين و فينوربلين - والفينيلاستين - وفينكساليوكوبلاستين سلفات متاح تجارياً فى شكل محلول قابل للحقن فيلبان ® ومع ذلك فيمكن اعطائه كخط علاجى ثانى فى الأورام الصلبة المختلفة - وهو يعطى مبدئياً فى علاج سرطان الخصية والأورام الليمفاوية المختلفة وتشمل مرض هودجكينز ليمفوما الخلايا الليمفاوية والخلايا الهستوستيك وحدوث تثبيط فى النخاع هو الذى يحدد الجرعة التى تؤدى لظهور الأعراض الجانبية للفينبلاستين .

10 والفينكريستين والفينكاليوكوبلاستين و 22 اوكسا - سلفات - موجودة تجارياً فى صورة محلول قابل للحقن مسمى امينكوفين ® .

ويعطى الفينكريستين لعلاج اللبوكيميا الحادة ووجد أيضاً أنه مضيفى علاج بعض أنواع الليمفوما الخبيثة الهودجكينز - والفيرهودجكينز .

والتأثيرات العصبية والصلع هى أكثر الأعراض الجانبية شيوعاً للفينكريستين وبنسبة أقل يمكن حدوث تثبيط للنخاع او التهاب بطانة الجهاز الهضمى فينوربلين 4.3 - ثنائى هيدرو - 4 منزوع الاوكسجين - C - نورفينكا ليوكوبلاستين [R*, R*) - 3.2- ثنائى هيدروكسى بيوتان اديوات (2 : 1) "ملح" وهو متاح تجارياً فى صورة محلول قابل للحقن فى فينوربلين تارتترات "نافثيلين ®" وهو الكالويدفينكا لشبه مخلق .

والفينوربلين يعطى كعنصر مفرد أو متحداً مع عناصر العلاج الكيمايى الأخرى مثل سيسلاستين فى علاج الأورام الصلبة المختلفة وتحديداً الخلايا الغير صغيرة فى الرئة وأورام الندى المتقدمة واورام البروستاتا التى لا تستجيب للهرمونات وتثبيط النخاع هو أكثر الأعراض الجانبية شيوعاً للفينوربلين التى تحدد الجرعة .

والمركبات المنسقة للبلاتينيوم هى عوامل مضادة للسرطان تميز محددة لطور معين والتى تتفاعل مع DNA .

ومركبات تنسيق البلاتينيوم تدخل خلايا الورم وتتفاعل معه وتكون داخل الخلية او داخل الـ DNA شرائط تعتبر فوق "يربط تطالبا مع DNA" مما يسبب حدوث تأثيرات بيولوجية معاكسة للورم وأمثلة مركبات تنسيق البلاتينيوم تشمل ما يلي وليست مقصورة عليه لسيلاتين وكاربوبلاتين .

- 5 سيسلاتين - سيس - دايا مينيد يكلوروم بلاتينيوم والموجود تجاريا في صورة محلول قابل للحقن يعرف بلاتينول ® - وسيسبلانين يوصف مبدئيا في علاج الأورام المنتقلة الى الخصية والمبايض وسرطان المثانة المتقدم والجرعة المبدئية المحددة .
- للاعراض الجانبية للسيسلاتين وهي تأثيره السام على الكلى والذي يمكن التحكم فيه بواسطة الاماهة والتزويد بالماء وادرار البول - وكذلك من الأعراض الجانبية تأثيره السام على الأذن والكاربوبلاتين - والبلاتينيوم ودايامين [1.1- لسكلوبيوتات - ثنائي كاربوكسيلات (5.5.2.2) موجودة تجارياً في صورة محلول قابل للحقن يسمى بارابلاتين .
- والكاربلاتين يوصف في الخطر الأول والثاني في علاج السرطان المبايض المتقدم وحدث تثبيط للنخاع يحدد الجرعة التي ينتج عنها سمية الكاربوبلاتين .
- وعومل الألكلة هي مضادات للسرطان تعمل على طور محدد وهي اليفية للالكترونات بشدة وتحديدأ فان عوامل الالكلة تكون روابط تساهمية بواسطة الالكلة مع الـ DNA من خلال 15 التعبيرات داخل النواة للجزء DNA مثل فوسفات - امينو - سلفهيدريل - هيدروكسيل - كربوكسيل ومجموعات الاميدازول .
- ومثل هذه العمليات تخل بوظيفة الحمض النووي مما يؤدي الى موت الخلية - وأمثلة المواد الالكالويدية تتضمن ولكن تنحصر على المساحيق النيتروجينية مثل سايكلو فوسفاميد - ميفالان - وكلورامبيوسيل - الكيل السلفونات مثل باسولفات - والنيتروزويوريات مثل 20 كارميوستين وتريازين مثل ديكاربازين .
- وسايلكوفوسفاميد 2- [ثنائي (2- كلورو ايثيل) أمينو] رباعي هيدرو - H2 - 2.3.1- اوكسازافوسفورين -2- اكسيد أحادي هيدرات - تكون متاحة تجاريا في محاليل للحقن او على هيئة أقراص مثل CYTOXAN® والسايلكوفوسفاميد اما يوجد كمادة مفردة او متحدة "مركب"

مع مواد عقارية "دوائية" أخرى وتستخدم فى علاج الأورام الليمفاوية الخبيثة - اسرطانية - ورم خبيث فى نخاع العظام - سرطانات الدم .

وهذه المواد لها أعراض "آثار" جانبية مثل الصلح - الغثيان - القيء - نقص فى كرات الدم البيضاء .

5 والميلفالان - 4 [ثنائى (2- كلورو ايثيل) أمينو] - L فينايل الاتين - تكون متاحة تجارية فى محاليل الحقن أو على هيئة أقراص مثل LAKERNA® - والميلفالان يستخدم كعلاج مسكن لتخفيف آلام الأورام الخبيثة فى نخاع العظام وسرطان النسيج الطلائى للمبيض الغير قابل للاستئصال .

والآثار والأمراض الجانبية الأكثر حدوثاً مع الميلفالان هى تهيب "تثبيط" نشاط نخاع

10 العظام .

والكلورامبيوسيل ، ب [ثنائى (2- كلورو ايثيل) أمينو] حمض بنزين بيوتانويك - تكون متاحة تجارياً على هيئة أقراص LEVKERAN® - الكلورامبيوسيل يستخدم كعلاج مسكن لتخفيف آلام سرطان الدم الليمفاوى المزمن .

والسرطانات الليمفاوية مثل الورم الساركومى الليمفاوى والورم الليمفاوى بالحويصلات

15 العملاقة .

والآثار الجانبية الأكثر حدوثاً مع الكلورامبيوسيل هى تهيب وتثبيط ونشاطه نخاع

العظام.

والباسولفان - 4.1 بيوتانيدول ثنائى ميثان السلفونات تكون متاحة تجارياً على هيئة

أقراص MYLERAN® - والباسولفات يستخدم كعلاج مسكن للتخفيف من آلام سرطان الدم

20 المزمن الناشئ فى نخاع العظام.

والآثار الجانبية الأكثر حدوثاً مع الباسولفان هى تهيب وتثبيط نشاط نخاع العظام.

والكاميوستين ، 3.1 [ثنائى (2- كلورو ايثيل) - انيتروزوريون] - انيتروزوريون تكون متاحة تجارياً على

هيئة فنية دواء صغيرة مفردة من الزجاج تحتوى على مادة سهلة الذوبان أو قابلة للذوبان مثل

BICNU® - والكارميوستين يستخدم كعلاج مسكن اما منفرداً او بإتحاده وتركيبه مع مواد

أخرى لتخفيف آلام أورام المخ - والأورام الخبيثة فى نخاع العظام والسرطانات الليمفاوية الـ HODGKIN'S والغير HODGKIN'S والآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للكارباموستين هى تثبيط نشاط وحيوية نخاع العظام .

والديكاربازين ، 5- (3.3- ثنائى ميثيل -1- تريازينو) اميدازول -4- كاربوكساميد

- 5 تكون متاحة تجارياً على هيئة قنينة دواء زجاجية صغيرة مفردة تحتوى على مادة كـ DTIC- DOME® والديكاربازين يستخدم فى علاج السرطان الثانوية للأورام الحميدة المؤلفة من خلايا الميلانين بالجلد.

ويستخدم مركباً مع المواد الأخرى لعلاج مرض HODGKIN'S ومن آثاره الجانبية الأكثر شيوعاً - الغثيان - القيء - ضعف او فقدان الشهية .

- 10 والمضاد الحيوى مضاد السرطانات هى مواد غير متخصصة تتحد مع او تحشر وغرز بين DNA وهذا يتسبب فى الحصول على مركبات DNA ثابتة أو فصل شريط الـ DNA والذى يخل بالوظيفة الطبيعية للأحماض النووية مما يؤدى الى موت الخلية .
ومن لمثلة هذه المواد الاكتينومييسين مثل داكلينومييسين والانتروسيكلين مثل دانوريوبيسين - دوكسوبيسين - وبليوميسين .

- 15 وداكلينومييسين تعرف ايضا اكلينومييسين D وهى تتاح تجارياً على هيئة مواد للحقن مثل COMEGEN® والداكلينومييسين تستخدم فى علاج ورم WILM'S والورم الساروكومى فى ألياف العضلات المخططة .

والآثار الجانبية الأكثر شيوعاً مع داكلينومييسين هى الغثيان - القيء - ضعف أو فقدان الشهية .

- 20 والدارنوريوبيسين (BS - ثنائى) -8- استيل - 10 [أمينو - 6.32 - ثلاثى دى أوكسى - α - L - ليكسوهكسوبييرانوسيل (أوكسى) 10.9.8.7 - رباعى هيدرو - 11.8.6 - ثلاثى هيدروكسى -1- ميثوكسى - 12.5 نفثاسينيديون هيدرو كلوريد والمتاحة تجارياً فى صورة مادة للحقن مثل DAUNOXOME® أو مثل CERUBIDINE® .

والدانوريوبيسين تستخدم لإعادة التحفيز فى علاج سرطان الدم الحاد الغير الليمفاوى .

وايضاً ساركوما KAPOSI'S المتعلقة بـ HIV . والآثار الجانبية الأكثر حدوثاً مع دانورويبيسين هي تثبيط نشاط وحيوية نخاع العظام.

والدوكسوروبيسين (8S, 10S) - [3- أمينو 6.3.2- ثلاثى دى أوكسى - L - α - ليكسو - هكسوبيرانوسيل (اوكسى)] - 8 - جلايكوليول 10.9.8.7- رباعى هيدرو 11.8.6- ثلاثى هيدروكسى - 1 - ميثوكسى 12.5- نفثاسينديون هيدروكلوريد والمتاحة تجارياً فى 5 صورة مادة للحقن مثل ADRIAMYCIN RDF®, RUBEX® .

والدوكسوروبيسين يستخدم فى علاج سرطان الدم الليمفاوى الحاد - وسرطان الأرومة النخاعية الحاد بالدم .

وايضاً يستخدم فى علاج بعض الأورام الصلبة والأورام الليمفاوية والآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لهذه المادة هي مثبط نشاط وحيوية نخاع العظام . 10

بليوميسين وهي عبارة عن خليط من مضادات حيوية من الجلايكوببتيد السام او المدمر للخلايا يتم عزلها وفصلها واستخلاصها من شريط من STREPTOMYCES VERTICILLUS تتاح تجارياً فى صورة BLENOXANE® .

والبليوميسين تستخدم كعلاج مسكن لتخفيف آلام سرطان الخلايا القشرية والأورام الليمفاوية الخبيثة وسرطان الخصية وذلك إما فى صورة مفردة أو مركبة مع مواد أخرى. 15 والآثار الجانبية للبليوميسين والأكثر حدوثاً هي التسمم الرئوى والجلدى . والمواد المثبطة توبو أيزو ميريز II تتضمن ولا تقتصر على ايببيودجوفيللو توكسين . والايبيبودوفيللو توكسين هي مواد متخصصة مضادة للسرطانات مشتقة من نبات نفاح الجن "نبات شديد التخدير" .

وهذه المواد تؤثر على الخلايا فى مراحل G2, S فى دورة الخلية عن طريق تكوين مركب رباعى مع توبو أيزوميريز II و DNA مما يتسبب فى كسر وفصل شريط الـ DNA وهذه الشريط المكسور أو المنحل من الـ DNA يتراكم مما يؤدي الى موت الخلية- ومن أمثلة هذه المواد ايتوبوسيد ، تينيوبوسيد . 20

وايتوبوسيد 4 - دى ميثيل - ابيبودوفيلوتوكسين 9- [6.4 - O - (R) - ايثيليدين - D, B -
- جلوكوبيرانوسيد] تتاح تجارياً في صورة محلول للحقن أو كبسولات مثل VEPESID® والتي
تشهد بـ 16 - VP .

والايتوبوسيد تستخدم منفردة أو مركبة مع مواد كيميائية أخرى لعلاج سرطانات الخصية
والرئة . 5

والآثار الجانبية الأكثر حدوثاً مع ايتوبوسيد هي تثبيط نشاط وحيوية نخاع العظام -
ونقص فليكيرات الدم البيضاء يكون أكثر من نقص الصفائح الدموية .

وتينيبوسيد ، 4- دى ميثيل - ابيبودوفيلوتوكسين 9 [6.4 - O - (R) - ثينيليدين -
D, B - جلوكوبيرانوسيد] تتاح تجارياً كمحلول للحقن مثل VUMON® والذي يعرف بـ 26-
VM والتينيبوسيد يستخدم منفرداً أو مركباً مع المواد الكيميائية الأخرى في علاج سرطان الدم
الحاد عند الأطفال . 10

والآثار الجانبية الأكثر حدوثاً مع تينيبوسيد هي تثبيط نشا وحيوية نخاع العظام .
والتينيبوسيد يمكنها أن تسبب نقص في كل من خلايا كرات الدم البيضاء والصفائح
الدموية .

ومضادات نواتج المواد السرطانية هي مواد متخصصة مضادة للسرطان تعمل في
مرحلة S من دورة الخلية عن طريق تثبيط وتخليق الـ DNA أو عن طريق تثبيط تخليق قاعدة
البيورين والبيريميدين وبالتالي تثبيط وتخليق الـ DNA وبالتالي يؤدي الى موت الخلية .
ومن امثلة هذه المواد الفلورويوراسيل - الميثوتريكسات - السيتارابين -
ميركابتوبورين - ثيوجواتين - جيمسيتابين . 15

5- فلورو يوراسيل و-5 فلورو -4.2 (H3 , H1) بيريميدينيدون والتي تتاح تجارياً
على هيئة فلورو يوراسيل - وتعاطى -5- فلورو يوراسيل يعمل على تثبيط وتخليق
الثيميديلات . 20

وأيضاً يشمل الـ RNA, DNA والذي يتسبب فعلياً في موت الخلايا و 5- فلورو
 يروسايل يستخدم في صورة مفردة او مركبة مع مواد كيميائية أخرى في علاج سرطانات الثدي
 والقولون والمستقيم والمعدة والبنكرياس .

والآثار الجانبية الأكثر حدوثاً مع 5- فلورويراسيل هي تثبيط نشاط وحيوية نخاع العظام
 والتهاب الأغشية المخاطية - وأمثلة الفلوروبيريميدين تشمل 5- فلورو دي اوكسي يوريدين - 5
 (فلوكس يوريدين) و 5- فلورودي اوكسي يوريدين مونو فوسفات .

والسيتارابين 4- أمينو - D- B - ارابينو فيورانوسيل -2- (H1) بيريميدينون تتاح
 تجارياً كـ CYTOSAR-U® وتعرف بـ ARA-C وقد اعتقد أن السيتارابين يبين تخصص
 الطور الخلوي في المرحلة S عن طريق تثبيط تطويل شريط الـ DNA عن طريق تضمين أو
 ادخال السيتارابين الى سلسلة أو شريط DNA نامي .
 10 والسيتارابين يستخدم في علاج سرطان الدم الحاد .

وأمثلة السيتيدين الأخرى تشمل 5- ازاسيتيدين و 2.2- ثنائي فلورو دي اوكسي
 سيتيدين (جيمسيتابين) والسيتارابين يسبب نقص في خلايا كرات الدم البيضاء والصفائح الدموية
 والتهاب الأغشية المخاطية .

والميركابتوبورين 7.1 ثنائي هيدرو - H6 - بيورين -6- ثيون مونوهيدرات تتاح
 15 تجارياً كـ PURINETHOL® .

والميركابتوبورين يستخدم إما مفرداً أو مركباً مع مواد كيميائية أخرى لعلاج سرطان
 الدم الحاد .

والأعراض الجانبية المتوقعة للميركابتوبورين هي تثبيط نشاط نخاع العظام - والتهاب
 20 الأغشية المخاطية للجهاز الهضمي - ومن أمثلة الميركابتوبورين المفيدة (النافعة) أزاثيوبرين .
 والثيوجوانين - 2 أمينو - 7.1- ثنائي هيدرو - H6 - بيورين -6- ثيون تتاح تجارياً
 كـ TABLOID® والثيوجوانين يبين تخص الطور المحلوي في المرحلة S عن طريق تثبيط
 تخليق الـ DNA بطرق لا تزال غير متخصصة .

والثيوجوانين يستخدم مفرداً أو مركباً مع مواد كيميائية أخرى لعلاج سرطان الدم الحاد - والأعراض الجانبية الأكثر شيوعاً للثيوجوانين هي تثبيط نشاط نخاع العظام - نقص في خلايا كرات الدم البيضاء - نقص في الصفائح الدموية - انيميا . وايضاً اضطرابات بالجهاز الهضمي .

5 ومن أمثال البيورين والبنوتستاتين - اريثروهيديروكسي نونيلادينين - فلودارابين فوسفات وكلاربيين - جيميسيتابين - 2 دى أوكسى 2.2- ثنائي فلورو سيتيدين مونوهيدرو كلورايد BISOMER و تتاح تجاريّ كـ GEMZAR® وجيمسيتابين يبين تخصص الطور الخلوى فى المرحلة S عن طريق إحاطة وسد الخلايا بحدود GI/S والجيمسيتابين يستخدم متحداً ومركباً مع سيسبلاتين لعلاج سرطان الرئة .

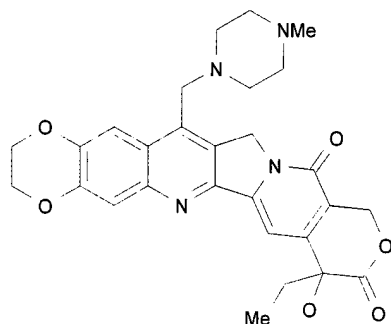
10 وتستخدم منفرداً فى علاج سرطان البنكرياس . والآثار الجانبية للجيمسيتابين هي تثبيط نشاط نخاع العظام متضمناً نقص خلايا كرات الدم البيضاء - الصفائح الدموية والآنيميا . والميثوتريكسات N - [4 -] (4.2- ثنائي أمينو -6- تريدينيل 9 ميثيل [ميثيل أمينو] بنزيل) - L - حمض الجلوتاميك .

15 تتاح تجارياً على هيئة ميثوتريكسات الصوديوم والميثوتريكسات تبين تخصص الطور الخلوى فى المرحلة S عن طريق تثبيط وتخليق الـ DNA واصلاحه أو/ و تضاعفه عن طريق تثبيط انزيم الاختزال لحمض الداى هيدرو فلوليك .

والميثوتريكسان يستخدم منفرداً أو مركباً مع مواد كيميائية أخرى لعلاج سرطان الطبقة المشيمية وسرطان الأغشة السحائية والورم الليمفاوى الغير HODKIN'S وسرطانات الثدي والرأس والرقبة والمبايض والمثانة والآثار الجانبية للميثوتريكسان تشمل تثبيط نشاط وحيوية نخاع العظام والتهاب الأغشية المخاطية .

والكاميتوثيسين يشمل الكامبتوثيسين ومشتقاته والتى تتاح تجارياً كـ ثببات أيزوميرتير I - ونشاط الكاميتوثيسين السام أو المدمر يعتقد أنه يختص بنشاط مثبط توبوأيزميرز I ومن أمثلة

- الكامبتوتيسين - ايرينوتيكان - توبوتيكان - وأشكال متنوعة ومختلفة من 7- (4- ميثيل بيرازينومثيلين) - 11.10 ايثيلين ثنائي أوكسى - 20 كامبتوتيسين .
- والايرينوتيكان HCL ، (4S) 11.4 - ثنائي ايثيل -4- هيدروكسى - 9- (4- بيريديتوبيريديتو) كربونيل أوكسى] - H1 - بيرانو [7.6.4.3] اندوليزينو [B -2.1] كوينولين 14.3- (H12 , H4) دايون هيدروكلورايد - متاح تجارياً كمحلول للحقن CAMPTOSAR® .
- 5 والاييرينوتيكان تشتق من الكامبتوتيسين والتي تتحد مع الناتج النشط SN -38 للتروبوايزوميريز I - من مركب الـ DNA ويعتقد أن تسمم وتدمير الخلايا يحدث كنتيجة للكسر "تفكك" الشريط المزدوج من الـ DNA والذي لا يمكن اصلاحه الناتج عن تداخل تروبواتيروميريز I - DNA - الايرينوتيكان او مركب SN 38 الرباعي بانزيمات التضاعف والنسخ .
- 10 والاييرينوتيكان يستخدم لعلاج سرطان القولون والمستقيم والاثار الجانبية للايرينوتيكان HCL هي تثبيط نشاك وحيوية نخاع العظام واضطرابات فى الجهاز الهضمى مثل الإسهال.
- توبوتيكان HCL (S) -10- (ثنائي ميثيل أمينو) ميثيل] -4- ايثيل -9.4- ثنائي هيدروكسى - H1 - بيرانو [7.6.4.3] اندوليزينو [B - 2.1] كوينولين - 14.3 - (H12- H4) دايون مونوهيدروكلورايد - متاح تجارياً كمحلول للحقن HYCAMTIN® .
- 15 والتوبوتيكان يشتق من كامبتوتيسين والتي تتخذ مع توبوايزوميرتير - I - من مركب الـ DNA والتي تمنع من كسر أوفك الشريط المفرد الذى يسببه توبوايزوميريز I نتيجة التواء شريط الـ DNA .
- والتوبوتيكان يستخدم لعلاج سرطان المبيض وسرطان الرئة - والآثار الجانبية للتوبوتيكان HCL - هي تثبيط نشاط نخاع العظام ونقص عدد خلايا الدم البيضاء متعادلة الاصبغاغ .
- 20 وايضا من المشتقات الهامة للكامبتوتيسين والموضحة بالصيغة التالية A والتي تتضمن خليط من مزيج من أنواع حمض الطركريك (R,S) وايضا S,R المتماثلة :



A

وتعرف بالاسم الكيميائي :

• " 7- (4-ميثيل - بيبرازينو - ميثيلين) - 11.10 اثيلين داي اوكسى - 20 (R,S)

كامبتوتيسين (خليط حمض الطرطريك) أو

5 • 7- (4-ميثيل بيبرازينو - ميثيلين) - 11.10 - اثيلين داي اوكسى - 20 (R) أو

• 7- (4-ميثيل بيبرازينو - ميثيلين) - 11.10 - اثيلين داي اوكسى - 20 (S)

كامبتوتيسين .

ومثل هذه المركبات وايضا المركبات المتعلقة بها تم وصفها بطرق تحضيرها فى براءة

الاختراع الامريكية بأرقام 6.063.923 - 5.342.947 - 5.559.235 - 5.491.237

10 وتطبيق براءة الاختراع الامريكية رقم 08.977.217 والمسجلة بتاريخ 24 نوفمبر سنة 1997 .

والهورمونات وأشباه الهورمونات هى مركبات او مواد مفيدة فى علاج السرطان حيث

توجد علاقة بين الهمومون والهورمونات - والنمو و/ أو نقص النمو فى الخلايا السرطانية.

ومن امثلة هذه الهورمونات وأشباها أدرينوكورينكو - سيترويد مثل بريدينسيون وبريدنيسيولون

والتي تفيد فى علاج السرطانات الليمفاوية وسرطان الدم الحاد عند الأطفال - وأمينو جلوتيثيمايد

15 والمثبطات الاروماتيزية الأخرى مثل انستروزول - ليسترازول - فورازول - واكسمستان

والتي تفيد فى علاج سرطان الغدة الكظرية - وسرطان الثدي الهورموني والبروجيستيرونات مثل

اسيتات الميجيسترول والمفيدة فى علاج سرطان الثدي الهورموني وسرطان الغشاء المبطن

للرحم .

والاستروجينات والاندروجينات ومضادات الانتروجين مثل فلوتاميد نيولوتاميد - ثنائى

20 كالوتاميد - سايبروتيرون اسيتات و 5- α ديراكتيز مثل فيناستيرويد ودوتاستيريد والتي تفيد فى

علاج سرطان البروستات وتضخم البروستاتا الحميد - ومضادات الاستروجين مثل تاموكسيفين - تورميفين - رالوكسيفين - درولوكسيفين - أيودوكسيفين.

وايضا معدلات مستقبلات الاستروجين SERMS مثل تلك الموصوفة في براءة الاختراع الامريكية أرقام 5.681.835 - 5.877.219 - 6.207.716 - والتي تفيد في علاج سرطانات الثدي الهرمونية والسرطانات الأخرى التي يمكن حدوثها .

والجوناودوتروبين ديليزينج هورمون GNRH وأمثاله والتي تحفز افراز ليوتينيزينج هورمون LH و/ أو FSH لعلاج سرطان البروستاتا .

ومثبطات ممرات انتقال الصفات الوراثية هي تلك المثبطات التي تسد او تثبط العملية الكيميائية التي تظهر تغير داخل الخلية .

وكما هو موضح هنا فإن هذا التغير يكون في التنوع والتزايد والتكاثر .
ومثبطات اشارات انتقال الصفات الوراثية مفيدة في هذا الاختراع المقدم متضمنة مثبطات مستقبلات تيروزين كايينز SH3/ SH2 والسيرين/ ثريونين كايينز - الفوسفوتيديل اينوستيول -3- كايينز و ميواينوسيتول وأورام RAS والسيتروزين كايينز عديد البروتين يسهل أو يحفز عملية ادخال الفوسفور من بقايا السيتروزيل الخاصة في بروتينات متنوعة تدخل في تنظيم نمو الخلية ومثل هذا النيتروزين كايينز البروتين يمكن أن ينقسم الى كايينز له مستقبلات وكايينز عديم المستقبلات .

التيروزين كايينز الذي له مستقبلات عبارة عن بروتينات مستقلة عبر غشاء الخلية لها جزء ليجاند خارجي وجزء عبر الغشاء الخلوي وجزء التيروزين كايينز .

وهذه التيروزين كايينز التي تحتوى على مستقبلات تعمل على تنظيم نمو الخلية ويطلق عليها في العموم مستقبلات عوامل النمو .

وفي حالة التنشيط الغير مناسب او الغير محكوم للعديد من هذه الكاينزات (أى التنشيط الشاذ والمنحرف لمستقبل عامل النمو) على سبيل المثال عن طريق التغيرات المفاجئة والطفرات الجينية الزائدة والتي تؤدي الى خلل في نمو الخلية (نمو غير محكوم).

وطبقاً لذلك فإن الشذوذ في نشاط هذه الكانيزات يرتبط بنمو نسيج سرطاني ومن ثم فإن مثبطات هذه الكانيزات يمكن أن تعمل على اضافة طرق علاجية للسرطانات .

ومستقبلات عامل النمو تشمل على سبيل المثال مستقبل عامل نمو بشرة الجلد EGFR ومستقبل عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية ERB B4, ERB B2 مستقبل عامل نمو الغشاء المبطن للأوعية الدموية VEGFy والسيتروزين كاينيز الشبيه بالبروتين المناعي (بالجلوبيولين المناعي) والجزء الموافقة والمماثلة لعامل نمو بشرة الجلد و TIE-2 مستقبل عامل نمو الانسولين I (IGFI) وعامل تحفيز تجمعات الخلايا الملتزمة كبيرة لاحجم CKIT, BTK, (CFMS), CMET ومستقبلات عامل نمو الخلايا الليفية الجزعية الغير ناضجة FGF ومستقبلات (TRKC, TRKB, TRKA) TRK ومستقبلات ايفرين EPH والخلايا السرطانية الاولية .

10 وهناك العديد من مثبطات مستقبلات النمو يتم تطويرها وتتضمن مضادات الليجاند والأجسام المضادة ومثبطات التيروزين كاينيز ووظيفة مستقبلات عامل النمو والمواد والعوامل المثبطة المستقبل عامل النمو موصوفة على سبيل المثال في : 818 - 803 (6) 10 (2000) Shawver Et Al Ddt فبراير 1997 Kath, Johnc, Exp, opin, ther patents , lofts, F. J. ET Vol2, No.2 Al " Growth Factor Receptors As Targets" New Molecular Targets For 15 . Cancer Chemotherapy, Ed Workman, Pal And Kerr, David, CRC Press 1994 London والسيتروزين كاينيز الذي ليس له مستقبل عامل نمو يسمى نيتروزين كاينيز بدون تغير مستقبل .

والسيتروزين كاينيز الذي ليس له مستقبل المستخدم في الاختراع المقدم كعقاقير مضاد للسرطان يشتمل على YES, FYN, LCK , CSR, JAK, ACBL, FAK (FOCAL ADHESION KINASE) بروتوتر تيروزين كاينيز و BCR-ABL ووظيفة مثل هذه المواد موصوفة في : 20

Sinh , S , and Corey, s.j. (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5) : 465 - 80 , and Bolen, J.B. Brugge, J.S. (1997) Annual Reviem Of Immunology. 15 : 371 - 404

والأجزاء المضادة SH3/ SH2 هي عوامل و مواد تخل بجزء SH3 , SH2 الذى يتحد مع مختلف الانزيمات او البروتينات متضمنة وحدات P13 – K P85 و كائيزات SRC والجزئيات المتوافقة SH3 , GRB2, NCK, CRK, RAS , GAP وأجزاء SH3 / SH2 والتي تعمل كعقاقير مضادة للسرطان تم مناقشتها فى :

5 Smith gall, TE. 195 , Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34 (3) 125-320

ومثبطات سيريدين / ثريونين كائيز تتضمن مضادات MAP كائيز التي تشتمل على مضادات RAF كائيز RAFK ميتوجين او الكائيز المنظم خارج الخلية EMKS والكائيز المنظم خارج الخلية ERKS وبروتين مضاد الكائيز C والذى يحتوى على مشادات PKCS (الفا – بيتا – جاما – اميسيلون و MU – لامدا – أيوتا – زيتا) .

10

كائيز IKK (IKKB, IKKA) وكائيز PKB – كائيز AKT وكائيزات المستقبل بيتا TGF ومثل هذه المثبطات تم وصفها فى :

Yamoto, Taya, S, Kaibuchi, K. 1999, Journal of Biochemistry, 126 (o) 799 :

803, Brodt, P, samani, A. and Nabab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60- 1101 :

15 1107 , Massague, J. Weis, Garcia, F. 1996 Gancer Sarveys, 27 : 41 -64, Philip, P.A, and Harris, al 1995 , cancer Treatment and Research. 78 : 3- 27 , Lackey , K.et al Bioorganic and Medicinal chemistry letters, (10), 2000 , 223 : 226 – U.S. Patent No. 6.268.391 & Martinez- Iacaci, L., et al Int. J. Cancer (2000) 88 (i), 44- 52 .

ومثبطات الفوسفاتيديل اينوسيتول -3- كائيز تتضمن مضادات من كائيز p – 13-

20 KU, DNA – PK, ATM والتي تفيد ايضا فى الاختراع المقدم ومثل هذه الكائيزات تم مناقشتها فى :

Abraham. R.T. 1996 , Current opinion in Immunology- 8 (3) 412- 8 , Canman,

C. E , Lim , D.S. 1998, Oncogene 17 (25) 3301- 3308 , Jackson, S.P. 1997 International

Journal of Biochemistry and cell Biology. 29 (7) : 935-8 and Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60 (6), 1541 : 1545 >

وايضا من اهتمامات الاختراع المقدم مثبطات Myo انيوسيتول مثل مضادات فوسفو لبييز C وامثال الميوانيوسيتول ومثل هذه المثبطات تم وصفها في :

5 Workman and David Keer, CRC press 1994 , London.

ومجموعة أخرى من مثبطات النسخ هي مثبطات Ras Oncogene ومثل هذه المثبطات تتضمن مثبطات فارينسيلز ترانسفيريز - جيرانييل - ترانسفيريز CAAX بروتييز . وايضا رايبوزايمات والعلاج المناعي مثل هذه المثبطات تعمل على تثبيط ومنع تنشيط RAS وذلك عن طريق عملها كمواد مضادة للتزايد والتكاثر ومثبطات RAS تم مناقشتها في :

10 Scharovsky, O.G., Rozados, V.R. Gervasoni, S.I. Matar, P. 2000, Journal of Biochemical Science. 7(4) 292 : 8 , Ashby, M. N. 1998, Current Opinion in Lipidology - 9 (2) 99 : 102 and Biophys. Acta, 1989) 1423 (3) : 19- 30.

وكما ذكر سابقا فمضادات الأجسام المضادة لمستقبل ليجاند كايبيز .

يمكن ايضاً أن أن يعمل كمثبطات للنسخ - وهذه المجموعة من المثبطات تتضمن

15 استخدام أجسام مضادة بشرية لجزء الليجاند الخارجى من مستقبل التيروسين كايبيز - على سبيل المثال اجسام مضادة انظر :

الجسم المضاد النوعي إكلون سي 225 (أنظر جرين ، إم سي ، علاج الجسم المضاد

المونوكلونى للأورام الصلبة ، Cancer Treat.Rev. (2000) ، 26 (4) ، صفحات 269-286

؛ هرسبتين (علامة تجارية مسجلة) الجسم المضاد erb B2 (أنظر إشارة كايبيز تيروسين

20 لسرطان الثدي : كينازات تيروسين مستقبلية عائلة erb B ، Breast Cancer Res., ، 2000 ،

2 (3) ، صفحات 176-183)؛ و جسم مضاد نوعي VEGFR2 2CB (أنظر بركين آر إيه

وزملاؤه ، التثبيط الإنتقائي لفعالية VEGFR2 بواسطة جسم مضاد مونوكلونى لتضاد VEGF-

يمنع نمو الورم السرطاني في الفئران ، Cacer Res. (2000) 60 ، صفحات 5117-

5124

- ومثبطات الكاينيز عديمة المستقبلات يمكن ايضا ان تفيد فى الاختراع المقدم كما سبق وصفه ومثبطات الكاينيز عديم المستقبلات يمكن استخدامه متحداً مع او مركباً مع مركبات الاختراع المقدم على سبيل المثال مضادات الأجسام المضادة VEGF والتي لا تتعرف على مستقبل التيروسين كاينيز - ولكن تتحد مع الليجاند ومثبطات جزئ صغير من جزئيات (الفا 3 - وبيتا 3) والتي ستمنع او تنشيط تكوين الأوعية الدموية والاندوستاتين والانجيوستاتين . يمكن أيضاً ان تكون مفيدة باتحادها مع المركبات الموضحة انظر :
- (Bruns CJ et al 2000), Cancer Res, 60 : 2926 : 2935 , Schreiber AB, Winkler ME and Derrick R (1986), Science, 232 - 1250 : 1253, Yen L et al (2000) , Oncogene 19 - 3460 : 3469 .
- والمواد المستخدمة فى نظام العلاج المناعى يمكن ايضا أن يكون مفيداً فى الاختراع المقدم وتوجد عدة استراتيجيات لإحداث أو توليد رد فعل واستجابة مناعى وهذه الاستراتيجيات عموماً فى حيز ودائرة الأمصال والتطعيمات ضد الأورام .
- وفاعلية هذه الكشوفات يمكن زيادتها عن طريق اضافة مثبط باستخدام جزئ مثبط صغير وقد تم مناقشة مثل الورم / المناعى فى مقابل EGRF/ RB B2 والموجودة فى:
- Reilly RT et al (2000), Cancer res. 60 : 3569 – 3576 , and chen , Y, HuD, Eling DJ, Robbins J , and Kipps TJ. 1998, Cancer Res. 58- 1965 : 1971 .
- والمواد المستخدم بحسب مقتضيات الحال مثل bcl-2 أنثى سنس اوليجونيو كليوتيدات - يمكن ان تستخدم فى مركب الاختراع المقدم .
- والدراسات اثبتت أن عامل نمو بشرة الجلد EGF يحفز مواد مضادة للانحلال (الموت الذاتى المبرج للخلايا الذى يحدث عند انتهاء أجلها) من BCL-2 (MCL-A) .
- ولذا فقد صممت استيراثجية لتنظيم BCL-2 فى الأورام والتي ثبتت فائدتها طبياً فى محاولات وتجارب المرحلة II, III والتي تنتمى اوليجو نيوكليوتيدات الانثى سنس BVL-2 GENTA'S 3139 ومثل هذه الاستراتيجيات تم مناقشتها فى :

/

Water JS et al (2000) , J Clin. Oncol. 18 - 1812 : 1823 and Kitada S et al

(1994) Antisense Res. Dev 4 – 71 : 79

ومثبطا دورة الخلية تثبيط الجزئيات التي تتحكم فى دورة الخلية - ومجموعة من البروتين كايينيز تسمى عاينيز Cyclin Dependant (CDKS) وأمثالهم مع مجموعة البروتينات المسماة بضوابط ومتحكمات دورية خلال دورة الخلية المكتملة التكوين .

5 والتشيط المنسق والتشيط المنسق لمختلف الدوران ومركبات CDK ضرورية للنمو الطبيعى على سبيل المثال CDK2 , CDK4 , CDK6 ومثبطات مماثلة تم وصفها فى :

Rasania et al exp. Opin. They patents (2000) 10 (2) 215 : 230

10 وفى أحد المتضمنات فإن طريقة علاج الأورام الخبيثة والسرطان من الاختراع المقدم تتضمن تعاطى المركب A وعلى الأقل واحد من المواد المضادة والمقارنة للأورام مثل المنقى المختار من المجموعة المكونة من مضادات مواد الانابيب الدقيقة فى سيتوبلازم الخلايا ومركبات البلاتينيوم ومثبطات توبو أيزوميرز I الهورمونات وأشباه الهورمونات ومثبطات التيروزين كايينيز عديم المستقبلات والمواد العلاجية المناعية ومثبطات دورة الخلية .

15 المركب A فى الاختراع المقدم يفيد كمثبط من AKT فى علاج السرطان والتهاب المفاصل فى الثدييات وبخاصة الإنسان .

وفكرة هذا الاختراع فى علاج السرطان والتهاب المفاصل تحتاج الى وتتطلب كمية دوائية فعالة وكافية من المركب A .

والإختراع ايضا يزود بطريقة استخدام المركب A فى تصنيع مواد دوائية تستخدم فى العلاج .

20 والاختراع يزود ايضا بطريقة استخدام المركب A فى تصنيع مواد دوائية تستخدم كمثبطات AKT . والاختراع ايضا يزود بطريقة استخدام المركب A فى تصنيع مواد دوائية لعلاج السرطان .

والاختراع ايضا يقدم استخدام المركب A فى تصنيع دوائيات تستخدم فى علاج التهاب المفاصل .

والاختراع ايضا يقدم مركب دوائى صيدلانى يستخدم فى علاج السرطان والذى يشتمل على المركب A والوسيط الحامل المقبول دوائيا .

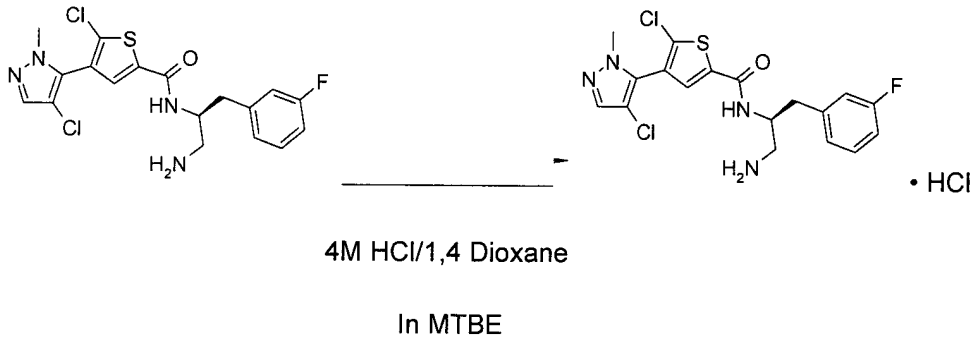
والاختراع ايضا يقدم مركب دوائى صيدلانى يستخدم فى علاج التهاب المفاصل والذى يشتمل على المركب A والوسيط الحامل المقبول دوائياً .

5 والأمثلة التالية توضح ايضا الاختراع المقدم وليس المقصود منا حصرياً مجال ومدى الاختراع عليها فقط كما ذكر سابقا وكما سيبين بعناصر الحماية .

مثال رقم (1) :

تحضير الشكل والصورة البللورة من المثال 1 - N { (IS) } -2- أمينو - 1 -] (3 - فلورو فينيل) ميثيل [ايثيل] { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد .

10



والشكل الغير بللورى الحر القاعدى من لـ N { (IS) } -2- أمينو - 1 -] (3 -

15 فلورو فينيل) ميثيل [ايثيل] { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5-

يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد تم تحضيره ما وصف فى التطبيق الدولى رقم 08/053269

. PCT/ US

حيث تم اضافة 1 ملل من ميثيل T - بيوتيل اثير MTBE الى قنينة (أنبوب) تحتوى

50.8 مجم من الشكل الغير بللورى الحر القاعدى لـ N { (IS) } -2- أمينو - 1 -] (3 -

20 فلورو فينيل) ميثيل [ايثيل] { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5-

يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد حيث يتم اذابة أغلب المادة الصلبة .

وبعد اضافة حمض الهيدروكلوريد LEY 29.7 ملل من 4 MCL في 4.1 ميوكسان الى مزيج التفاعل تتكون مادة صلبة بيضاء اللون تتضمن تتوغل سريعاً في درجة حرارة الغرفة .
والقاسم التام جزء من المزيج المتفاعل تم تحليله باستخدام الميكروسكوب الضوئي المستقطب Plm ووجد أن المادة الصلبة لها شكل غير بللورى .

5 وتم تسخين الروبة والزرعة بعد ذلك الى درجة 40° س مع التقليب والتحريك المغناطيسى لإذابة معظم المادة الصلبة . وهذه الروبة والمزرعة يتم تقليبها في درجة حرارة 40° س طول الليل ثم يتم بعد ذلك تبريدها من 40° س الى 25° س وتتكون روبة مزرعة ملاط رقيقة القوام كثيفة بيضاء اللون.

والقاسم التام "جزء من " مزيج التفاعل تم التفاعل تم تحليله بواسطة الميكروسكوب الضوئي PLM فوجد أن المادة الصلبة في صورة متبلورة - شكل بللورى .
10 وتم جمع المادة الصلبة البيضاء بواسطة الترشيح الخوائى وتم تجفيفها عند درجة 50° س طوال الليل والنتائج تم تكايد أنه في صورة بللورية باستخدام النمط الحيودى الذرى لأشعة X الموضح بالشكل 1 .

• الجهاز : Rigaku Miniplex II رقم تتابع DD 02652

15 القياسات المعملية :

- طريقة الاجراء الهادى
- العتبة تم فحصها - المسح بالأشعة - باستخدام المقاييس التالية .
- مدى المسح 2 : 40 درجة اثنان تيتا .
- قوة الطاقة المولد 30 KV - MA 15 .
- 20 • مصدر الاشعاع : CUK الفا .
- نظام المسح : FT .
- وقت الحساب : 10 ثانية .
- اتساع الدرجة : 0.020 درجة اثنان تيتا لكل درجة .
- محور المسح : 2 تيتا / تيتا .

- الأشعة البصرية الساقطة : $\pm 215^\circ$.
 - زاوية انفرج شق منور 1.25° شق منفرج 0.3 مم شق RRC و 125° للشق للتبعثر والتشتت .
 - الأشعة البصرية الحيوية : شقوق ثنائية $\pm 2.5^\circ$ شقوق منور .
 - نوع القاسق : Rigaku Min flex IISC مضاد عكس الوميض .
 - 5 • والعينة لنقل يخط في حامل أرضى رقم صفر (100 ميكرو متر حر) . ونفرد برقة باستخدام تسريحة زجاجية .
- مثال رقم (2) :

- تحضير الشكل البلورى من N - { (IS) -2- أمينو - 1 - } (3 - فلورو فينيل)
- 10 • ميثيل [ايثيل] -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد يتم اضافة 5 ملل من MTBE الى 213.9 مجم من الشكل الغير بلورى الحر القاعدة من N - { (IS) -2- أمينو - 1 - } (3 - فلورو فينيل) ميثيل [ايثيل] -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد (0.500 ملل مول) ويتم تسخين المزيج الى درجة 40° س مع
- 15 • التقليل المغناطيسى لمدة ساعة - ثم يضاف محلول من 4M فى 4.1 ديوكسان (UL 125.1) = 1EQ الى فى أربع أجزاء متساوية وبعد اضافة الجزء الأول 0.025 EQ فان المزيج يسخن الى 40° س و يضاف ذ ملل من اسيتونيتريل لإذابة كل المادة الصلبة وعند اضافة باقى محلول الـ HCL تظهر بعض المادة الصلبة والرובה - الزغة - يتم تقليدها فى درجة حرارة 42° س لمدة 4 ساعات .
- 20 • ثم بعد ذلك تبرد ببطء الى 22° س طول الليل مع ابقائها لمدة 90 دقيقة فى درجات حرارة 35° س و 30° س و 25° س .

والمادة الصلبة البيضاء ترشح وتجفف عند 50° س خوائياً مع نضح النيتروجين ببطء طوال الليل وكان الناتج والحصيلة 73.6% (0.3685 ملل مول : 170.9 مجم) من ملح HCL ووجد أن المادة الصلبة كانت 1 : 1 ملح HCL مقياس الاتحادية بواسطة الفصل

الكروماتوغرافى والاستشراب للأيون وأيضاً كانت بشكل بللورى ومبتلور باستخدام الخطر الحيودى الذرى لأشعة X (PXR) الموضح فى الشكل 2 والذى يتميز بوجود ذرات الانعطاف والانحياد لا شكل له ونقطة درجة الانصهار عند 211°س.

ذروات قمم PXRD والقيم معطاة بالدرجات اثنين - تيتا مع تباعه D فى الحاصرة :

14.4 (6.16)	17.9 (4.94)	18.5 (7.79)	5.8 (4.26)	21.5 (4.2)
24.7 (3.61)	24.5 (3.63)	23.7 (3.75)	22.9 (3.88)	22.4 (3.96)
28.8 (3.10)	28.2 (3.16)	27.3 (3.26)	25.7 (3.46)	25.1 (4.12)
3.61 (2.48)	35.2 (2.55)	32.7 (2.73)	32.4 (2.76)	30.4 (2.94)
36.1 (2.48)	35.2 (2.55)	32.7 (2.73)	32.4 (2.76)	30.4 (2.94)
00	00	41.7 (2.16)	41.3 (2.18)	40 (2.25)

- 5 • الجهاز : PANALYTICAL (تحليلى) MPD x'pert PRO مع Johansson موحد اللونية

باستخدام الكاشف X'celeralov

القياسات المعملية :

- الاشعاع : W (K01) و 1.540598 انجستروم (احادى اللون) (احادى الاستشراب) .
- الكاشف : X'colerator .
- 10 • الضغط : 45 كيلو فولت .
- التيار : 40 ملل امبير .
- زاوية البدء : 2.0.2
- زاوية الانتهاء : 52.0
- حجم الدرجة : 0.02 .
- 15 • الوقت / الدرجة : 40 ثانية .
- سرعة المسح : 0.05 ° / ث .
- الاشعة فى الساقطة = - 2° شق ثابت مضاد للتشتت والتبثيل التبعثر قابل للبرمجة.
- والعينات تحضر على حامل عينات ارضى على سيلكون زيرو .

مثال رقم (3) : تحضير الشكل الغير متبلور من :

- الـ N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل } -5- كلورو -
 4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد
 هيدروكلوريد والملح الهيدروكلوري من الـ N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل)
 5 ميثيل] ايثيل } -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2-
 ثيوفين كاربوكساميد يتم تحضيره بشكل عام كلما هو موصوف في المثال 96 من التطبيق
 الدولي رقم PCT/US 2008/053269 وله تاريخ إدراج بولى 7 فبراير 2008 ورقم نترولى
 البراءة الدولية 098104/2008 وتاريخ النشر الدولي 4 أغسطس 2008 والذي ينص عامة
 الحالات التى يكون فيها لمركب حر القاعدة .
- الـ N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل } -5- كلورو
 4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد يتم
 معالجته بـ 4M HCl فى ديوكسان وبعد 5 دقائق فيما المحلول يركز ويجفف خوائيا لينتج لـ N
 { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل } -5- كلورو -4- (4- كلورو
 -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد وتكون
 15 الحصيطة مادة صلبة غير متبلورة يتم تحديدها بالتمط الحيودى الذرى لأشعة X والموضح فى
 الشكل 3 .

• الجهاز Riguky Miniflen II رقم "تتابع" DD 02652 .

القياسات المعملية :

طريقة العمل المعتادة :

- 20 • يتم مسح العينة بالأشعة والفحص باستخدام القياسات التالية :
- مدى المسح : 2 : 40° اثنان بيتا .
- قوة المولد : 30 كيلو فولت ، 15 ملل أمبير .
- مصدر الاشعاع : WK الفا .
- نظام المسح : FT .

- وقت الحساب: 1 ث .
 - اتساع الدرجة : 0.020 درجة اثنان تيتا لكل رجة .
 - محور المسح : 2 تيار / تيتا .
 - الأشعة البصرية الساقطة : $\pm 2.5^\circ$ زاوية انفراج شق منور - 1.25 درجة شعة
 - 5 انفراج 0.2 مم RECSILT 1.25° / ساعة مضاد للتبعثر والتشتت .
 - الأشعة البصرية الحيودية : سعة ثابت $\pm 2.5^\circ$ ستون مئوية .
 - نوع الكاشف : sc Rigaka minifle II (مضاد "عكس الوميض").
 - والعينة تنقل وتحفظ في حامل عينات زجاجي وتفرد برقة باستخدام شريحة زجاجية
- المثال رقم (4) : جدول المكون :
- 10 • لاكتوز - ميكروكريستالين سيليلوز - جليكولات نشا الصوديوم وماغنسيوم سترات والشكل البللورى من N { (IS) -2- أمينو - 1 - } (3- فلورو فينيل) ميثيل [ايثيل] { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد - وتخلط بالنسب الموضحة في الجدول 1 التالى ثم يضغط الخليط المطحون بعد ذلك الى أقراص .

15

جدول رقم (1)

=====

MY	المادة النشطة الفعالة
8.45	الشكل البللورى من N { (IS) -2- أمينو - 1 - } (3- فلورو فينيل) ميثيل [ايثيل] { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد .
112	الميكروكريستالين سيليلوز
70	لاكتوز
8	جليكولات نشا الصوديوم
2	ماغنسيوم سترات

المثال رقم (5) :

الصورة القابلة للحقن لإعطاء المادة الفعالة "النشطة" تنتج بتقليب 5 مجم من الشكل البللورى من لـ N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] إيثيل } -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كربوكساميد 5 هيدروكلوريد فى 1 ملل من المحلول العادى .

المثال رقم (6) :

استرطاب (استشراب) الشكل المتبلور :

الصورة المتبلورة من لـ N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] إيثيل } -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين 10 كربوكساميد هيدروكلوريد تصنع عامة طبقا للمثال رقم 1 ويتم تأكيد كونه فى صورة بللورية باستخدام PXRD ويتم اختياره باستخدام جهاز SCA VII 100 باستخدام الطريقة التالية :

تحضير العينة :

- المذيب : ماء .
- درجة حرارة التجفيف 2° : لا يوجد تجفيف .
- درجة حرارة التجربة 2° : 25 .
- المدة القصوى للاتزان (د) : 240 .
- شكل الاتزان (وزن%) : 0.0025 فى 10 دقائق .
- فاصل ادخال البيانات (د) : 2 أو 1% وزن .
- وقد تم استخدام 24 مرحلة رطوبة نسبية .
- وكانت الرطوبة النسبية فى كل خطوة كما يلى :
- 1 : 40 - 20 : 3 - 50 : 4 - 30 : 5 - 70 : 6 - 80 : 7 - 90 : 8 - 80 :
- 9 - 70 : 10 - 60 : 11 - 50 : 12 - 40 : 13 - 30 : 14 - 20 : 15 - 10 :

: 22 - 60 : 21 - 50 : 20 - 40 : 19 - 30 : 18 - 20 : 17 - 10 : 16 - 5
 . 90 : 24 - 80 : 23 - 70

والزيادة في وزن المركب كانت أقل من 1% W/W رطوبة مما يوضح أن المركب له مستوى قليل من الاسترطاب والاستشراب .

5 الشكل الغير متبلور :

في تجربة آخر في يوم مختلف فإن الشكل الغير متبلور من لـ N { (IS) -2- أمينو -
 1 - (3- فلورو فينيل) ميثيل [ايثيل] -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI -
 بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد تم تأكيد كونه غير متبلور باستخدام
 PXRD وتم اختياره باستخدام جهاز 100 SGP, VTT باستخدام الطريقة التاليه :

10 تحضير العينة :

- المذيب : ماء .
- درجة حرارة التجفيف 2 : 60 .
- معدل التسخين (°C / و) : 1 .
- الوقت الأقصى للتجفيف (د) : 120 .
- درجة حرارة التجربة 2 : 25 .
- الوقت الأقصى للالتزام (د) : 300 .
- صفة الاتزان (وزن%) : 0.0025 في 10 دقائق .
- فاصل : ادخال البيانات (د) : 2 أو 0.01 وزن % .

15 • وقد تم استخدام 19 خطوة ذات رطوبة نسبية والرطوبة النسبية لكل خطوة "مرحلة"

20 كانت كما يلي :

- 70 : 8 - 60 : 7 - 50 : 6 - 40 : 5 - 30 : 4 - 20 : 3 - 10 : 2 - 20 : 1
- 15 : 50 : 14 - 60 : 13 - 70 : 12 - 80 : 11 - 90 : 10 - 80 : 9 -
- . 0 : 19 - 10 : 18 - 20 : 17 - 30 : 16 - 40

والزيادة فى وزن المركب كانت أكثر من 18% W/W من الرطوبة مما يوضح أن المركب له مستوى عالى من الاسترطاب "الاستشراب".

وكما تم توضيح متضمنات الاختراع فيما سبق من التوضيح فانه ينبغى أن يفهم أن هذا الاختراع ليس مقصوراً على ما ذكر هنا وانه تم تخطيط حقوق التعديل والتعمير كما سيرد فى عناصر الحماية التالية .

عناصر الحماية

- 1- الشكل البللورى للمركب لـ N } (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل 1
- { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين 2
- 3- كاربوكساميد هيدروكلوريد . 3
- 5
- 2-تركيب دوائى وصيدلانى يشمل المركب لـ N } (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو 1
- فينيل) ميثيل] ايثيل { -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) 2
- 2- ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد فى الصورة البللورية وحامل - وسيط - او مخفف 3
- 4- مقبول دوائياً . 4
- 10
- 3-الإجراءات لتحضير مركب دوائى صيدلانى يحتوى وسيط وحامل مقبول دوائياً وكمية فعالة 1
- من المركب فى العنصر 1 وهذه الاجراءات تشتمل احضار مركب العنصر 1 مصاحباً للحامل 2
- الوسيط والمقبول دوائياً . 3
- 15
- 4-طريقة لعلاج أو تقليل وحدة مرض او حالة من التالى : السرطان والتهاب المفاصل التديى 1
- فى الحاجة لعلاج منها وتشمل اعطاء هذه التدييات كمية فعالة دوائياً من المركب فى العنصر 1 . 2
- 5-الطريقة فى العنصر 4 حيث هذه التدييات هى الجنسى البشرى. 1
- 20
- 6-الطريقة طبقاً لعنصر الحماية رقم 5 حيث السرطان المذكور هو من الأنواع التالية : أورام 1
- جليوما المخ - جليبوبلاستوما - متلازمة بانايات - زونانا - مرض كودين - مرض لهيرميتى 2

- 3 - لوكلاس - سرطان الثدي والقولون والرأس والعنق والكلى والرئة والكبد والميلانوما
4 وسرطانات المبايض والبنكرياس والبروستاتا والعنق الدرقية والساركوما .
- 1 7-استخدام مركب العنصر رقم 1 فى تصنيع دوائيا تستخدم لعلاج أو تقليل حدة الأمراض او
2 الحالات المنقاة من السرطان والتهاب المفاصل. 5
- 1 8-طريقة لتثبيط نشاط AKI فى الثدييات فى حاجة لذلك حيث تتضمن اعطاء هذه الثدييات كمية
2 مؤثرة وفعالة دوائيا من مركب العنصر 1 .
- 1 9-الطريقة فى العنصر 8 حيث الثدييات هى الجنس البشرى . 10
- 1 10-طريقة لعلاج السرطان فى الثدييات التى بحاجة لذلك والتى بحاجة لذلك والتى تشمل اعطاء
2 هذه الثدييات كمية مؤثرة "فعالة" دوائياً من :
3 أ- مركب العنصر 1 و
4 ب- على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان . 15
- 1 11- الطريقة طبقاً لعنصر الحماية رقم 10 على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان يتم
2 انتقائه من مجموعة تتكون بالضرورة من العوامل مضادة للانايبب الدقيقة "ميكروتوبيبول"
3 ومركبات ومشتقات البلانتينيوم - وعوامل الأكللة - عوامل المضادات الحيوية - مثبطات انزيم
4 توبوأيزومير II - ومضادات نواتج الأيض ومثبطات أنزيم توبوايزومر I - والهرمونات وتطاير
5 الهرمونات - ومثبطات طريقة توصيل الاشارات ومثبطات تكوين وتخليق انزيم التيروسين

- 6 كينيز الغير معتمد على مستقبل وعوامل العلاج الجماعى وعوامل البروبوتيتك - ومثبطات
7 و اشارات دورة الخلية وتكاثر الخلية .
- 1 12- الطريقة فى العنصر 10 حيث على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان هى عوامل
2 مضادة للانايب الدقيقة تم اختيارها من الديتيروبينويدات والفينيكا الكالويدات . 5
- 1 13- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 10 حيث على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان
2 هى الوتيبربينويد .
- 1 14- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 10 حيث على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان
2 هى الالكلويد . 10
- 1 15- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 10 حيث على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان
2 هى مركبات تنسيق البلاتينيوم .
- 15
- 1 16- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 10 حيث على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان
2 هى باكيتاكسل كاربوبلاتين وفينوربيلين .
- 1 17- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 10 حيث على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان
2 هى بالكي تاكسل . 20

- 18- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 10 حيث على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان
1
2 هي كاربوبلاتين .
- 19- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 10 حيث على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان
1
2 هي فينوريلين .
- 20- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 10 حيث على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان
1
2 هي مثبطه وطريقة توصيل الاشارات .
- 21- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 20 مثبطات طريقة توصيل الاشارات هي مانعة ومثبطة
10
2 لمستقبل انزيم وعامل النمو لمينيز والذي يتم انتقاؤه من المجموعة المكونة من TRKB , TRKA,
3 . IGFR-1, BTK, PDGFR, TIE2, VEGFR2 , CHMS, TRKC
- 22- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 20 حيث مثبطات وطريقة توصيل الاشارات هي مثبطة
1
2 لانزيم سيرين تريونين كينيز ومنتقى من مجموعة مكونة من ZETA, PKC- AKT, RAFK .
- 23- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 20 حيث مثبطات طريقة توصيل الاشارات هي مثبطات
1
2 لانزيم سيرين تريونين كينيز - منتقاة من عائلة SRC من الكينيزات .
- 24- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 23 حيث مثبطات طريقة توصل الاشارات هي مثبطة لـ
20
2 . GSRC

- 1 25- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 20 حيث مثبتات طريقة توصيل الاشارات هو مثبت لـ
- 2 PAS أونكوجين منتقى من مثبتات الانزيم الناقل للفارنيسيل والانزيم الناقل للجيرانيل جيرانيل.
- 1 26- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 20 حيث مثبتات طريقة توصيل الاشارات هو مثبت
- 2 لأنزيم سيرين / ثريونين كينيز منتقى من مجموعة مكونة من PBK . 5
- 1 27- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 10 حيث على الأقل واحد من العوامل المضادة للسرطان
- 2 هي مثبتات واشارات دورة الخلية (تكاثر الخلية) .
- 1 28- الطريقة طبقا لعنصر الحماية 27 حيث مثبتات اشارات دورة الخلية - تكاثر الخلية - 10
- 2 منتقاة من المثبطات فى المجموعة CDK6 , CDK4 , CDK2 .
- 1 29-الاتحاد الدوائى كما هو مذكور فى العنصر رقم 10 للاستخدام فى العلاج .
- 1 30-استخدام الاتحادات الدوائية كما هو مذكور فى العنصر 10 لتحضير دوائيات مفيدة فى 15
- 2 علاج السرطان .
- 1 31-الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 5 حيث السرطان المذكور يكون من التالى : سرطان
- 2 المخ - جليوما- جليوبلاستوما - متلازمة بانايان - زونان - مرض كودين - مرض الهيرميتى
- 3 - دوكلوس - أورام الثدي - وأورام الثدي الملهبة - سرطان ميليزم - إوينجيز ساركوما - 20
- 4 رهايدوميوساركوما - البيزليموما - بلاستوما النخاع المستطيل - أورام القولون والرأس
- 5 والعنق والكلى والرئة والكبد والميلانوما وأورام المبيض والبنكرياس والبروستاتا والساركوما

- 6 والاوستيوساركوما وسرطان الخلايا الكبيرة فى العظم وأورام الغدة الدرقية - وليوديكييا خلايا T
- 7 - الليمفوبلاست - ليوكيميا النخاع المزمنة - ليوكيميا الخلايا الشعرية - الليوكيميا الحادة فى
- 8 الليمفوبلاستا - ليوكيميا النخاع الحادة - ليوكيميا النيوتروفيل المزمنة - ليوكيميا خلايا T
- 9 الليمفوبلاستا - ليوكيميا النخاع الحادة - ليوكيميا النيوتروفيل المزمنة - ليوكيميا خلايا T
- 10 الليمفوبلاست الحادة - بلازما سيتوما - ليوكيميا الخلايا الكبيرة الامبيونوبلاست - ميلوما
- 11 المتعددة الليوكيميا الميجاكايتوك الحادة - الليوكيميا - برمیلوستيك - ليوكيميا خلايا الدم
- 12 الحمراء الليمفوما الخبيثة - هودجكينز ليمفوما - الليمفوما الغير هودجكينز - ليمفوما خلايا T
- 13 الليمفوما - ليمفوما بروكيت - يسمفوما الحويصلة - بلاستوما الاعصاب - سرطان المثانة -
- 14 سرطان بطانة الجهاز البولى - سرطان الرئة - سرطان الفرج - سرطان عنق الرحم -
- 15 سرطان بطانة الرحم - سرطان الكلى - ميزوتيليوما - سرطان المرئ- سرطان الغدة اللعابية
- 16 - سرطان خلايا الكبد و سرطان المعدة - سرطان الأنف والبلعوم - السرطان الفموى -
- 17 تجويف الفم - سرطان الفم - سرطان ستورما الجهاز العضمى GIST وسرطان الخصية.

- 1 32-طريقة لعلاج او تقليل حدة السرطان فى الثدييات التى بحاجة لذلك والتى تشمل أعضاء هذه
- 2 الثدييات كمية مؤثرة وفعالة دوائيا من الشكل البلورى للمركب N { (IS) } -2- أمينو - 1 -] ()
- 3 3- فلورو فينيل (ميثيل [ايثيل] -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول
- 4 -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد .

- 1 33-الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 32 حيث الثدييات هى الجنس البشرى .

- 1 34-الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 5 حيث المركب يعطى عن طريق الفم .



- 1 35- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 5 حيث المركب يمكن اعطاؤه عن طريق الحقن .
- 1 36- الطريقة لعلاج أو تقليل حدة السرطان فى الثدييات التى فى احتياج لذلك لذلك التى تشمل
2 اعطاء مثل هذه الثدييات كمية فعالة ومؤثرة دوائيا من المركب فى كما بعنصر الحماية رقم 2.
- 5
- 1 37- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 36 حيث الثدييات هى الجنس البشرة .
- 1 38- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 37 حيث المركب يمكن اعطائه عن طريق الفم.
- 10 39- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 37 حيث المركب يعطى عن طريق الحقن .
- 1 40- الطريقة طبقا لعنصر الحماية رقم 37 حيث السرطان المذكور يكون من التالى سرطان
2 المخ - جليوما - جليوبلاستوما - متلازمة بانايان - زونان - مرض كودين - مرض الهيرميتى
3 - دوكلوس - أورام الثدي - وأورام الثدي الملهبة - سرطان ميليزم - إوينجيز ساركوما -
4 رهايدوميوساركوما - البينرليوما - بلاستوما النخاع المستطيل - أورام القولون والرأس
5 والعنق والكلى والرئة والكبد والميلانوما وأورام المبيض والبنكرياس والبروستاتا والساركوما
6 والاوستيوساركوما وسرطان الخلايا الكبيرة فى العظم وأورام الغدة الدرقية - وليوديكيما خلايا T
7 - الليمفوبلاست - ليوكيميا النخاع المزمنة - ليوكيميا الخلايا الشعرية - الليمفوبلاست الحادة فى
8 الليمفوبلاست - ليوكيميا النخاع الحادة - ليوكيميا النيوتروفيل المزمنة - ليوكيميا خلايا T
9 الليمفوبلاست - ليوكيميا النخاع الحادة - ليوكيميا النيوتروفيل المزمنة - ليوكيميا خلايا T -
10 الليمفوبلاست الحادة - بلازما سيتوما - ليوكيميا الخلايا الكبيرة الامبيونوبلاست - ميلوما
11 المتعددة الليمفوبلاست الميجاكايتيك الحادة - الليمفوبلاست - برمليوستيك - ليوكيميا خلايا الدم

- 12 الحمراء الليمفوما الخبيثة - هودجكينز ليمفوما - الليمفوما الغير هودجكينز - ليمفوما خلايا T
- 13 الليمفوما - ليمفوما بروكيت - يسمفوما الحويصلة - بلاستوما الاعصاب - سرطان المثانة -
- 14 سرطان بطانة الجهاز البولى - سرطان الرئة - سرطان الفرج - سرطان عنق الرحم -
- 15 سرطان بطانة الرحم - سرطان الكلى - ميزوتيليوما - سرطان المرئ- سرطان الغدة اللعابية
- 16 - سرطان خلايا الكبد و سرطان المعدة - سرطان الأنف والبلعوم - السرطان الفموى - 5
- 17 سرطان ستورما الجهاز العضمى وسرطان الخصية - تجويف الفم - سرطان الفم .

- 1 41-الشكل البلورى من N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل } -
- 2 5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد
- 3 10 هيدروكلوريد فى العنصر رقم 1 له قمم وذروات انحراف مميزة عند $14.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ و
- 4 $32.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ فى الرسم الحيودى الذروى لأشعة X باستخدام اشعاع $CuK\alpha$.

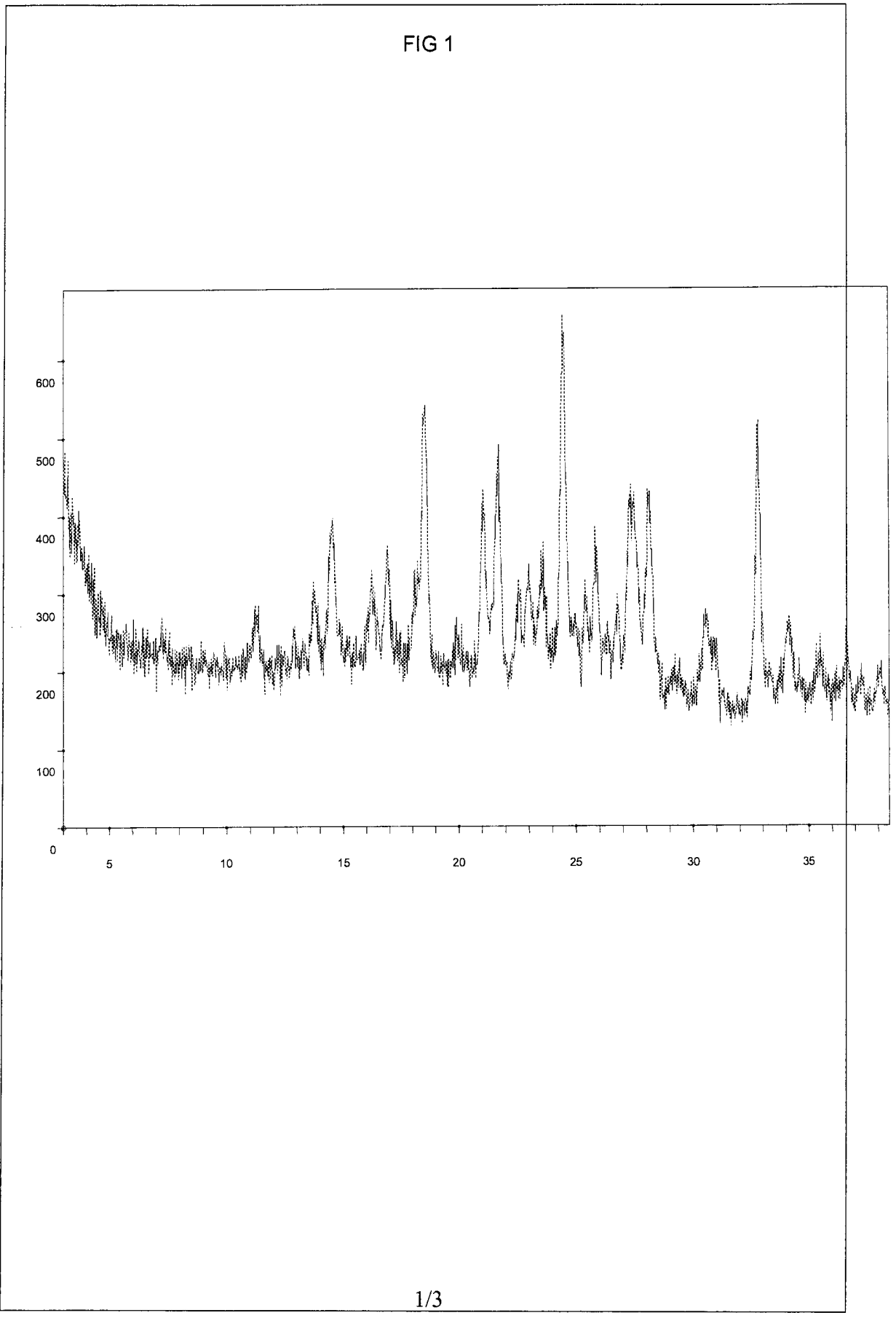
- 1 42-الشكل البلورى من N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل } -
- 2 5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد
- 3 15 هيدروكلوريد فى العنصر رقم 41 له قمم وذروات انحراف مميزة عند $25.1^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ و
- 4 $25.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ فى الرسم الحيودى الذروى لأشعة X باستخدام اشعاع $CuK\alpha$.

- 1 43-الشكل البلورى من N { (IS) -2- أمينو - 1 - [(3- فلورو فينيل) ميثيل] ايثيل } -
- 2 5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -2- ثيوفين كاربوكساميد
- 3 20 هيدروكلوريد له ذورات قمم انحراف مميزة مذكورة فى العنصر 42 وله ذورات انحراف مميزة
- 4 $21.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ و $20.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ بالرسم الحيودى الذروى لأشعة X باستخدام اشعاع
- 5 . $CuK\alpha$

- 1 44-تركيب دوائى يشمل الصورة البللورية من N { (IS) -2- أمينو - 1 -] (3- فلورو
- 2 (فينيل) ميثيل [ايثيل } -5- كلورو -4- (4- كلورو -1- ميثيل - HI - بيرازول -5- يل) -
- 3 -2 ثيوفين كاربوكساميد هيدروكلوريد له قمم وذورات مميزة مذكورة فى العنصر 41 وحامل
- 4 او مخفف مقبول دوائياً .
- 5
- 1 45-طريقة العلاج او تقليل حدة السرطان فى الثدييات التى تحتاج لذلك والتى تشتمل اعطاء هذه
- 2 الثدييات كمية فعالة ومؤثرة دوائياً من المركب فى العنصر رقم 44 .
- 1 46-الطريقة طبقاً لعنصر الحماية رقم 47 حيث الثدييات هى الجنس البشرى .
- 10
- 1 47-الطريقة طبقاً لعنصر الحماية رقم 46 حيث المركب يعطى عن طريق الفم .
- 1 48-الطريقة طبقاً لعنصر الحماية رقم 46 حيث المركب يعطى بواسطة الحقن .
- 15
- 1 49-الطريقة طبقاً لعنصر الحماية رقم 46 حيث السرطان المذكور يكون من التالى : سرطان
- 2 المخ - جليوما - جليوبلاستوما - متلازمة بانايان - زونان - مرض كودين - مرض الهيرميتى
- 3 - دوكلوس - أورام الثدي - وأورام الثدي الملهبة - سرطان ميليزم - إوينجيز ساركوما -
- 4 رهايدوميوساركوما - البينرليوما - بلاستوما النخاع المستطيل - أورام القولون والرأس
- 5 والعنق والكلى والرئة والكبد والميلانوما وأورام المبيض والبنكرياس والبروستاتا والساركوما
- 6 والاولستوساركوما وسرطان الخلايا الكبيرة فى العظم وأورام الغدة الدرقية - وليوديكييا خلايا T
- 7 - الليمفوبلاست - ليوكيميا النخاع المزمنة - ليوكيميا الخلايا الشعرية - الليوكيميا الحادة فى
- 8 الليمفوبلاستا - ليوكيميا النخاع الحادة - ليوكيميا النيوتروفيل المزمنة - ليوكيميا خلايا T

- 9 - الليمفوبلاستا - ليوكيميا النخاع الحادة - ليوكيميا النيوتروفيل المزمنة - ليوكيميا خلايا T -
- 10 الليمفوبلاست الحادة - بلازما سيتوما - ليوكيميا الخلايا الكبيرة الاميونوبلاست - ميلوما
- 11 المتعددة الليوكيميا الميجاكايتوك الحادة - الليوكيميا - برمیلوستيك - ليوكيميا خلايا الدم
- 12 الحمراء الليمفوما الخبيثة - هودجكينز ليمفوما - الليمفوما الغير هودجكينز - ليمفوما خلايا T
- 13 الليمفوما - ليمفوما بروكيت - ليمفوما الحويصلة - بلاستوما الاعصاب - سرطان المثانة - 5
- 14 سرطان بطانة الجهاز البولي - سرطان الرئة - سرطان الفرج - سرطان عنق الرحم -
- 15 سرطان بطانة الرحم - سرطان الكلى - ميزوتيليوما - سرطان المرئ - سرطان الغدة اللعابية
- 16 - سرطان خلايا الكبد و سرطان المعدة - سرطان الأنف والبلعوم - السرطان الفموى -
- 17 تجويف الفم - سرطان الفم - سرطان ستورما الجهاز العضمي GIST وسرطان الخصية.

FIG 1



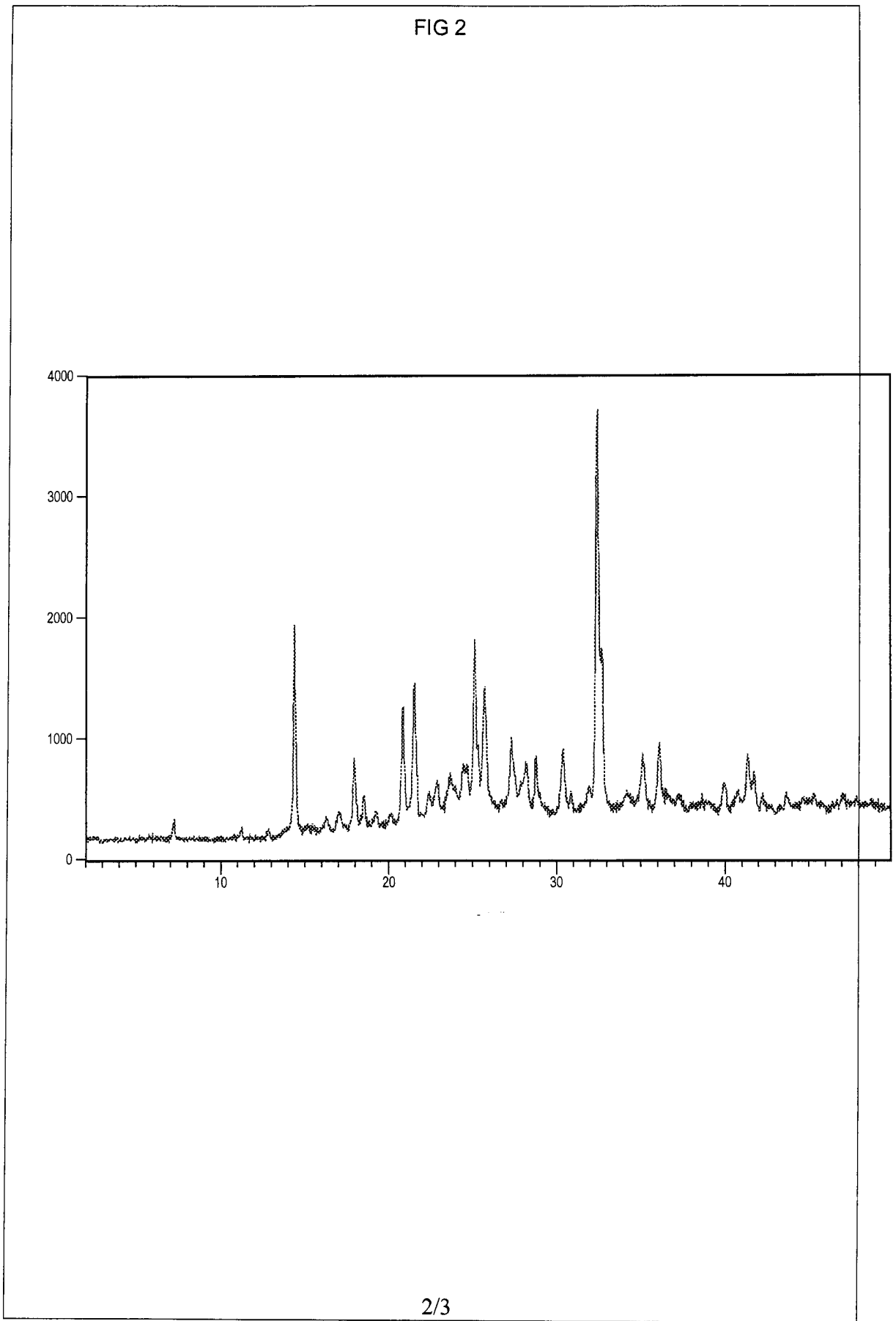
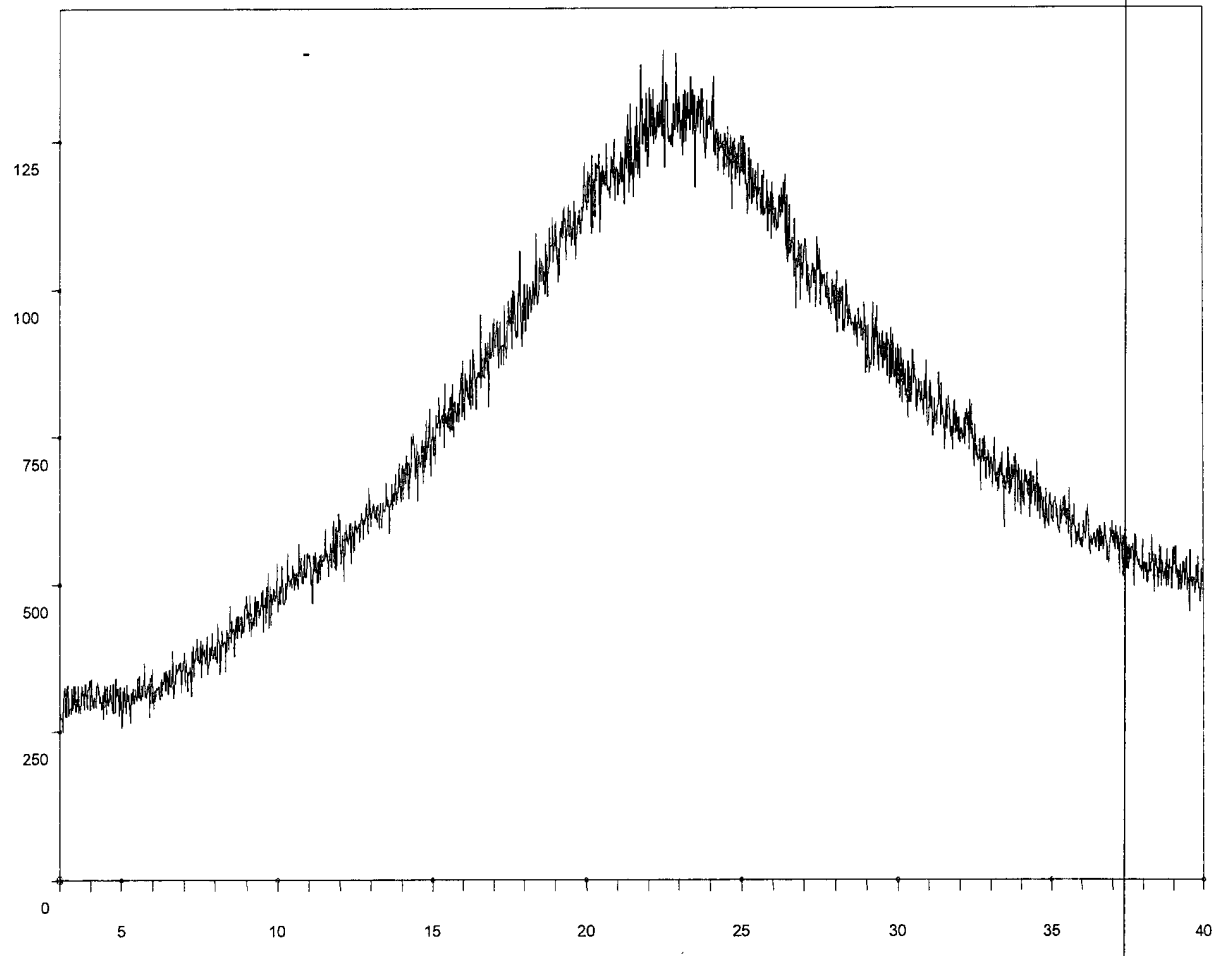


FIG 3



A