

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

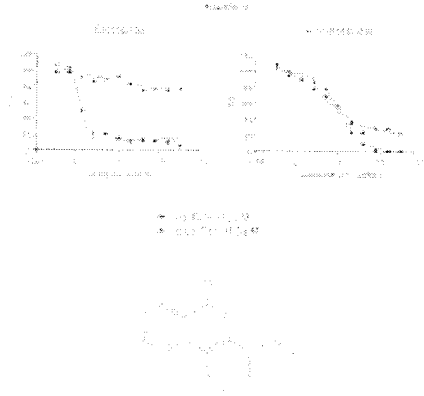
المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33830 B1**
- (43) Date de publication : **03.12.2012**
- (51) Cl. internationale : **C07D 215/48; C07D 401/12;
C07D 407/12; C07D 409/12;
C07D 413/12; C07D 417/12;
A61K 31/4709; A61P 31/10**
-
- (21) N° Dépôt : **34973**
- (22) Date de Dépôt : **15.06.2012**
- (30) Données de Priorité : **29.12.2009 EP 09180895.6**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2010/070793 28.12.2010**
- (71) Demandeur(s) : **POLICHEM S.A., 50, Val Fleuri L-1526 Luxembourg (LU)**
- (72) Inventeur(s) : **GAGLIARDI, Stefania ; DEL SORDO, Simone ; MAILLAND, Federico ; LEGORA, Michela**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **NOUVEAUX DÉRIVÉS DE 8-HYDROXYQUINOLINE-7-CARBOXAMIDE SECONDAIRES**
- (57) Abrégé : CETTE INVENTION CONCERNE DE NOUVEAUX DÉRIVÉS DE 8-HYDROXYQUINOLINE- 7-CARBOXAMIDE SECONDAIRES DE FORMULE GÉNÉRALE (I) ET LEURS SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES. CES COMPOSÉS SONT UTILES EN TANT QU'AGENTS ANTIFONGIQUES. PLUS SPÉCIFIQUEMENT, CES COMPOSÉS ONT ÉTÉ TESTÉS CONTRE TRICOPHYTON RUBRUM, TRICOPHYTON MENTAGROPHYTES, ASPERGILLUS NIGER ET SCOPULARIOPSIS BREVICAULIS. BEAUCOUP DE CES COMPOSÉS SONT ACTIFS CONTRE L'ESPÈCE CANDIDA, PAR EXEMPLE, CANDIDA ALBICANS ET CANDIDA GLABRATA.

الوصف المختصر

- يعمل الإختراع الحالي على إعداد مشتقات 8-هيدروكسي كوينولين-7-كربوكساميد ثانوية جديدة لها الصيغة العام (I) وأملحها المقبولة صيدلياً. وتعد تلك المركبات مفيدة كعوامل مضادة للفطريات. وتحديداً، يتم إختبار تلك المركبات ضد *Tricophyton Rubrum*, *Tricophyton* 5 *Mentagrophytes*, *Aspergillus Niger* and *Scopulariopsis Brevicaulis*. وتعد العديد من تلك المركبات نشطة ضد *Candida species* مثل *Candida Albicans* و *Candida Glabrata*.



(QUARANTE TROIS PAGES)

POLICHEM S.A.
P. P. SABA & CO., Casablanca

03 DEC 2012

- يعمل الإختراع الحالى على إعداد مشتقات 8-هيدروكسى كوينولين-7-كربوكساميد وألاحها المقبولة صيدلياً، التى تكون كعوامل مضادة للفطريات وطريقة لتحضيرها. وتحديدأ، إختبار تلك المركبات ضد
- 5 Tricophyton Mentagrophytes, Aspergillus Niger and Candida . وتكون العديد من تلك المركبات نشطة ضد أنواع
- مثل .Candida Albicans

خلفية الإختراع

- 10 يمكن تقسيم الفطريات الممرضة إلى فئتين: الفطريات التى تكون قابلة لحث الأمراض فى الأشخاص العاديين والفطريات الأقل غزواً التى تكون قابلة لإنتاج أمراض فقط فى عوائل المرضى بشكل حرج. وفى العقدين الماضيين وجدت زيادة كبيرة فى ظهور العدوى الفطرية الإنتهازية ونسبة إنتشار المرض المصاحبة والوفيات. ويرجع ذلك أساساً إلى تقدمات أساسية فى الطب الحديث تزيد من مدة بقاء المرضى الحرجين مثلما فى وحدات العناية المركزة (ICU) مع
- 15 قسطرات بولية وفى الوريد، التغذية الإجمالية بطريق غير معوى والتحلل الغشائى الدموى أو توصل بالأنظمة التنفسية.

- وتجدر الإشارة إلى أن أنواع Candida species تسبب بصورة شائعة عدوى تيار الدم فى المستشفيات من بين المرضى فى ICU . وتكون الحالات الداخلة فى المستشفى بالمملكة المتحدة من ظهور فطر الكانديدا بالدم حوالى 3 كل 100000 سرير فى اليوم، و40% إلى 52% من كل
- 20 الحالات تحدث فى ICU (Schelenz S., J. Antimicrob. Chemother. 2008; 61, Suppl 1, 31-34) ويرتبط هذا النوع من الفطريات غالباً بالأمراض والوفيات المأخوذة فى الإعتبار. ويكون معدل الوفيات المعزى بذلك حوالى 38%، بالرغم من أنه يمكن أن يتغير بين 5% و71%. وخلال السنوات الأخيرة ظهرت حالة لغزو فطر aspergillosis الرئوى فى

- المرضى الموجودين بالعناية المركزة ICU . وتتراوح حالة ظهور المرض من 0,3% إلى 5,8% مع معدل الوفيات الإجمالى المتجاوز 80% (Trof R. J. et al, *Intensive Care Med.*, 2007; 33, 1694-1703) ونجد أن المرضى بمرض حرج عرضى للخطر لتطور الإضطرابات فى التنظيم المناعى خلال بقاؤها فى ICU، التى تجعلها أكثر عرضه للعدوى الفطرية. ويتم وصف عوامل الخطورة مثل مرضى إنسداد الرئة المزمن، الإستخدام الممتد للإسترويدات، 5 مرض الكبد المتقدم، علاج الإستبدال الكلوى المزمن، القرب من الغرق وداء البول السكرى. وهناك زيادة تدريجية أيضاً فى عدد مرضى التوافق المناعى بصفة خاصة فى مجالات العضو الصلب وزراعة نخاع العظم، أعراض المناعة الذاتية، عرض ضعف المناعة المكتسب (AIDS) والأورام.
- 10 ونجد أن حوالى 40% من زراعى نخاع العظم يطوروا عدوى الغزو الفطرى (Khan S. A., Wingard J. R., Natl. Cancer Inst. Monogr. 2001; 29, 31-36) وتكون أنواع *Candida* و *Aspergillus* عبارة معظم مسببات المرض الشائعة المسئولة عن الفطريات الظاهرية والغازية للمستشفيات فى سرطانات الدم والمرضى الزراعيين للنخاع العظمى. وفى تلك المرضى تكون الوفيات المرتبطة بزيادة فطر الكانديدا النظامى عالية جداً (50-90%). وفيما يتعلق بزراعة الأعضاء الصلبة، تكون تعقيدات العدوى أكثر تكراراً فى مرضى زراعة الرئة. 15 وبالإضافة إلى نظام الإخماد المناعى، تكون قابلية التعرض المتزايدة أساساً نتيجة للتعرض الثابت للبيئة الخارجية. وبصورة موازية لشدة معالجة إخماد المناعة، قد تحدث العدوى الفطرية الغازية خلال الأيام الأولى بعد العملية الجراحية، ويكون تكرارها أعلى فى أول شهرين وينخفض بعد 6 شهور لكنها يمكن أن تحدث أيضاً سنوات بعد الزراعة (Hamacher J. et al, *Eur. Respir. J.*, 1999; 13, 180-186) 20
- وتكون العدوى الفطرية الغازية متكررة أيضاً فى نوع آخر متن زراعة عضو صلب مثل زراعة الكلى والكبد لها حالة من 5 إلى 50% (Dictar M. O. et al, *Med Mycol.*, 2000; 38 %50 Suppl. 1, 251-258).

- وتكون الفطريات هي إحدى الأسباب الأساسية في مرضى AIDS ويزداد وظهور حالات وحدة تلك العدوى مع تقدم المرض والضعف المتتالي للمناعة المتعلقة بخلية-T. ويتعلق ظهور الفطريات المختلفة بدرجة وثيقة بالفطريات الإنتهازية المتوطنة الموجودة في منطقة الإقامة. وبوجه عام فإن الحديث عن معظم الفطريات التي تؤثر على مرضى AIDS ينحصر في التتسج والتبرعم، والمرض الفطر *coccidioidomycosis* و *paracoccidiomycosis* (Sarosi G. A., 5
.Davies S. F., West J. Med., 1996; 164, 335-340)
- وتكون عدوى الكانديدا الفطرية شائعة للغاية أيضاً. وفي المرضى العاديين تحدد كل تلك الفطريات عادياً ذاتياً لكن في مرضى الإخمد المناعي تصبح غازية بدرجة عالية نتيجة للإنتشار المتقدم وواسع الإنتشار.
- 10 وعلاوة على ذلك، تصبح زيادة الفطريات الناجمة عن عضو مقاوم للعلاجات الحالية ظاهرة خلال السنوات الأخيرة. وتعد هذه الظاهرة واضحة بالأخص للعدوى الفطرية الناجمة عن *coccidioidomycosis* وفلوكونازول والأزولات الأخرى (Bastert J. et al, *Int. J. Antimicrob. Agents, 2001; 17, 81-91*)
- ونجد أن العقاقير المضادة للفطريات المتاحة حالياً لم تكن مرضية تماماً نتيجة لطيف فاعلية المحددة للثار الجانبية الثقيلة المرتبطة باستخدامها. ويكون عقار البولى إين Amphotericin B، على سبيل المثال، تكون نشطة ضد *Aspergillus*، *Zygomycete* وعفن آخر أياً كان، ونتيجة لسميتها تكون الجرعة المسموح بها المعالجة الفطرية الغازية 3-5 مجم/كجم كل يوم. وفي مرضى التوافق المناعي بدرجة عالية مع *coccidioidomycosis* الغازى، Amphotericin B المغلف بالليويثيوم، المتعاطى يومياً عند 3 مجم/كجم، أعطى إستجابة مفضلة في 50% من المرضى ومعدل بقاء 12 إسبوع 72% (Cornely O. A. et al, *Clin. Infect. Dis., 2007; 44, 1289-1297*)
- 20 وقد عمل العقار على حث التسمم الكلوى وإنخفاض الكالسيوم في الدم في 14-16% من المرضى.

- وعند التعاطى يومياً عند 10 مجم/كجم. نجد أن Amphotericin B لا يعطى أى فائدة إضافية ومعدلات عالية ناجمة للتسمم الكلوى (31%). وتعد الأزولات، الداخلة فى النصف الثانى من عام 1970، بمثابة عوائق لتخليق الإيرجوستيرول. ويحدد إستخدام العقاقير المنتمية لهذه العائلة بطيها الضيق للفاعلية. ويكون الفوريكونازول، على سبيل المثال، أكثر فاعلية Amphotericin B لمعالجة aspergillosis الغازية لكن ليس له فاعلية ضد zygomycetes (Johnson L. B., 5 (Kauffman C. A., *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36, 630-637). ويحدد إستخدام الأزولات بإستخدام الآثار الجانبية المتعددة. ونجد أن إتصال الأزولات مع إنزيمات p450 الثديية المؤدية إلى تداخل مع أيض العقاقير الأخرى و، بالإضافة إلى ذلك، تكون بعض الأزولات مثل الكيتوكونازول قابلة لإعاقة قناة البوتاسيوم القلبية Kv1.5 المؤدية إلى إطالة Q-T و torsade (Dumaine R., Roy M. L., Brown A. M., *J. Pharmacol. Exp. de pointes 10 .Ther.*, 1998; 286, 727-735).
- وترتبط الأليل أمينات مثل Terbinafine وترتبط الإيبوكسيديز سكوالين المؤدية إلى قالب وتخليق إيرجوستيرول. وتكون تلك العقاقير مؤثرة جداً ضد *Dermatophytes* بينما فاعليتها ضد أنواع كانديدا ضعيفة جداً. وفى بعض الحالات تتبع المعالجة بأليل أمينات بواسطة تفاعلات عكسية جلدية حادة. ونجد أن دراسة التحكم فى الحالة متعددة البلدان الحديثة (euroSCAR) (Sidoroff A. et al, *Br. J. Dermatol.*, 2007; 15, 989-996) بينت أن المعالجة النظامية بـ Terbinafine تكون مرتبطة بقوة مع تطور الصديد الطفحى (AGEP). ويميز هذا المرض بالتواجد السريع للعديد من الصديد الغير ورقى، المعقم، المصحوب عادة بزيادة كرات الدم البيضاء والحمى. ويعد AGEP المرتبط بوجه عام بمعالجة المريض مع عقاقير خاصة ويبدو بأنه متعلقاً بفاعلية الخلايا T البديلة. وقد تعمل معالجة Terbinafine على حث وجود فطر جلدى، مرض 20 المناعة الذاتية للنسيج الخام الحاد مميز بالحمأة، ضعف العضلات، والتليف الرئوى البينى (Magro C. M. et al, *J. Cutan. Pathol.*, 2008; 35, 74-81). وبالإضافة إلى ذلك،

كمختلف الأدوية المضادة للفطريات. وقد يسبب Terbinafine أذى الكبد الحاد (Perveze Z. et al, *Liver Transpl.*, 2007; 13, 162-164).

ويعد Griseofulvin عبارة عن بنزوفيوران داخل في عام 1960 لمعالجة عدوى الخيط الجلدي. ويعمل المركب على حث فاعيلة الفطرية بواسطة التداخل مع إنتاج أنبوبة دقيق. ويبين Griseofulvin فاعلية محدودة في معالجة الفطريات وغالبياً يسبب آثار جانبية حادة مثل الغثيان، الإسهال، الصداع، الإرتباك والإرهاق (Korting H. C. et al, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993; 37, 2064-2068) الذي يمكن أن يسبب إنقطاع المعالجة.

وتجدر الإشارة إلى أن إثنين من بيريدونات N-هيدروكسي، سيكلوبيروكسي أولامين وأوكتوبيروكس، يبدو أنهما يعملان أساساً بواسطة كلب الكاتيونات متعددة التكافؤ، مما يؤدي تثبيط الإنزيمات المعتمدة على فلز. ويتم استخدامها ضد العدوات الفطرية المختلفة لكن استخدامها يحدد للمعالجة الموضوعية.

ونجد أن الإيكنوكاندينات (Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin) وتكون عبارة عن معظم العقاقير المضادة للفطريات الداخلة حديثاً. وهي تعمل بواسطة التثبيط الغير منافس β -(1-3)-جلوكان سينتيز، إنزيم أساسي للحفاظ على جدار الخلية وتستخدم أساساً للمعالجة في الوريد من فطريات الكانديدا والأسبراجليس الغازية. وهي تعد مبيدة للفطريات ضد الخميرة لكن الفطريات الساكنة ضد الفطريات الخيطية، وبالإضافة إلى ذلك، فإنها تعد غر نشطة ضد الفطريات ثنائية الشكل مثل *Histoplasma* و *Blastomyces*. وتكون الإيكنوكانديدا متحملة جيداً بوجه عام لكن دراسات التكاثر الحيواني بين الآثار العكسية على الجنين. ولهذا السبب تدون FDA الإيكنوكاندينات كفئة C خطر على الحمل

(http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/mar_PI/Cancidas_PI.pdf;
http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Aug_PI/Mycamine_PI.pdf).

وتبين البراءة الأوروبية رقم 1375489 فئة عامة وواسعة جداً من المركبات التي لها فاعلية مثبتة للإنتجيز HIV. وتشتمل هذه الفئة الواسعة على مشتقات 8-هيدروكسي-كوينولين مستبدلة

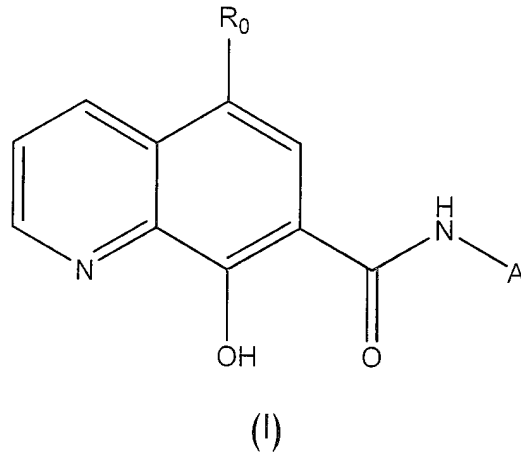
- بواسطة مختلف واسع من البدائل/ مثل، مجموعات الكربوكساميد المستبدلة عند الموضع 7. ونجد أن لا شيء من المركبات المحددة المبينة في هذه المرجعية يشابه تركيباً مركبات الإختراع الحالى.
- وتبين البراءة الأوروبية فئة عامة وواسعة جداً من المركبات التى لها فاعلية تثبيطية للإنتجريس HIV. وكمبدأ للحقيقة، نجد أن المركبات المحددة المبينة في هذه المرجعية دائماً يحمل البديل على حلقة البيريديل ويفضل أن تكون عبارة عن 3-(4-فلوروبنزيل)-8-هيدروكسى كوينولين. ونجد 5 أن لا شيء من المركبات المحددة المبينة في هذا المرجع يشابه تركيباً مركبات الإختراع الحالى.
- ويبين الطلب الدولى رقم 98/11073 (البراءة الأمريكية رقم 6310211) فئة عامة للمركبات المضادة للفيروسات التى لها فاعلية تثبيطية للإنتجريس HIV. ونجد أن لا شيء من المركبات المحددة المبينة في هذا المرجع يشابه تركيباً مركبات الإختراع الحالى.
- ويبين الطلب الدولى رقم 02/30426 فئة عامة للمركبات المضادة للفيروسات التى لها فاعلية تثبيطية للإنتجريس HIV. وفى الحقيقة، معظم المركبات المحددة المبينة في هذا المرجع تحمل راسب نفتيدينيل. ونجد أن لا شيء من المركبات المحددة المبينة في هذا المرجع يشابه تركيباً مركبات الإختراع الحالى.
- ويبين الطلب الدولى رقم 30930 فئة عامة وواسعة جداً من المركبات التى لها فاعلية تثبيطية للإنتجريس HIV. ونجد أن لا شيء من المركبات المحددة المبينة في هذا المرجع يشابه تركيباً مركبات الإختراع الحالى.
- ويبين الطلب الدولى الأمريكى رقم 0326330 والبراءة الأمريكية رقم 0326328 تركيبات مبيدة للفطريات متضمنة إتحاد من إثنين من مبيدات الفطريات، إحداهما يمثل مركب كوينولين أو سينولين. ونجد أن لا شيء من المركبات المحددة المبينة في هذا المرجع يشابه تركيباً مركبات الإختراع الحالى.
- ويبين الطلب الدولى رقم 96/32015 تركيبات مبيدة للفطريات تزامنية مصنوعة من مشتقات الكوينولين ومثبطات معقد سيتوكروم III. ونجد أن لا شيء من المركبات المحددة المبينة في هذا المرجع يشابه تركيباً مركبات الإختراع الحالى.

وتبين البراءة الأوروبية رقم 1669348 عوامل مضادة للفطريات معرفة بواسطة صيغة واسعة جداً التي تشتمل على أميدات ثانوية معينة.

ومما وصف سابقاً، يتضح أن الحاجة العيادية للعقاقير المضادة للفطريات الفعالة زادت تدريجياً في السنوات الأخيرة القليلة. وللأسف لم تكن العقاقير المتاحة فعلاص مرضية نتيجة لطيفها الضيق للتأثير، خواص الحركية الدوائية والآثار الجانبية الحادة.

وصف الإختراع

يعمل الإختراع الحالي بالأخص على إعداد المركبات ذات الصيغة العامة (I) المتميزة بالفاعلية المؤثرة المضادة للفطريات.



وفيها R_0 تمثل:

-H, •

-F, •

-Cl, •

-Br, •

-NO₂, •

-CF₃, •

• $-(CH_2)_m-$ أريل، مستبدل إختيارياً بوحدة أو اثنين من R_4 ، أو

• $-(CH_2)_m-$ حلقة مخلطة، مستبدلة إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_4 ؛

وفيهما R_1 و R_2 ، كلاً على حده، يتم إختيارهما من:

• $-H$

• ألكيل $-C_1-C_6$ ،

5 • $-(CH_2)_m-$ أريل، مستبدل إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_4 ،

• $-(CH_2)_m-$ ألكيل حلقي، مستبدل إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_5 ؛

• $-(CH_2)_m-$ حلقة مخلطة، مستبدلة إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_4 ؛

• $-(CH_2)_m-W-R_3$ ،

• $-(CH_2)_m-CN$ ،

10 • مأخوذة سويماً مع ذرة نيتروجين يتم الإرتباط بها لتكوين حلقة أحادية مخلطة ذات 5 إلى

8 أضلاع مستبدلة إختيارياً محتوية من واحدة إلى ثلاثة ذرات غير متجانسة مختارة من المجموعة المكونة من نيتروجين، أوكسجين وكبريت، أو

• مأخوذة سويماً مع ذرة نيتروجين يتم الإرتباط بها لتكوين حلقة أحادية مخلطة ذات 5 إلى

8 أضلاع تدمج بواحدة أو اثنين من الحلقات المشبعة أو الغير مشبعة المستبدلة إختيارياً

15 أو بحلقات مخلطة أخرى مستبدلة إختيارياً محتوية من واحدة إلى ثلاثة ذرات غير

متجانسة مختارة من المجموعة المكونة من نيتروجين، أوكسجين وكبريت؛

وفيهما W تمثل:

• $-O-$ ، أو

• $-S-$ ؛

20 • وفيها R_3 تمثل

• $-H$ ،

• ألكيل $-C_1-C_6$ ،

• $-(CH_2)_m-$ أريل، مستبدل إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_4 ،

• $-(CH_2)_m-$ ألكيل حلقي، مستبدل إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_5 ؛

• $-(CH_2)_m-$ حلقة مخلطة، مستبدلة إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_4 ؛

وفيها R_4 تمثل:

• $-F$

• $-Br$

• $-NO_2$

• ألكيل $-C_1-C_6-$

• $-(CH_2)_m-NR_1R_2$

• $-(SO_2)-NR_1R_2$

• $-(C=O)-NR_1R_2$

• $-(N-C=O)-NR_1R_2$

• $-CN$

• $-W-R_3$ ، بشرط أنه عندما W تمثل $-O-$ ، R_3 تكون مختلفة عند الهيدروجين أو

المثيل،

• $-(CH_2)_m-$ أريل، مستبدل إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_7 ، أو

• $-(CH_2)_m-$ حلقة مخلطة، مستبدلة إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_7 ؛

وفيها R_5 تمثل:

• ألكيل $-C_1-C_4-$

• $-W-H$

• $-CH_2-W-H$

• $-(CH_2)_m-$ أريل، مستبدل إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_7 ، أو

• $-(CH_2)_m-$ حلقة مخلطة، مستبدلة إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_7 ؛

وفيها R_6 تمثل:

- 5
- -H
 - -F
 - -Cl
 - -Br
 - -OH، أو
 - -O- ألكيل C₁-C₃؛

وفيها R₇ تمثل:

- 10
- -H
 - -F
 - -Cl
 - -Br
 - -CF₃
 - -W-R₃
 - ألكيل C₁-C₆؛
- 15
- -(CH₂)_m- أريل، مستبدل إختيارياً بواحدة أو اثنين من R₆، أو
 - -(CH₂)_m- حلقة مخططة، مستبدلة إختيارياً بواحدة أو اثنين من R₆؛
 - -(CH₂)_m- ألكيل حلقي C₃-C₈؛

وفيها m تمثل عدد صحيح من 0 إلى 6؛

وفيها A تمثل: -(CH₂)_n-X؛

20 وفيها n تمثل عدد صحيح من 0 إلى 1 بشرط أن: عندما n تمثل 0، x تمثل:

- حلقة مخططة أحادية الحلقة مستبدلة إختيارياً أو راسب 2، 3- ثاني هيدروبنزو [b] [1]،

[4] ثاني أوكسين، بشرط أن الحلقة المخططة تمثل فضلاً عن ذلك بيريدين مستبدل

إختيارياً، ثيا ثاني أزول، ثيوفين، فيوران أو بنزو [d] [1]، [3] ثاني أوكسول، أو

• مجموعة أريل، مستبدلة في الوضع بارا بـ NR_1R_2 ؛

وفيها R_1 و R_2 تكون كما عرف سابقاً؛

عندما $n=1$ ، X تمثل:

• حلقة مخاطة مستبدلة إختيارياً، ويفضل راسب 2، 3- ثاني هيدروبنزو [b] [1، 4] ثاني

5 أوكسين، بشرط أن الحلقة المخاطة تمثل فضلاً عن ذلك 3-بيريدين مستبدل إختيارياً،

ثيا ثاني أزول، ثيوفين، فيوران أو بنزو ثيا زول؛ أو

• مجموعة أريل، مستبدلة في الوضع بارا بـ R_4 ، بشرط أن R_4 لا تمثل $-NO_2$ ،

وفيها R_4 تكون كما عرف سابقاً؛

أو أملاحه المقبولة صيدلياً أو مشتقات منه.

10 • وكما إستخدم هنا، فإن المصطلح **ألكيل C_1-C_6** يعنى مجموعات ألكيل خطية أو متفرعة السلسلة

بها من 1 إلى 6 ذرة كربون وتشتمل على كل من أيزوميرات بنتيل ألكيل وهكسيل بالإضافة إلى

بيوتيل عادى، أيزو بيوتيل، بيوتيل ثانوى وثلاثى بيوتيل، بيروبييل عادى وأيزو بروبييل، إيثيل

ومثيل.

• ويقصد من المصطلح **ألكيل حلقى** حلقة حلقية للأكان مختار من بروبييل حلقى، بيوتيل حلقى، بنتين

15 حلقى، هكسيل حلقى، هبتيل حلقى وأوكتيل حلقى. ويشير المصطلح أريل إلى أنظمة حلقة أروماتية

أحادية وعديدة الحلقية الكربونية، وفيها الحلقات الحلقية الكربونية على حده فى أنظمة الحلقة

المتعددة قد تدمج أو ترتبط ببعضها عن طريق رابطة أحادية. وتشتمل مجموعات الأريل المناسبة،

لكن دون تحديد، على فنيل، نفتيل وثنائى فنيل.

ويشير المصطلح **حلقة مخاطة** (ومتغيراتها مثل "حلقى مخاط") على نطاق واسع إلى حلقات أحادية

20 الحلقة ذات 4 إلى 8 أضلاع، أنظمة حلقة ثنائية الحلقة ذات 7 إلى 12 ضلع أو نظام حلقة ثلاثية

الحلقة ذات 11 إلى 16 ضلع، أى حلقة منها تكون مشبعة أو غير مشبعة، وتتكون من ذرات

الكربون وواحدة أو أكثر من الذرات الغير متجانسة المختارة من N، O و S، وفيها قد تؤكسد

الذرات الغير متجانسة من النيتروجين والكبريت إختيارياً، وقد تربع الذرة الغير متجانسة من

النيتروجين إختيارياً. وقد يتم إرتباط الحلقة الحلقية المخبطة المرتبطة عند أى ذرة غير متجانسة أو ذرة كربون، بشرط أن، الإرتباط يؤدي إلى إختلاق تركيب ثابت. وعندما يكون للحلقة الحلقية المخبطة بدائل، فمن المفهوم أن البدائل قد ترتبط بأى ذرة فى الحلقة، سواء ذرة غير متجانسة أو ذرة كربون، بشرط أن التركيب الكيمائى الثابت ينتج.

- 5 يشير المصطلح **حلقة أحادية مخبطة** (ومتغيراتها) مثل "حلقى أحادى مخلط" إلى حلقة أحادية الحلقة بها 4 إلى 8 أضلاع وهى مشبعة أو غير مشبعة، وتتكون من ذرات الكربون وواحدة أو أكثر من الذرات الغير متجانسة المختارة من N، O، و S، وفيها قد تؤكسد الذرات الغير متجانسة من النيتروجين والكبريت إختيارياً، وقد تربح الذرة الغير متجانسة من النيتروجين إختيارياً. وقد يتم إرتباط الحلقة الحلقية المخبطة المرتبطة عند أى ذرة غير متجانسة أو ذرة كربون، بشرط أن، الإرتباط يؤدي إلى إختلاق تركيب ثابت. وعندما تكون الحلقة الحلقية المخبطة عبارة عن حلقة حلقية مخبطة أروماتية يمكن أن تعرف "حلقة أروماتية مخبطة".
- 10 وما لم يذكر غير ذلك، تكون الحلقة "الغير مشبعة" عبارة عن حلقة غير مشبعة جزيئياً أو كلياً. وعلى سبيل المثال، يشير "حلقة كربونية C₆ أحادية الحلقة غير مشبعة" إلى هكسين حلقى، هكساديين حلقى وبنزين.

- 15 ويشتمل المصطلح **مستبدل إستبدال أحادى** ومتعدد ببديل معين إلى مدى ذلك الإستبدال الفردى والمتعدد الذى يسمح به كيميائياً. وعلى سبيل المثال، يمكن أن يكون للحلقة الكربونية أو الحلقة المخبطة المستبدلة بأكثر من بديل واحد عدة بدائل على نفس ذرة الحلقة إلى المدى المسموح به كيميائياً. ونجد أن ذرة الكبريت بالحلقة فى حلقة مخبطة مشبعة، على سبيل المثال، تستبدل نموذجياً بمجموعة واحدة من (-S(=O)-) أو مجموعتى أوكسو (-SO₂-).

- 20 وتشير "الأملاح المقبولة صيدلياً" أو المشتقات إلى تلك الأملاح أو المشتقات التى تمتلك فاعلية بيولوجية وخواص المركب الأسمى والتي لم تكن بيولوجية أو غير مرغوبة من ناحية أخرى. وتشتمل تلك الأملاح على ما به أحماض غير عضوية أو عضوية، على سبيل المثال،

هيدروبروميدي، هيدروكلوريد، كبريتات، فوسفات، ملح صوديوم، ملح ماغنيسيوم، وتشتمل تلك المشتقات على إسترات، إيثيرات وأكاسيد-N.

وقد يكون لمركبات الإختراع الحالى وأملحها المقبولة صيدلياً أو مشتقاتها مراكز لا تماثلية وقد توجد، فيما عدا عند الملاحظة تحديداً، كمخاليط من النظائر الفراغية أو كدايا إستريوميرات، أو إينانتيوميرات، مع كل الأشكال الأيزوميرية التي توجد فى الإختراع الحالى.

وتشير العبارة "مقبول صيدلياً"، كما إستخدم فى الإتصال مع التكوينات المحتوية على مركبات الإختراع، إلى كيانات جزيئية وعناصر أصلية فعالة أخرى لتلك التكوينات التي تكون مقبولة فسيولوجياً ولا تنتج بشكل نموذجى تفاعلات عكسية عند تعاطى حيوان مثل الثدييات (مثلاً، إنسان). ويفضل، كما إستخدم هنا، يقصد من المصطلح "مقبول صيدلياً" المثبت بالوكالة التنظيمية،

مثل FDA أو EMEA، أو المدونة فى دستور الأدوية الأمريكى أو الأوروبى أو دستور أدوية أخر معروف بوجه عام للإستخدام فى الثدييات، وعلى وجه الخصوص فى البشر.

ويفضل فى الصيغة (I):

R_0 تمثل:

• -H

• -Br، أو

• -NO₂

ويفضل أيضاً فى الصيغة (I):

R_0 تمثل -H؛

R_1 و R_2 ، كلاً على حده، يتم إختيارهما من:

• أنكيل -C₁-C₆، أو

• مأخوذة سويماً مع ذرة نيتروجين يتم الإرتباط بها لتكوين حلقة أحادية مخلطة ذات 5 إلى 8

أضلاع مستبدلة إختيارياً محتوية من واحدة إلى ثلاثة ذرات غير متجانسة مختارة من

المجموعة المتكونة من نيتروجين، أو كسجين وكبريت؛

R_3 تمثل ألكيل $-C_1-C_6$ ؛

R_4 تمثل:

• $-Br$ ،

• $-(CH_2)_m-NR_1R_2$ ، أو

5 • $-W-R_3$ بشرط أنها عندما W تمثل $-O-$ ، R_3 تكون مختلفة عن الهيدروجين أو

المثيل؛

W تمثل $-O-$ ؛

و/أو m تمثل عدد صحيح من 0 إلى 1.

وتشتمل المركبات المفضلة من الإختراع الحالي، لكن دون تحديد على المركبات المختارة من

10 المجموعة المتكونة من:

8-هيدروكسي-N-(1,1-ثاني أوكسيديو رباعي هيدروثيين-3-يل) كوينولين-7-كربوكساميد
(مثال 3)؛

8-هيدروكسي-N-(رابع هيدرو-2H-بيران-4-يل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 5)؛

8-هيدروكسي-N-(4-مورفولينو فليل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 6)؛

15 8-هيدروكسي-N-(ثيازول-2-يل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 8)؛

8-هيدروكسي-N-(أيزوكسازول-3-يل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 13)؛

8-هيدروكسي-N-(5-مثيل بيارازين-2-يل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 15)؛

8-هيدروكسي-N-(1-مثيل-1H-إيميدازول-2-يل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال
16)؛

20 8-هيدروكسي-N-(4-فليل ثيازول-2-يل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 17)؛

8-هيدروكسي-N-(بيريدين-4-يل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 18)؛

8-هيدروكسي-N-(2، 3-ثاني هيدروبنزو [b] [1، 4] ثاني أوكسين-6-يل) كوينولين-7-
كربوكساميد (مثال 9)؛

8-هيدروكسى-N-(4-ثانى ميثيل أمينو) بنزىل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 4)؛

8-هيدروكسى-N-(4-برومو بنزىل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 2)؛

8-هيدروكسى-N-(بنزو [d] ثيازول-2-يل ميثيل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 14)؛

8-هيدروكسى-N-(4-مورفولينو بنزىل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 10)؛

5 8-هيدروكسى-N-(4-ميثيل ثيازول-2-يل ميثيل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 12)؛

8-هيدروكسى-N-(بيريدن-2-يل ميثيل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال 1)؛

8-هيدروكسى-N-(4-(1H-، 2، 4-ثلاثى أزول-1-يل) فينيل) كوينولين-7-كربوكساميد

(مثال 7)؛

8-هيدروكسى-N-(5-ميثيل أيزوكسازول-3-يل ميثيل) كوينولين-7-كربوكساميد (مثال

10 (11)؛

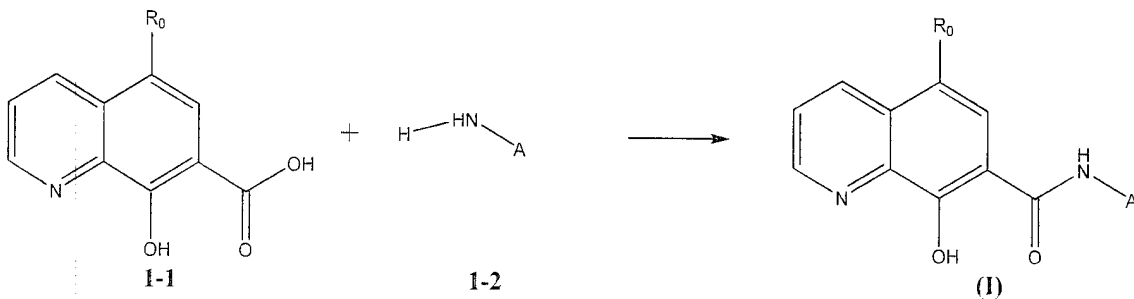
ويمكن تحضير مركبات الإختراع الحالى عن طريق إقتران 8-هيدروكسى كوينولين-7-

أحماض كربوكسيليك 1-1 (أو مشتقات الحمض مثل هاليدات أو إسترات الحمض) مع أمينات

مناسبة 1-2، كما تمثل بواسطة المخطط 1 العام التالى:

15

مخطط 1



وعلى نحو بديل فإن مجموعة الهيدروكسيل من حمض الكربوكسيليك يمكن أن تحمى (كما

20 وصف فى *Bioorg.Med.Chem.*, 14, 2006, 5742-5755 or *Synthesis*, 12,

المرحلة النهائية. (1997,1425-1428 or DE540842) قبل إجراء الإقتران مع الأمين ويزال حمايتها في

وتعرف طرق لإقتران أحماض الكربوكسيل مع الأمينات لتكوين الكربوكساميدات جيداً في

المجال. وتوصف الطرق المناسبة، على سبيل المثال، في Jerry March, Advanced

5 Organic Chemistry, 4th edition, John Wiley & Sons, 1992, pp. 417-

.425

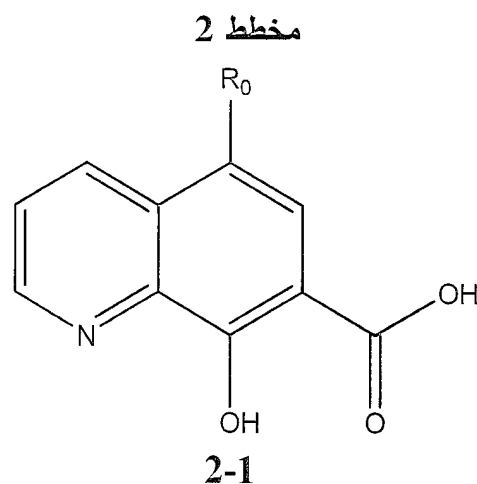
وتعرف طرق لحماية وإزالة الحماية من مجموعات الهيدروكسيل الأروماتية جيداً في

المجال. ويتم تشغيل مجموعات الحماية وفقاً للطرق القياسية للتخليق العضوي (Green

T.W. and Wuts P.G.M. (1991) *Protecting Groups in Organic*

10 *Synthesis*, John Wiley et Sons)

ويوضح مخطط 2 التالي ويمتد على الكيمياء الموصوفة في المخطط 1



15

وعندما R_1 تمثل Br، يتم الحصول على الحمض الكربوكسيلي 1-2 عن طريق تفاعل 8-

هيدروكسي كوينولين-7-حمض كربوكسيليك المتاح تجارياً مع مكافئ واحد من البروم في

حمض الأسيتيك (النشرة الدولية رقم 98/11073، المنشورة 19 مارس 1998).

- وعندما R_1 تمثل F أو Cl، يمكن تحضير أحماض الكربوكسيليك 1-2 من المواد البدائية المناظرة المتاحة تجارياً 5-هالو-8-هيدروكسي كوينولين باستخدام الطرق الموصوفة في النشرة الدولية رقم 98/11073، المنشورة 19 مارس 1998.
- وعندما R_1 تمثل NO_2 ، قدر حمض الكربوكسيليك 1-2 عن طريق تفاعل إيثيل إستر يناظر مع مخلوط من HNO_3 و H_2SO_4 متبوعاً بالتحلل المائي القلوي. وعلى نحو بديل، تم تحضير 5 أحماض الكربوكسيليك 1-2 مع $R_1=NO_2$ عن طريق تفاعل 3-أمينو-2-هيدروكسي-5-حمض نيترونيزويك مع بروبينال في HCl 6 عيارى.
- وسيتضح لذوى الخبرة فى المجال أن الإجراءات التخليقية الموصوفة تكون تمثيلية فحسب فى الطبيعة وأن العمليات التخليقية البديلة تعرف لذوى الخبرة العادية فى الكيمياء العضوية.
- وتعمل الأمثلة التالية فقط على توضيح الإختراع وتطبيقه. ولم تتخذ الأمثلة على سبيل التحديد 10 على نطاق أو جوهر الإختراع.

القسم التجريبي

1. التخليق الكيميائى

- ما لم يذكر غير ذلك، وجدت كل الكواشف البدائية متاحة تجارياً واستخدمت بدون أى تنقية 15 سابقة. ويمكن تحضير مركبات الإختراع الحالى بسهولة باستخدام الإجراء التخليقى التقليدى. فى تلك التفاعلات، يحتمل أيضاً استخدام المتغيرات التى تعرف بذاتها لذوى الخبرة العادية فى هذا المجال، لكن لم تذكر بمزيد من التفاصيل. فضلاً عن ذلك، ستتضح طرق أخرى لتحضير 20 مركبات هذا الإختراع بسهولة لذوى الخبرة فى المجال فى ضوء مخططات التفاعل التالية والأمثلة. وما لم يذكر غير ذلك، تكون كل المتغيرات كما عرف سابقاً. وحيثما يتم الرجوع إلى استخدام إجراء "مناظر"، كما سيفهم من ذوى الخبرة فى المجال، قد يشتمل ذلك الإجراء على تغيير ضئيل، على سبيل المثال درجة حرارة التفاعل، كمية الكاشف/المذيب، زمن التفاعل، ظروف الشغل أو ظروف التنقية الكروماتوجرافية.

ونجد أن الإختصارات المستخدمة في الوصف الحالي، بالأخص في الجداول وفي الأمثلة،
تلخص في الجدول 1.

جدول 1

5

ESI (التأين بالرش الكهربى)	LC-MS (الطيف الكتلى للسائل الكروماتوجرافيا)
R_t (زمن البقاء بالدقائق)	UPLC (الأداء العالى للسائل الكروماتوجرافيا)
Min (دقائق)	TFA (حمض ثلاثى فلورو أسيتيك)
h (ساعات)	Mm (ميكرومتر)
RT (درجة حرارة الغرفة)	Mmol (مىلى مول)
CH_3CN (أسيتو نيتريل)	μL (ميكرو لتر)
DCM (ثنائى كلورو ميثان)	THF (رابع هيدروفيوران)
Na_2SO_4 (كبريتات الصوديوم)	DMSO (ثنائى ميثيل سلفوكسيد)
CFU (وحدة تكوين مستعمرة)	SPE-SI (إستخلاص الطور الصلب بالسيليكا جيل)

وما لم يذكر غير ذلك، يعبر عن كل درجات الحرارة بـ ° م (درجة مئوية) أو ك (كلفن).
ويسجل طيفى الرنين النووى المغناطيسى البروتونى (^1H-NMR) على 300 Brucker ميغا
هرتز. ويعبر عن الإزاحات الكيمائية بإجزاء كل مليون (وحدات ppm، δ). وتصف نماذج
الإتساع المضاعفات الواضحة وتحدد كـ s (مفرد)، d (مزدوج)، t (ثلاثى)، q (رباعى)،
quint (خماسى)، sxt (سداسى)، m (متعدد)، br.s (مفرد واسع).

وسجلت LC-MS تحت الظروف التالية:

UPLC مع أداة تحكم فى العينة وكاشف Waters) 2996 PDA (الموضوعة بين المقياس
الطيفى الكتلى لقطب رباعى أحادى ZQ (Waters). الفاصل بينى ZQ: النموذج الإيجابى

ESI. الشاشة الكاملة من 102 إلى 900 amu. أنبوبة شعيرية 3,2 فولت، مخروط 25 فولت، عامل إستخلاص 3 فولت، RF 0,3 فولت، درجة حرارة المصدر 15م، درجة حرارة الذوبان 350م، تدفق الغاز 800 لتر/ساعة، مخروط 100 لتر/ساعة.

• طريقة أ: عمود Aquity UPLC-BEH C18 (2,1×50 مم، 1,7 ميكرومتر). معدل

5 تدفق 0,6 ميللي لتر/دقيقة، عمود عند 40م، حقنة 2 ميكرولتر. الأطوار المحمولة:

طور أ = ماء/CH₃CN 95/5+0,1% TFA، طور ب ماء/

TFA 95/5+0,1% = CH₃CN. التدرج: 0 - 0,25 دقيقة (أ: 95%، ب: 5%)،

3,30 دقيقة (أ: 0%، ب: 100%)، 3,30-4,00 (أ: 0%، ب: 100%)، 4,10،

دقيقة (أ: 95%، ب: 5%)، 4,10-5,00 دقيقة (أ: 95%، ب: 5%).

10 • طريقة ب: عمود Atlantis dC18 (2,1×100 مم، 3.0 ميكرومتر). معدل تدفق 0,3

ميللي لتر/دقيقة، عمود عند 40م، حقنة 2 ميكرولتر. الأطوار المحمولة: طور أ =

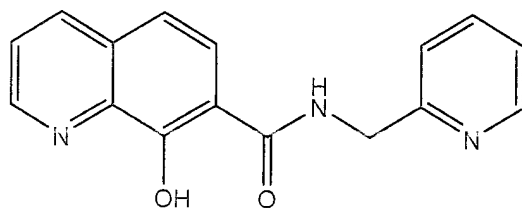
ماء/CH₃CN 95/5+0,1% TFA، طور ب = ماء/CH₃CN 95/5+0,1% TFA.

التدرج: 0 - 0,20 دقيقة (أ: 95%، ب: 5%)، 5,00 دقيقة (أ: 0%، ب: 100%)،

5,00-6,00 (أ: 0%، ب: 100%)، 6,10 دقيقة (أ: 95%، ب: 5%)، 6,10-

15 7,00 دقيقة (أ: 95%، ب: 5%).

مثال 1:



20

8-هيدروكسي-N-(بيريدين-2-يل ميثيل) كوينولين-7-كربوكساميد

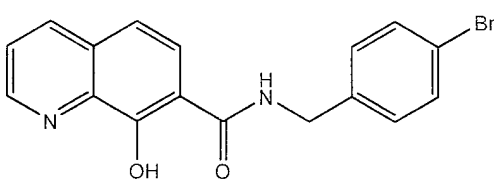
- سخن مخلوط من 8-هيدروكسي كوينولين-7-حمض كربوكسيليك (100 مجم، 0.53 ميللي مول) وثاني (1H-إيميدازول-1-يل) ميثانول (86 مجم، 0.53 ميللي مول) في THF (5 ميللي لتر) إلى 60°م لمدة 3 ساعات، تحت نيتروجين. وسمح لمخلوط التفاعل بالتبريد إلى درجة حرارة الغرفة وإضيف بيريدين-2-يل ميثان أمين (46 مجم، 0.424 ميللي مول). وسخن المخلوط الناتج إلى 40°م لمدة 2 ساعة وقلب بعد ذلك عند درجة حرارة الغرفة. وإخمد مخلوط التفاعل بواسطة H₂O ومحلول مائي مشبع من كربونات هيدروجين الصوديوم، وإستخلص مرتين بواسطة DCM. وجففت الأطوار العضوية المنفصلة على Na₂SO₄، ورشح وركز تحت ضغط مختزل. ونقى الراسب بواسطة خرطوشة SPE-SI (2 مجم، DCM to DCM:MeOH 99:1) معطياً مركب العنوان (73 مجم، 0.26 ميللي مول) كمادة صلبة بيضاء باهتة.

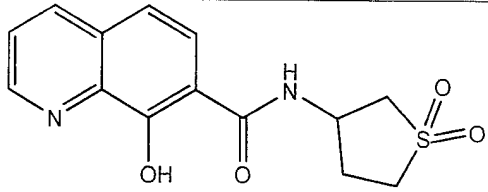
LC-MS m/z (ESI⁺): 280.14 (MH⁺), R_t=0.57 min (Method A).

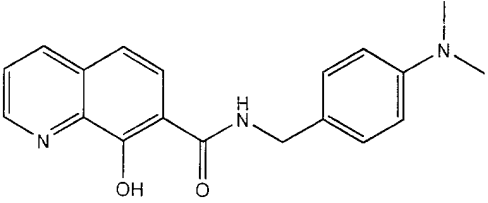
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.46 (t, 1 H); 8.93 (dd, 1 H); 8.54 (ddd, 1 H); 8.37 (dd, 1 H); 8.06 (d, 1 H); 7.78 (td, 1 H); 7.66 (dd, 1 H); 7.45 (d, 1 H); 7.41 (d, 1 H); 7.29 (ddd, 1 H); 4.70 (d, 2 H).

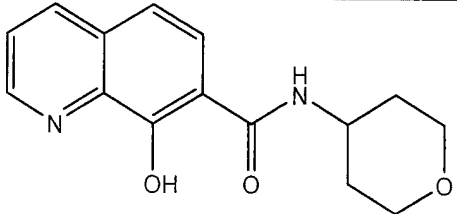
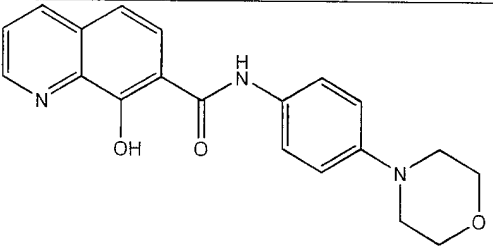
- ونجد أن الإجراءات التالية تناظر ما وصف سابقاً، وحضرت المركبات الإضافية من الإختراع الحالى (جدول 2).

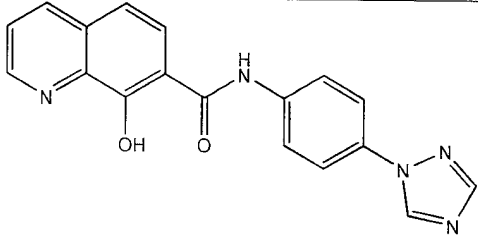
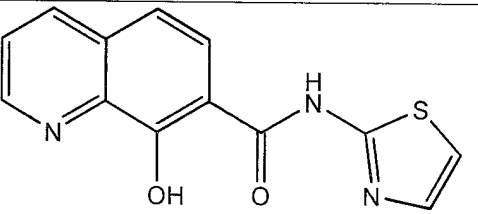
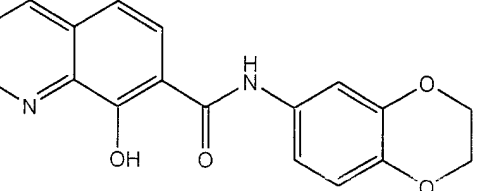
جدول 2

مثال	الأسم الكيميائي	¹ H NMR (DMSO-d ₆)	طريقة LC-MS	R _t ; [MH ⁺]
2		δ: 9.35 (t, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H);		

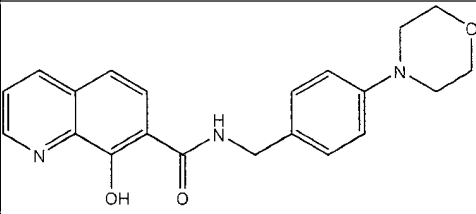
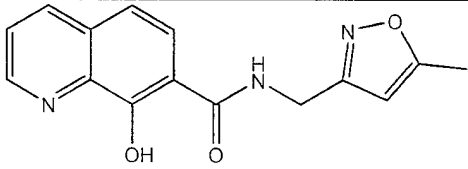
1,74 357,0	أ	7.49-7.60 (m, 2H); 7.44 (d, 1H); 7.29-7.40 (m, 2H); 4.43-4.70 (m, 2H).	8-هيدروكسي-N-(4-برومو بنزيل) كوينولين-7-كربوكساميد	
0.77 307,1	أ	δ: 9.09 (d, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.37 (dd, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 4.58-4.93 (m, 1H); 3.56 (dd, 1H); 3.37 (ddd, 1H); 3.09-3.30 (m, 2H); 2.55-2.61 (m, 1H); 2.14-2.40 (m, 1H).	 <p>8-هيدروكسي-N-(1,1-ثاني أوكسيدو رباعي هيدروثيين-3-يل) كوينولين-7-كربوكساميد</p>	3

R _t [MH ⁺]	طريقة LC-MS	¹ H NMR (DMSO-d ₆)	الأسم الكيميائية	مثال
0,97 322,1	أ	δ: 9.20 (t, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.41 (d,		4

		1H); 7.21 (m, 2H); 6.71 (m, 2H); 4.46 (d, 2H); 2.86 (s, 6H).	8-هيدروكسي-N-(4-ثاني ميثيل امينو) بنزيل كوينولين-7-كربوكساميد	
0,92 273,1	أ	δ: 8.91 (dd, 1H); 8.70 (d, 1H); 8.35 (dd, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 4.01-4.28 (m, 1H); 3.78-4.01 (m, 2H); 3.44 (td, 2H); 1.76-2.01 (m, 2H); 1.53-1.72 (m, 2H).	 <p>8-هيدروكسي-N-(رابع هيدرو-2H-بيران-4-يل) كوينولين-7-كربوكساميد</p>	5
1,05 350.2	أ	δ: 10.63 (br. s, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.43 (dd, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.52-7.65 (m, 2H); 7.44 (d, 1H); 6.86-7.11 (m, 2H); 3.61-3.89 (m, 4H); 2.95-3.27 (m, 4H).	 <p>8-هيدروكسي-N-(4-مورفولينو فنييل) كوينولين-7-كربوكساميد</p>	6

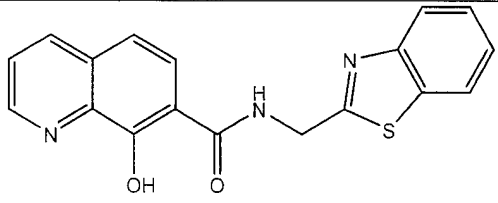
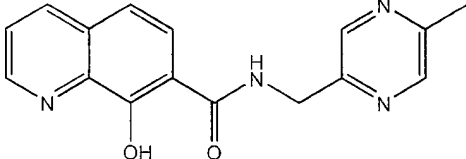
R _t ; [MH ⁺]	طريقة LC- MS	¹ H NMR (DMSO-d ₆)	الاسم الكيميائي	مثال
؛1,16 332,1	أ	δ : 11.28 (br. s, 1H); 9.25 (s, 1H); 8.94 (dd, 1H); 8.50 (dd, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.90 (m, 4H); 7.74 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H).	 <p>8-هيدروكسي-N-(4-(1H-2، 1-4، 2، 1-4)-ثلاثي أزل-1-يل) فينيل) كوينولين-7-كربوكساميد</p>	7
؛1,11 272,0	أ	(353K) δ : 8.90 (dd, 1H); 8.50 (dd, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.74 (dd, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.19 (d, 1H).	 <p>8-هيدروكسي-N-(ثيازول-2-يل) كوينولين-7-كربوكساميد</p>	8
؛1,43 323,2	أ	δ : 10.72 (br. s, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.45 (dd, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.11 (dd,	 <p>8-هيدروكسي-N-(2، 3-ثاني هيدروبنزو [b] [1، 4] ثاني أوكسين-6-يل) كوينولين-7-كربوكساميد</p>	9

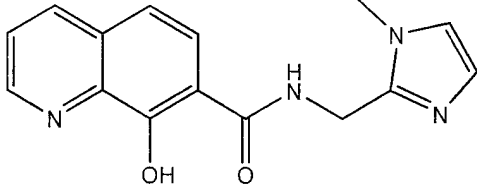
		1H); 6.86 (d, 1H); 4.12- 4.37 (m, 4H).	
--	--	---	--

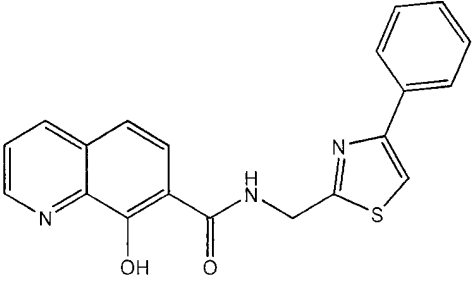
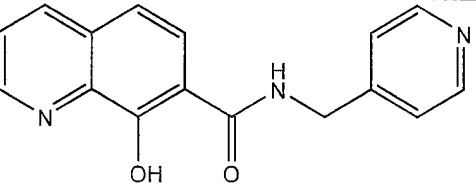
R _t [MH ⁺]	طريقة LC- MS	¹ H NMR (DMSO-d ₆)	الاسم الكيميائي	مثال
؛1,10 364,1	أ	δ: 9.22 (t, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.25 (m, 2H); 6.92 (m, 2H); 4.49 (d, 2H); 3.60-3.90 (m, 4H); 2.93-3.18 (m, 4H).	 <p>8-هيدروكسي-N-(4-مورفولينو بنزيل) كوينولين-7-كربوكساميد</p>	10
؛1,10 284,2	أ	δ: 9.38 (t, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 6.22 (s, 1H); 4.59 (d, 2H); 2.38	 <p>8-هيدروكسي-N-((5-مethyl أيزوكسازول-3-يل) مثيل) كوينولين- 7-كربوكساميد</p>	11

		(s, 3H).		
1.08 300.2	أ	<p>δ: 9.59 (t, 1 H), 8.93 (dd, 1 H), 8.38 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.16 (q, 1 H), 4.83 (d, 2 H), 2.35 (s, 3 H)</p>	<p>8-هيدروكسي-N-((4-مethyl ثيازول- 2-يل) مethyl) كوينولين-7-كربوكساميد</p>	12

R _t [MH ⁺]	طريقة LC- MS	¹ H NMR (DMSO- d ₆)	الاسم الكيميائي	مثال
1.11 256.1	أ	<p>δ: 12.50 (br. s, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.85 (d, 1H); 8.61 (dd, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.13 (d, 1H).</p>	<p>8-هيدروكسي-N-(أيزوكسازول-3-يل) كوينولين-7-كربوكساميد</p>	13

<p>1.50 336,1</p>	<p>أ</p>	<p>δ: 9.73 (t, 1H); 8.95 (dd, 1H); 8.39 (dd, 1H); 8.03- 8.11 (m, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.91-8.01 (m, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.35-7.58 (m, 3H); 5.02 (d, 2H).</p>	 <p>8-هيدروكسي-N-(بنزو [d] ثيازول-2-يل مethyl) كوينولين-7-كربوكساميد</p>	<p>14</p>
<p>0,98 295,2</p>	<p>أ</p>	<p>δ: 9.46 (t, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.57 (d, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.37 (dd, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 4.70 (d, 2H); 2.49 (br. s, 3H).</p>	 <p>8-هيدروكسي-N-(5-مethyl بنيازولين- 2-يل) كوينولين-7-كربوكساميد</p>	<p>15</p>

<p>R_i [MH⁺]</p>	<p>طريقة LC-MS</p>	<p>¹H NMR (DMSO- d₆)</p>	<p>الأسم الكيميائية</p>	<p>مثال</p>
<p>2,39</p>	<p>ب</p>	<p>δ: 9.28 (t, 1H); 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H);</p>		<p>16</p>

283,2		8.05 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 6.83 (d, 1H); 4.64 (d, 2H); 3.69 (s, 3H).	8-هیدروکسی-N-((1-مئیل-1H-ایمیدازول-2-یل) مئیل) کونولین-7-کربوکسامید	
؛1,74 362,1	أ	δ : 9.75 (t, 1H); 8.94 (dd, 1H); 8.38 (dd, 1H); 8.01-8.07 (m, 2H); 7.93-8.00 (m, 2H); 7.67 (dd, 1H); 7.40-7.52 (m, 3H); 7.27-7.39 (m, 1H); 4.94 (d, 2H).	 <p>8-هیدروکسی-N-((4-فنیل ثيازول-2-یل) مئیل) کونولین-7-کربوکسامید</p>	17
؛2,04 280.1	ب	δ : 9.40 (t, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.44-8.61 (m, 2H); 8.37 (dd, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H);	 <p>8-هیدروکسی-N-((بیریدین-4-یل) مئیل) کونولین-7-کربوکسامید</p>	18

		7.28-7.41 (m, 2H); 4.63 (d, 2H).	
--	--	-------------------------------------	--

2. اختبار الفاعلية: الطرق والنتائج

الكائنات المستخدمة للاختبار الفاعلية المضادة للفطريات

- 5 *Trichophyton Rubrum* (ATCC 28188, PBI International); *Trichophyton Mentagrophytes* (ATCC 9533, PBI International); *Aspergillus Niger* (ATCC 16404, PBI International); *Scopulariopsis Brevicaulis* (ATCC 36840, DSMZ); *Candida Albicans* (ATCC 90028, PBI International); *Candida Glabrata* (ATCC 90030, DSMZ).

10

التحضير والحفظ

حضرت سلالات من أمبولات مجففة بالتجميد أو كرات مجففة بالتجميد. وتم عزل المعلقات على Potato Dextrose Agar (PDA) لإختبار نقاء السلالات. ونجد أن النمو الهائل لسلالات تم بعد ذلك بمسحة من المعلقات الميكروبية على أطباق PDA.

- 15 وتم الإحتضان عند 30°م لمدة 48-72 ساعة (خميرة الكانديدا) ولمدة 7-10 أيام (فطريات خيطية).

وتم حصد مستعمرات الخميرة وغبيرات الفطريات الخيطية مع 3-5 ميللى لتر من RBMI 1640 +50% جليسرول أو أجزاء مائية مجمدة عند -80°م.

20

إختبار قابلية التعرض المضادة للفطريات

حدد أدنى تركيز مثبت للمركبات (MIC) من خلال اختبار قابلية التعرض لرغوة بتخفيف دقيق باستخدام طريقة متطورة بالاتفاق مع National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved standard-Second Edition M27-A2. 2002; Vol. 22, No. 15) (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved standard M38-A. 2002; Vol. 22, No. 16)

وإجريت الإختبارات في RBMI 1640 مع وسط L -جلوتومين منظم إلى أس هيدروجيني 7 مع 0.165 مولار من 3-(N-مورفولينو) حمض بروبان سلفونيك (MOPS) و10 مولار NaOH ويكمل بواسطة 18 جم جلوكوز/لتر. وأجريت الإختبارات باستخدام أطباق معقمة ذات 96 فتحة (حجم التطعيم 10×10^5 CFU/mL) وحضرت المحاليل الخام للمركبات عند 12,8 مجم/مليلى لتر في 100% DMSO. وحضرت سلسلة من ضعفى التخفيفات فى الطبق باستخدام RBMI 1640. ونجد أن التراكيز النهائية تراوحت من 0,125 إلى 128 ميكروجرام/مليلى لتر عند 1% DMSO.

ويعرف *MIC* كأدنى تركيز للعامل المضاد للفطريات الذى يمنع أى نمو مرئى وحددت بعد 48 ساعة من الإحتضان للخميرة (35°م) وبعد خمس أيام من الإحتضان للفطريات الخيطية (35°م).

النتائج

سجلت قيم *MIC* لمعظم المركبات المفضلة، المحسوبة كمتوسط هندسى للقيم الناتجة فى تجربتين فرديتين، فى الجدول 3.

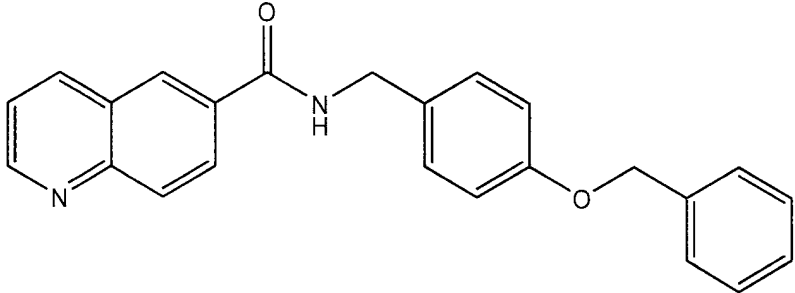
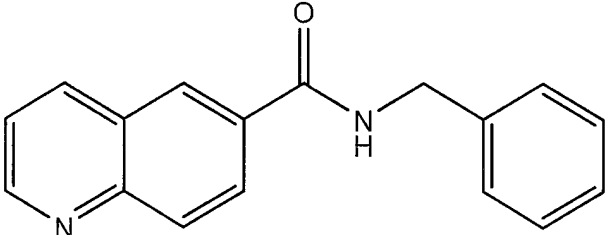
جدول 3

Candida Glabrata ATCC 90030	Candida Albicans ATCC 90028	Scopulariopsis Brevicaulis ATCC 36840	Aspergillus Niger ATCC 16404	Tricophyton Mentagrophytes ATCC 9533	Trycophyton Rubrum ATCC 28188	مثال
2.00	2.00	1.00	1.00	0.50	0.25	9
1.41	2.83	1.00	0.50	0.71	1.00	4
1.41	1.41	1.41	0.71	1.00	1.41	2
2.83	2.00	1.00	0.50	1.00	2.00	14
2.00	4.00	4.00	0.50	0.50	1.00	10
2.00	2.00	1.00	1.00	2.83	1.41	12
4.00	4.00	1.00	0.50	2.00	2.00	1
2.83	2.00	1.26	1.00	2.00	2.52	7
2.00	2.00	2.83	1.00	4.00	1.00	11

وفضلاً عن ذلك، خلق المركب المرموز E8 في البراءة الأوروبية رقم AI 1669348 سوياً مع مركب جديد (مرموز NiK-29298)، الغير موجودة من بين ما تبين في البراءة الأوروبية رقم AI 1669348، وليس في الإختراع الحالي، الذي يمكن إن يستخدم كوصلة بين فئة المركب الموصوف في الطلب الحالي وما وصف في البراءة الأوروبية رقم AI 1669348 (جدول 4)

5

جدول 4

	<p>E8</p>
	<p>NiK-29298</p>

ونجد أن القيم *MIC* لتلك المركبات، المختبرة على نفس الكائنات الحية المستخدم لتقييم تأثير المشتقات الموصوفة في الطب الحالي تسجل في الجدول 5

5

جدول 5

Candida Glabrata ATCC 90030	Candida Albicans ATCC 90028	Scopulariopsis Brevicaulis ATCC 36840	Aspergillus Niger ATCC 16404	Tricophyton Mentagrophytes ATCC 9533	Trycophyton Rubrum ATCC 28188	مثال
1,00	1,41	128<	128-2	75	128<	E8
5.65	2.00	128<	128-64	128	128<	NiK-29298

وكما يمكن أن يفهم، تكون كل المركبات المدونة في الجدول 3 نشطة على كل السلالات الستة المختبرة، المشتمة على خميرة، الخيوط الجلدية والعفن. ونجد أن هذا الطيف الواسع لمركبات الطيف الحالى يحسب الكفاءة المتوقعة على أنواع العدوية الفطرية فى البشر أو فى الحيوانات، مشتملاً على عدوى الجلد، فروة الرأس والأظافر، الناجمة غالباً عن عدوى الخيوط الجلدية؛ المهبل، الفم، المعدة، الناجمة غالباً عن الخميرة؛ عدوى الأذن، الرئة، العين، والعدوى النظامية الأخرى، الناجمة غالباً عن العفن.

وعلى نقيض من ذلك، يعد المركب E8، المبين فى البراءة الأوروبية رقم AI 1669348، والمركب NiK-29298، المميز بنفس منصة الكوينولين الموصوف فى البراءة الأوروبية رقم AI 1669348، نشطاً فقط على الخميرة ولا يبين أى فاعلية مفهومة ضد السلالات الأخرى، المشتمة على الخيوط الجلدية والعفن.

الآلية التأثير

من المعروف فى المجال أن السكلوبيروكس، أحدى العوامل المضادة للفطريات الأكثر تأثيراً والواسعة الطيف، تقتل الخلايا الفطرية عن طريق كلب Fe^{3+} ، أى بواسطة طرح أيونات الحديد من الخلايا الفطرية، ويثبط تأثيرها فى المعمل فقط بإضافة كمية مناسبة من أيونات Fe^{3+} إلى الوسط. ويعرف السكلوبيروكس أيضاً فى المجال ليكون عبارة عن عامل مضاد للفطريات فقط الذى، نتيجة للآلية تأثيره الخاصة، لا يحث المقومات فى السلالات الفطرية.

طرق لتقييم آلية التأثير

نتحقق ما إذا كانت آلية التأثيرات للمركبات تنحصر فى كلب أيونات الحديد، فإن تحديد MIC مع *Candida glabrata* (ATCC 90030) أجرى بواسطة إضافات أيونات الحديد المتزايدة (100 ميكرومولار $FeCl_3$) فى وسط الإختبار. وقيمت قابلية حيوية الخلايا المعرض للعقاقير، مع أو بدون أيون الفلز $FeCl_3$ ، بواسطة قياس الكثافة البصرية OD عند 540 نانومتر.

وقيمت المركبات الموصوفة في المثال 2، E8 و NiK-29298 في وجود وفي غياب 100 μM Fe^{3+} (100 ميكرومولر).

وتسجل النتائج في الأشكال التالي 1، 2 و 3.

وفي كل الأشكال، تمثل الخطوط والنقط النسبة المئوية لتنشيط النمو الفطري (في إحداثي) بإضافة تراكيز مختلفة من العوامل المضادة للفطريات (في السيني). وتكون الخطوط الزرقاء والنقط بمثابة التجارب المنفذة بدون تكملة حديد، بينما الخطوط الحمراء والنقط تمثل نتائج التجارب المنفذة في وجود 100 ميكرومول Fe^{3+} . وكما عرف من المجال، يثبط تأثير السكلوبيروكس تماماً بوجود Fe^{3+} وتكون *Candida glabrata* قابلة للنمو عادة (شكل 1). وعلى النقيض من ذلك، نجد أن Fe^{3+} ليس له تأثير على الأمفوتيريسين، عامل مضاد للفطريات معروف في المجال لوجود آلية تأثير مختلفة عما للسيكلوبيروكس.

10

ونجد أن لكل مركبات الإختراع الحالي تصرف مشابه للسيكلوبيروكس، أي تثبط فاعليتها المضادة للفطريات تماماً بوجود Fe^{3+} (شكل 2).

15

وعلى النقيض من ذلك، نجد أن المركب E8، المبين بواسطة البراءة الأوروبية رقم A1 1669348، والمركب NiK-29298، مع منصة كوينولون الموصوفة في البراءة الأوروبية رقم A1 1669348، على غير السكلوبيروكس وعلى غير مركبات الإختراع الحالي، حيث أنه لا يثبط بوجود أيونات Fe^{3+} في وسط المزرعة.

إجمالاً، يكون للمركبات المبينة في البراءة الأوروبية رقم A1 1669348 طيف ضيق للتأثير، محدود بالخميرة، بينما لا تبين الفاعلية المضادة للفطريات ضد الخيوط الجلدية أو العفن. وعلاوة على ذلك، تكون آلية التأثير غير معتمدة على كلب الحديد.

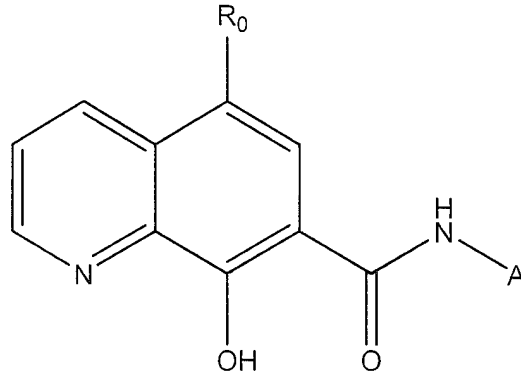
20

وعلى النقيض من ذلك، تكون مركبات الإختراع الحالي فائقة لما وصف في البراءة الأوروبية رقم A1 1669348. وبذلك يكون لها فاعلية قوية مضادة للفطريات مع طيف واسع للتأثير، ممتد إلى الخميرة، الخيوط الجلدية والعفن. وهذه الخاصية تجعل فاعليتها متوقعة في مختلف العدوات الفطرية، المشتملة على الجلد، فروة الرأس، الأظافر، وعلاوة على ذلك المهبل، الفم والأمعاء، وأخيراً الأذن،

الرئة، العين، والعدوات النظامية الأخرى. وفضلاً عن ذلك، تكون مركبات الإختراع الحالي فائقة لما وصف في البراءة الأوروبية رقم A1 1669348، بحيث أن آلية تأثيرها تنحصر في كلب الحديد، آلية معروفة في المجال لتجنب تطور المقاومة في الخلايا الفطرية.

عناصر الحماية

1- مركب له الصيغة العامة (I) أو ملحه المقبول صيدلياً أو مشتق منه



(I)

وفيها R₀ تمثل:

- H, •
- F, •
- Cl, •
- Br, •
- NO₂, •
- CF₃, •
- -(CH₂)_m- أريل، مستبدل إختيارياً بوحدة أو اثنين من R₄، أو
- -(CH₂)_m- حلقة مغلقة، مستبدلة إختيارياً بوحدة أو اثنين من R₄؛

وفيها R₁ و R₂ ، كلاً على حده، يتم إختيارهما من:

- -H
- ألكيل -C₁-C₆-،
- -(CH₂)_m- أريل، مستبدل إختيارياً بوحدة أو اثنين من R₄،
- -(CH₂)_m- ألكيل حلقى، مستبدل إختيارياً بوحدة أو اثنين من R₅؛

- $-(CH_2)_m-$ حلقة مخلطة، مستبدلة إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_4 ؛
- $-(CH_2)_m-W-R_3$ ،
- $-(CH_2)_m-CN$ ،
- مأخوذة سويماً مع ذرة نيتروجين يتم الإرتباط بها لتكوين حلقة أحادية مخلطة ذات 5 إلى 8 أضلاع مستبدلة إختيارياً محتوية من واحدة إلى ثلاثة ذرات غير متجانسة مختارة من المجموعة المتكونة من نيتروجين، أو كسجين وكبريت، أو
- مأخوذة سويماً مع ذرة نيتروجين يتم الإرتباط بها لتكوين حلقة أحادية مخلطة ذات 5 إلى 8 أضلاع تدمج بواحدة أو اثنين من الحلقات المشبعة أو الغير مشبعة المستبدلة إختيارياً أو بحلقات مخلطة أخرى مستبدلة إختيارياً محتوية من واحدة إلى ثلاثة ذرات غير متجانسة مختارة من المجموعة المتكونة من نيتروجين، أو كسجين وكبريت؛

وفيها **W** تمثل:

- $-O-$ ، أو
- $-S-$ ؛

وفيها R_3 تمثل:

- $-H$ ،
- ألكيل $-C_1-C_6$ ،
- $-(CH_2)_m-$ أريل، مستبدل إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_4 ،
- $-(CH_2)_m-$ ألكيل حلقي، مستبدل إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_5 ؛
- $-(CH_2)_m-$ حلقة مخلطة، مستبدلة إختيارياً بواحدة أو اثنين من R_4 ؛

وفيها **m** تمثل عدد صحيح من 0 إلى 6.

2- المركب وفقاً للعنصر 1، وفيه R_1 و R_2 ، كلاً على حده، يتم إختيارهما من:

- ألكيل $-C_1-C_6$ ، أو
 - مأخوذة سويماً مع ذرة نيتروجين يتم الإرتباط بها لتكوين حلقة أحادية مخلطة ذات 5 إلى 8 أضلاع مستبدلة إختيارياً محتوية من واحدة إلى ثلاثة ذرات غير متجانسة مختارة من المجموعة المتكونة من نيتروجين، أوكسجين وكبريت.
- 5

3- المركب وفقاً للعنصر 1، وفيه R_3 تمثل ألكيل $-C_1-C_6$.

10 4- المركب وفقاً للعنصر 1، وفيه R_4 تمثل:

- $-Br$ ،
- $-(CH_2)_m-NR_1R_2$ ، أو
- $-W-R_3$.

15 5- المركب وفقاً للعنصر 1، وفيه W تمثل $-O-$.

6- المركب وفقاً للعنصر 1، وفيه m تمثل عدد صحيح من 0 إلى 1.

7- المركب وفقاً للعنصر 1،

20 وفيه A تمثل $-(CH_2)_n-X$ ؛

وفيه n تمثل عدد صحيح من 0 إلى 1 بشرط أن: عندما n تمثل 0، x تمثل:

- حلقة مخلطة أحادية الحلقة أو راسب 2، 3- ثاني هيدروبنزو [b] [1، 4] ثاني أوكسين، بشرط أن الحلقة المخلطة تمثل فضلاً عن ذلك بيريدين، ثيا ثاني أزل، ثيوفين، فيوران، أو
- مجموعة أريل، مستبدلة في الوضع بارا بـ NR_1R_2 ؛
- 5 عندما $n=1$ ، X تمثل:
- حلقة مخلطة، ويفضل راسب 2، 3- ثاني هيدروبنزو [b] [1، 4] ثاني أوكسين، بشرط أن الحلقة المخلطة تمثل فضلاً عن ذلك 3 ثيا ثاني أزل، ثيوفين، فيوران أو بنزو ثيا زول، أو
- مجموعة أريل، مستبدلة في الوضع بارا بـ R_4 ، بشرط أن R_4 لا تمثل $-NO_2$ ،
- 10 وفيها R_4 تمثل
- $-Br$
- $-(CH_2)_m-NR_1R_2$
- وفيه R_1 و R_2 يتم أخذهما سوياً مع ذرة نيتروجين يتم الإرتباط بها لتكوين حلقة أحادية مخلطة ذات 5 إلى 8 أضلاع مستبدلة إختيارياً محتوية من واحدة إلى ثلاثة ذرات غير
- 15 متجانسة مختارة من المجموعة المتكونة من نيتروجين، أوكسجين وكبريت، وفيه m تمثل عدد صحيح من 0 إلى 1.
- 8- مركب مختار من المجموعة المتكونة من:
- 20 8-هيدروكسي-N-(1،1)-ثاني أوكسيدو رباعي هيدروثيين-3-يل) كوينولين-7-كربوكساميد ؛
- 8-هيدروكسي-N-(رابع هيدرو-2H-بيران-4-يل) كوينولين-7-كربوكساميد ؛
- 8-هيدروكسي-N-(4-مورفولينو فنيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

8-هيدروكسى-N-(ثيازول-2-يل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

8-هيدروكسى-N-(أيزوكسازول-3-يل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

8-هيدروكسى-N-((5-مثيل بيارازين-2-يل) مثيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

8-هيدروكسى-N-((1-مثيل-1H-إيميدازول-2-يل) مثيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

5 8-هيدروكسى-N-((4-فينيل ثيازول-2-يل) مثيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

8-هيدروكسى-N-(بيريدين-4-يل مثيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

8-هيدروكسى-N-(2، 3-ثانى هيدروبنزو [b] [1، 4] ثانى أوكسين-6-يل) كوينولين-7-

كربوكساميد؛

8-هيدروكسى-N-(4-ثانى مثيل أمينو) بنزيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

10 8-هيدروكسى-N-(4-برومو بنزيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

8-هيدروكسى-N-(بنزو [d] ثيازول-2-يل مثيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

8-هيدروكسى-N-(4-مورفولينو بنزيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

8-هيدروكسى-N-((4-مثيل ثيازول-2-يل) مثيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

8-هيدروكسى-N-(بيريدين-2-يل مثيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

15 8-هيدروكسى-N-(4-(1H-1، 2، 4-ثلاثي أزل-1-يل) فينيل) كوينولين-7-

كربوكساميد؛

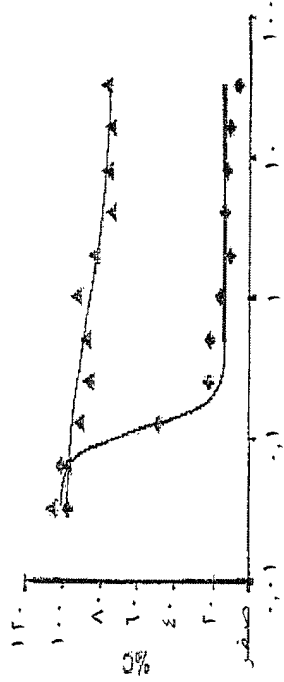
8-هيدروكسى-N-((5-مثيل أيزوكسازول-3-يل) مثيل) كوينولين-7-كربوكساميد؛

9- تكوين صيدلى محتوى على مركب على الأقل وفقاً لأى من العناصر السابقة، سوياً مع

20 على الأقل ناقل مقبول صيدلياً، صواغ و/أو مادة إضافية مساعدة.

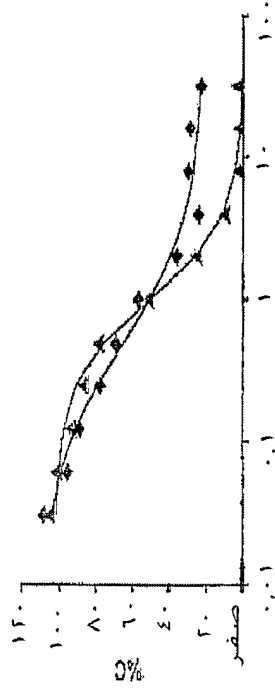
شکل ۱

سیکویروکس



سیکویروکس [میکروجرام/میلی لتر]

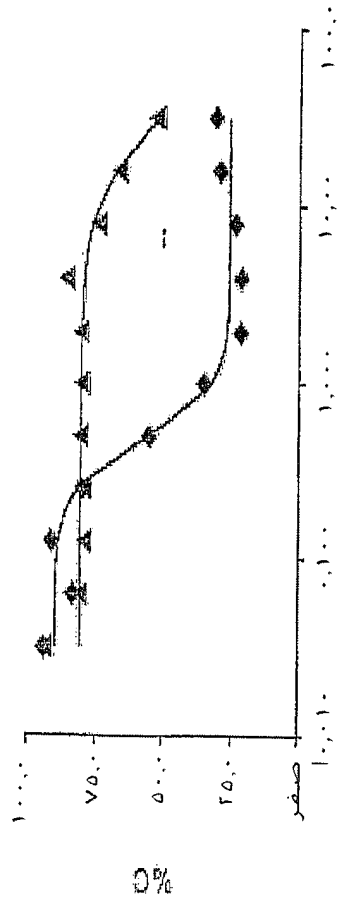
أمفوتیریسین



أمفوتیریسین [میکروجرام/میلی لتر]

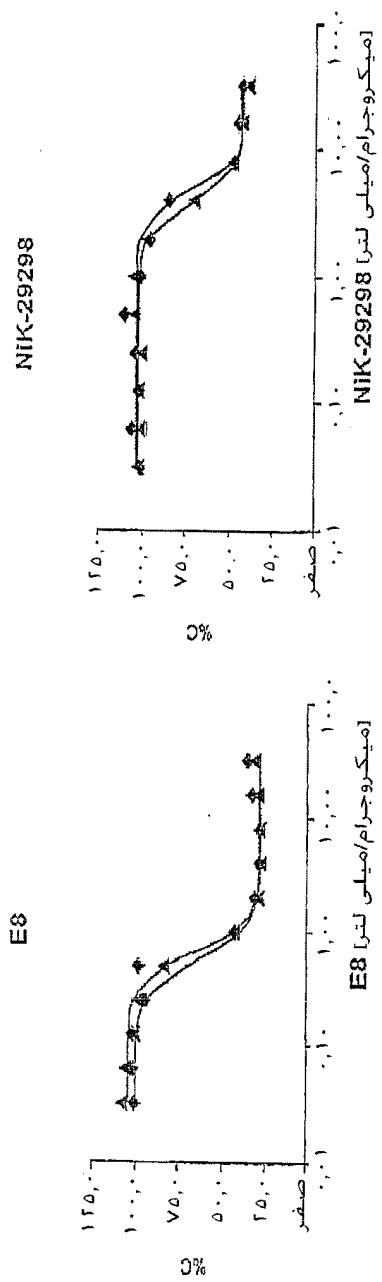
بدون Fe³⁺ ۱۰۰ میکرومولار
 زائد Fe²⁺ ۱۰۰ میکرومولار

شکل ۲
مثال ۲



مثال ۲ میکروجرام/میلی لیتر
زائد $100 \mu M Fe^{2+}$ میکرومولار
بدون Fe^{3+} $100 \mu M Fe^{2+}$ میکرومولار

شکل ۳



▲ زائد Fe³⁺ ۱۰۰ میکرومولار ◆ بدون Fe³⁺ ۱۰۰ میکرومولار

1