جمهورية العـــراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسيـــة كلية العلوم

قســـم علوم الكيمياء

التطبيقات الدوائية للمركبات الحلقية الغير متجانسة الحلقة

بحث مقدم الى كلية العلوم قسم علوم الكيمياء

وهو جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في علوم الكيمياء

من قبل الطالب

محمد هيثم حاكم

بإشراف

م.م. حيدر محمد حسون

1440 هـ 2019م

الآية

بسم الله الرحمن الرحيم

((10) يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا اذْكُرُوا نِعْمَتَ اللَّهِ عَلَيْكُمْ إِذْ هَمَّ قَوْمٌ أَن يَبْسُطُوا إِلَيْكُمْ أَيْدِيَهُمْ فَكَفَّ أَيْدِيَهُمْ عَنكُمْ ۖ وَاتَّقُوا اللَّهَ ۚ وَعَلَى اللَّهِ فَلْيَتَوَكَّلِ الْمُؤْمِنُونَ (11))

صدق الله العلي العظيم

المائدة 11 .

الاهداء

الى الرسول الاعظم محمد صل الله عليه واله وسلم

الى اهل بيت النبوة ومعدن العلم وموضع الرسالة ومختلف الملائكة

الى والدي العزيز ..ووالدتي العزيزة ...حباً واحتراماً

الى اخوتي ، واخواتي ... فخراً واعتزازاً

الى طلبة العلم ... نهدي هذا الجهد المتواضع

شكر وتقدير

الحمد لله والشكر له بما من علينا به من نعمة والصلاة والسلام على خير خلقه الامين محمد وآلة

الاطهار واصحابه الغر الميامين

اتقدم بجزيل الشكر والتقدير والامتنان الى

جميع الاساتذة المحترمين في كلية العلوم / قسم علوم الكيمياء جامعة القادسية واخيراً اشكر جميع

اصدقائي الذين لم يبخلوا علي بجهد او

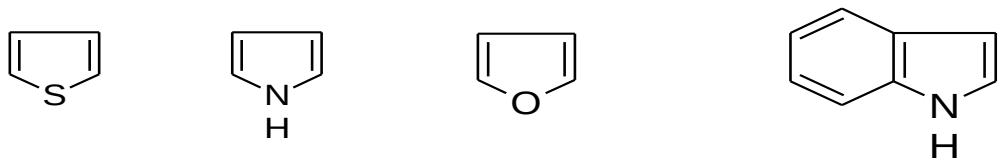
كما اتقدم بالشكر والامتنان الى

استاذي (حيدر محمد حسون) على ما بذله من جهد ووقت لغرض الاشراف على

بحثي ومتابعتهُ لي بآرائهُ القيمة وافكاره الجميلة، فجزاه الله خير الجزاء

المقدمة

تعتبر الكيمياء الحلقية غير المتجانسة فرعاً مهماً جداً من فروع الكيمياء العضوية.حيث تشكل المركبات الحلقية غير المتجانسة حوالي ثلثي المركبات العضوية ويمكن تعريفها على أنها المركبات التي تحتوي على الأقل على نوعين مختلفين من الذرات في الحلقة [1] . وأغلب هذه المركبات تحتوي على ذرات الكاربون بنسبة عالية وتليها ذرات الاوكسجين والنتروجين والكبريت وتعد المركبات غير المتجانسة أكثر المركبات أنتشاراً ويمكن أن تصنف المركبات الحلقية غير المتجانسة حسب حجم الحلقة إلى مركبات صغيرة الحلقة (الحلقة الثلاثية والرباعية) وإلى مركبات كبيرة الحلقة وهي الشائعة الاستخدام (الحلقة الخماسية، السداسية والسباعية) وكذلك يمكن تصنيفها إلى مركبات ألفاتية و أروماتية اعتماداً على الترتيب الالكتروني للجزيئة [2]وأيضاً تصنف حسب نوع الحلقة ومنها الحلقات البسيطة والتي تتكون من حلقة واحدة حاوية على ذرة غير متجانسة واحدة أو أكثرمثل الثايوفين**[1]** و الفيوران **[3]** والحلقات الجسرية والحلقات المندمجة التي تحتوي على الأقل حلقة اروماتية واحدة فيها ذرة غير متجانسة واحدة أو أكثر حيث تكون الحلقة الأولى جزءاً من الحلقة الثانية مثل الأندول [5] الذي يتكون من حلقة بايرول **[2]** مندمجة مع حلقة بنزين والذي يدخل في تركيب الحامض الاميني تربتوفان [9].



[1] **[2]** **[3]** **[5]**

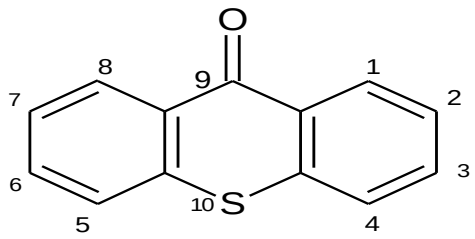
الشكل -1- تركيب جزيئات (الثايوفين، البايرول ، الفيوران، البنزين و الاندول)

المركبات الحلقية السداسية التي تحتوي على ذره غيرمتجانسة مثل الكبريت والاوكسجين لا تعد أروماتية إلا إذا كانت تحمل شحنة موجبة [3]

المركبات الحلقية غير المتجانسة ضرورية للحياة لأنها تدخل بشكل أساسي في تركيب العديد من المنتجات الطبيعية والجزيئات الحيوية النشطة مثل DNA و RNA اللذان يعتبران الجزء المهم للحياة وتتواجد في النيوكليوتيدات التي تعتبر الوحدة الأساسية لبناء الجينات والتي تتكون من البيورين والبرميدين ،وفي الكلوروفيل والهيم ناقلات الاوكسجين في النباتات والحيوانات والتي تتكون من حلقة بورفرين كبيرة [2]، وكذلك لها العديد من التطبيقات الطبية فمثلاً حلقة الثايوفين تدخل في بناء فيتامين H ، و هناك العديد من الأدوية التي تحتوي في بنائها على حلقة الثايوفين ومن أمثلتها الأدوية المضادة للالتهابات و مضادات الهستامين Methaphelene،ولقد اثبت ان التاثيرات الدوائية لمجاميع الثاينيل يشابه التأثير نفسه لمجموعة البنزيل Tiaprofenic acid [4] أما المركبات الصناعية الغير متجانسة فلها استخدامات علاجية واسعة حيث تستخدم كمضادات للفطريات والبكتريا ومكافحة فيروس نقص المناعة البشري HIV وكذلك في الأدوية المضادة للسموم والملاريا وكمسكن ومضاد للسرطان [5] وكذلك تستخدم في الأصباغ والكيمياويات الزراعية وكمضادات للأكسدة في المطاط [7] .

الثايوكسانثون Thioxanthone

تعد الثايوكسانثون صنفاً من المركبات الحلقية غير المتجانسة والتي تحتوي نواتها الحلقية على ثلاث حلقات سداسية مدمجة في حالة تعاقب الكترونات باي حيث تحتوي الحلقة الوسطى منها على ذرة كبريت بالإضافة إلى ذلك وجود مجموعة الكربونيل في الموقع C-9 [11,10] كما في الشكل 2

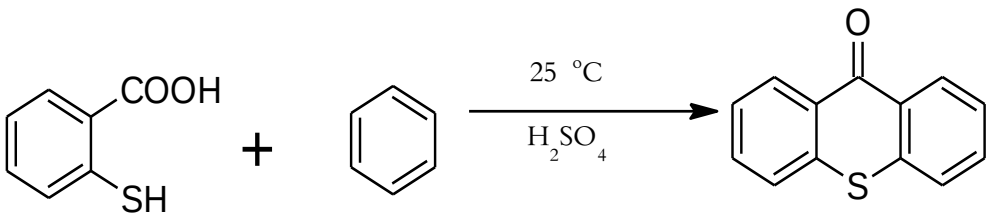


9*H*-thioxanthen-9-one

[5]

الشكل-2 -جزيئة الثايوكسانثون

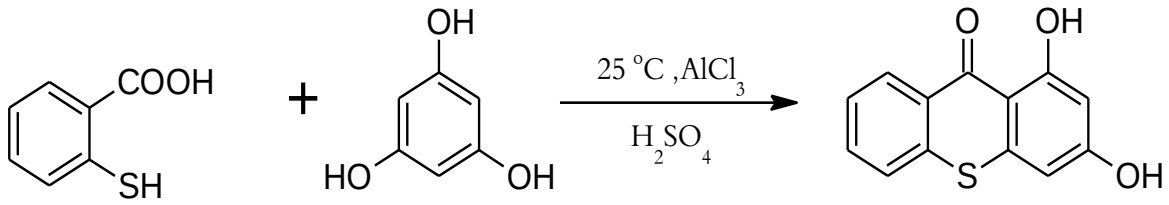
يمكن تحضير الثايوكسانثون بواسطة عدة طرق وإحدى هذه الطرق المستخدمة لتحضير الثايوكسانثون هي من تفاعل البنزين الجاف **[7]** مع اورثو مركبتو حامض البنزويك **[6]** بوجود حامض الكبريتيك المركز 98% في درجة حرارة الغرفة [15,14] كما في المخطط-1-



[6] **[7]** **[5]**

المخطط-1- يمثل طريقة تحضير جزيئة الثايوكسانثون

كما إن هناك عدد من البحوث التي تشير إلى تحضير مشتقات هيدروكسيل ثايوكسانثون التي لها العديد من التطبيقات [16,17] حيث تم تحضير 3،1 ثنائي هيدروكسي ثايوكسانثون **[10]** من تفاعل [6] Thiobenzoic acid مع 5,3,1ثلاثي هيدروكسي بنزين**[9]** بوجود ($AlCl_3$) كما في المخطط -2-:

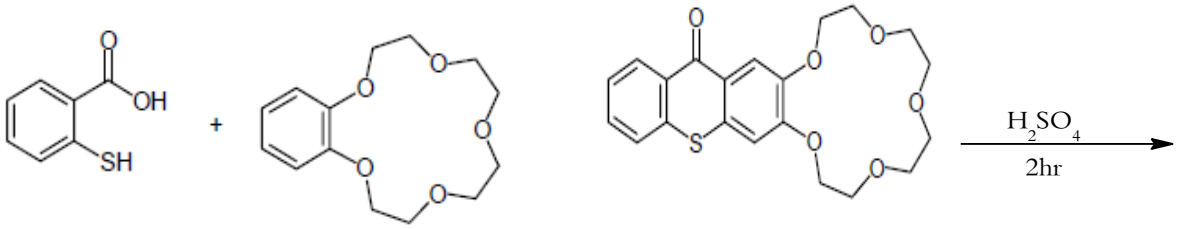


[6] **[9]**

[10]

المخطط -2- يمثل تحضير3,1 ثنائي هيدروكسي ثايوكسانثون

كما قام Sharghe [18] بتحضير مشتق الثايوكسانثون ايثر تاجي ثايوكسانثون[**13**] كما في المخطط -3-



[11] **[12]**

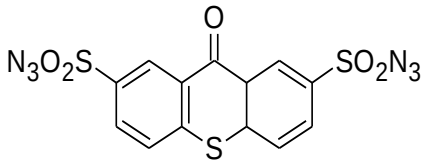
[13]

المخطط-3- يمثل تحضير ايثر تاجي ثايوكسانثون

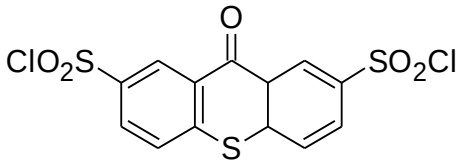
كما حضر Al-Araji وجماعته [86] في عام 2013 بتحضير بعض مشتقات الثايوكسانثون ومنها

2,7-(Disulfonyl chloride) thioxanthone **[14]**

2,7-(Disulfonyl azide) thioxanthone **[15]**



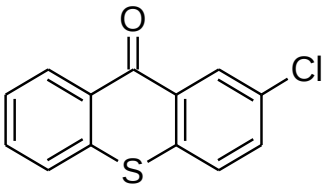
[14]



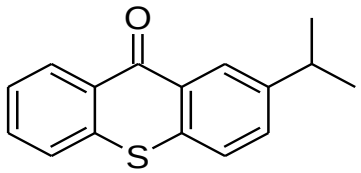
[15]

الشكل- 3- يمثل بعض مشتقات الثايوكسانثون المحضرة

للثايوكسانثون العديد من التطبيقات الكيميائية والصناعية حيث تستخدم مشتقاتها الطبيعية والصناعية لأغراض طبية وبسبب السلوك البيولوجي والضوئي لهذه المواد جعلت هذه المواد مهمة للدراسات الصناعية ومنها خصائص امتصاصها التي تتطابق مع البنزوفينون وقيـم امتصاصها تقـارب 420-480 نانومتر تبعاً لنمط التعويض وتم التحقق من ذلك من خلال ميكانيكية التفاعل والمنحنيات الطيفية والتحليل الضوئي [27,26] والمشتقات التجارية الأكثر استخداماً هي2-كلورو ثايوكسانثون**[16]** 2 - ايزوبروبيل ثايوكسانثون **[17]**



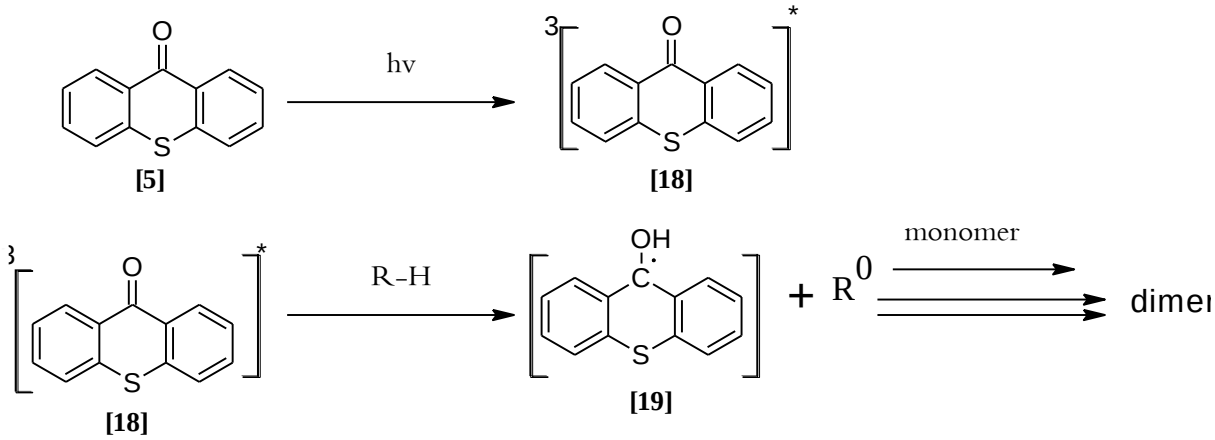
[16]



[17]

الشكل -4- يمثل 2- كلورو ثايوكسانثون- و 2 - ايزوبروبيل ثايوكسانثون

و بسبب امتصاص الثايوكسانثون في المنطقة إلفوق البنفسجية القريبة أُستخدمت في بلمرة الجذور الحرة (29) كما في المخطط -4-



R= alkyl group

مخطط -4 - يوضح استخدام الثايوكسانثون في بلمرة الجذور الحرة

مركبات الثايوكسانثون ومشتقاتها المختلفة تستخدم في تنشيط البلمرة الضوئية في الاثلين المشتق من مونومرات أحادية غير مشبعة [31]كما أن الالكيل , الكوكسي و الهيدروكسي المعوضة في الثايوكسانثون تعتبر مهمة كمثبتات لتثبيت البولي اولفين . [32]

أهمية المركبات الحلقيّة غير المتجانسة

تلعب دوراً أساسياً في الصيدلة، وبشكل خاص عند التعرض للتركيب الكيميائي للدواء، والتعمق في عمليات الأيض الدوائية، والتحضيرات الحيوية. توجد بكثرة في الفيتامينات، والأصباغ وغيرها العديد من المنتجات الطبيعيّة. تُستخلص معظم المركبات العضويّة غير المتجانسة من مصادر حيوانيّة أو مصادر نباتية. تدخل في بعض الصناعات، مثل صناعة النايلون المستخدم في صناعة الملابس، وفي صناعة فيتامين C. تمثل المجموعة الفعالة في العديد من الإنزيمات، والإنزيمات المساعدة، والبوليميرات، وصناعة الأحماض النووية. تسمية المركبات الحلقيّة غير المتجانسة تاريخ التسمية: في بداية الأمر، كانت المركبات الحلقية غير المتجانسة تسمى بأسماء شائعة متعارف عليها، من دون الاعتماد على أي قواعد، ثمّ وضع الاتحاد العالمي للكيمياء البحتة والتطبيقية (IUPAC) نظاماً لتسميتها.

التسمية:

تعتبر تسمية المركبات الحلقية غير المتجانسة معقدة للأسباب الآتية: تعتمد التسمية بشكل أساسي على نوعين مختلفين للتسمية، ولا يمكن الحد من أحدهما، أو استعمالها بشكل خالص. حفظ بعض المركبات بأسمائها التجارية بشكل يصعب فصلها عن الأسماء المقترحة. طرق تسمية المركبات الحلقيّة غير المتجانسة التسمية العرفيّة Trivial هي التسمية الشائعة أو المتعارف عليها تجارياً في الأوساط العلمية، ليس لها أساسي نظمي موحد ولكنها مستمدة من جذور بعض اللغات القديمة مثل اللغة اللاتينية كدلالة على صفة المركب، أو الهدف من استعماله، أو أي خواص أخرى مثل الرائحة. التسمية النظاميّة حسب نظام IUPAC تسمية المركبات الحلقية غير المتجانسة: تعتمد التسمية على بناء الاسم من مقطعين كالآتي: يكون المقطع الأول prefix في بداية الاسم، ويحدد نوع وعدد الذرات غير المتجانسة.

ترقّم الذرة غير المتجانسة بالرقم (1) لتميزها عن باقي ذرات الحلقة، ويتم الاستمرار في الترقيم، بحيث تأخذ المجمعات البديلة أقل أرقام ممكنة. يتم ترتيب المقاطع بناءً على

الوزن الذري للعناصر في حال وجود أكثر من نوعين مختلفين من العناصر في حلقة واحدة، بحيث يكون ترتيب العناصر الثلاثة الشائعة كالآتي (Oxygen (oxa) > Sulfur (thia) > Nitrogen (aza))، مع مراعاة حذف حرف العلة(a) ، لعدم التقاء ساكنين. يتم استخدام المقاطع التالية (di :للذرتين، و triلثلاث ذرات، و tetraلأربع ذرات، وهكذا في حال وجود أكثر من ذرة للعنصر نفسه.

يكون المقطع الثاني suffix في نهاية الاسم، ويحدد حجم الحلقة، ومقدار التشبع، ويفصل بين بعض المركبات حسب وجود أو غياب ذرات النيتروجين(N) ، وبالتالي يميز المركبات الكاملة، أو الجزئيّة، أو عديمة التشبع (وجود روابط ثنائية، أو ثلاثيّة) بشكل واضح.

المركبات الحلقية غير المتجانسة

المركبات الحلقية غير المتجانسة (Heterocyclic compound)

هي مركبات حلقية تحتوي على ذرات لعنصرين كيميائيين مختلفين على الأقل في الحلقة العطرية . إذن تتكون من بناء حلقي كالموجود في البنزين والمركبات العطرية، أو الهيدروكربونات العطرية، ولكن يوجد في بناء هذه الحلقات ذرات أخرى غير الكربون، مثل الكبريت أو الأكسجين أو النيتروجين.

أهميتها في الصناعات الدوائية :

لقد لقيت الكثير من المركبات الحلقية غير المتجانسة تطبيقاً ناجحاً ضد الأمراض المعدية (ذات العدوى) مثل السل و الكوليرا و التهاب الرئة و أمراض معدية أخرى ، ففي بداية هذا القرن الذي أوشك على الانتهاء تم اكتشاف بعض المركبات الحلقية غير المتجانسة و التي لها تأثير كمضادات جرثومية . على سبيل المثال أملاح حلقة أكريدين (مثل مركب بروفلافين التي وجد أن لها نشاط ضد البكتيريا حيث استعملت بنجاح أثناء الحرب العالمية الأولى لتطهير جراثيم أمراض الجروح ، و من المركبات الحلقية الغير متجانسة التي تتمتع بتأثير تطهيري قوي هو صبغة ميثيلين الزرقاء ، و من الأمثلة الأخرى مشتقات نتروإيميدازول التي وجد أن لها فعالية قوية ضد الطفيليات و في نفس الوقت تتميز بسميتها المنخفضة لجنس البشر .

تتمتع عقاقير السلفا التحضيرية بنشاط قوي ضد الكثير من أنواع البكتيريا و ضد بعض أنواع البروتوزوا ، و تستخدم هذه المركبات لمعالجة العدوى المعدية و المعوية و السل و الطاعون و غيرها من الأمراض ذات العدوى إلا أنه مع مرور الوقت قد توفر من الأدلة التجريبية مما يشير إلى سمية هذه المركبات مما أدى إلى نقص الاستعمال تدريجياً حتى تلاشى كلياً بعد اكتشاف البدائل و التي كانت هي مجموعة البنسلين حيث حلت هذه المضادات الحيوية محل عقاقير السلفا .

المركبات الحلقية الغير متجانسة تنقسم إلى عدة أقسام :

- مركبات حلقية غير متجانسة ثلاثية الحلقة ، منها :

الأزيريدين : تعتبر من أبسط المركبات و لديها العديد من المشتقات التي تم استخدامها كمضادات للسرطان و خاصة اللوكيميا (ابيضاض الدم) .

مركب الثايران : ذو خواص عقاقيرية قوية حيث يستخدم كعلاج للالتهابات العصبية و لتوسعة الأوعية الدموية و كمضاد للبكتيريا .

- مركبات حلقية غير متجانسة رباعية الحلقة ، منها :

البنسلين فعّال ضدّ الكثير من البكتيريا الممرِضة. مثل المكورات الرئوية والعقديات والمكورات البنية والمكورات السحائية والمطثيات الكزازية المسببة للكزاز واللولبيات الشاحبة التي تسبب السفلس.

غير مشبعة	مشبعة	الذرة الغير متجانسة
Azete	Azetidine	النتروجين
Oxete	Oxetane	الأكسجين
Thiete	Thietane	الكبريت

مركبات حلقية غير متجانسة خماسية الحلقة :

هناك مركبات يدخل في تركيبها بيرازول و تستخدم كعقاقير طبية لتخفيف الحمى و علاج كل من الاضطرابات العصبية و الروماتيزم ، و للكثير من البيرازولات نشاطات بيولوجية متنوعة ، فمنها المضادة للالتهابات و الاميبا و البكتيريا و الميكروبات .

كما أن حلقة إيميدازول تدخل في بناء بعض العقاقير الطبية ، و هي أيضا جزء من بناء القاعدة النيتروجينية ، بيورين ذات الأهمية البيولوجية حيث أن مشتقاتها تدخل في بناء الأحماض النووية ، كما و تدخل حلقة إيميدازول في بناء الحمض الأميني هيستدين الذي يعمل كمتقبل للبروتون في الأنزيمات .

غير مشبعة	مشبعة	لذرة الغير متجانسة
Azole Pyrrole غير مستخدم	Azolidine Pyrrolidine غير مستخدم	النتروجين
(Oxole is not used)Furan	(Oxolane Tetrahydrofuran is rare)	الأكسدين
(Thiole is not Thiophene used)	Thiolane	الكبريت
Borole	Borolane	البورون

وهناك مشتقات نشطة جدا ضد عدد كبير من الأحياء الدقيقة ، ويعتبر كلوتريمازول الذي هو من مشتقات الإيميدازول مضاد فطري .

مشتقات الايميدازول المختزلة لها فعالية عقاقيرية قوية فمثلا : بريفين و بريسكول اللذان يستخدمان في توسيع الأوعية الدموية و تقليصها على التوالي .

مركب البيرازولين : له استخدامات كثيرة في المجال الطبي فمثلاً عرفت مشتقات البيرازولين بفعاليتها ضد الالتهابات و ضد الحساسية و كذلك استخدمت كمضادات للفطريات و البكتيريا .

الأيزوأكسازولين و الأيزوأكسازوليدين : تمتاز هذه المركبات بخواص عقاقيرية حيث يستخدم بعضها كمضادات للبكتيريا و الفطريات مثل المضاد الحيوي أكزامايسين و هو حمض أميني مضاد للسرطان .

مركبات الثيازول المختزلة : لقد حظيت كيمياء الثيازول و مشتقاتها و كذلك خواصهما البيولوجية بأهمية بالغة لما لهذه الحلقة و مشتقاتها من تأثيرات بيولوجية مختلفة ، فهي تستخدم على نطاق واسع في المجالات الطبية و العقاقيرية حث تعتبر كمضادات للتجلط و قد عرفت مشتقات الثيازولو بيريميدين بفعاليتها في علاج الأورام السرطانية .

فيتامين ( ) : له أهمية حيوية كبيرة حيث أنه يقي من الأنيميا الخبيثة التي تحدث عند عدم القدرة على تكوين كرات الدم الحمراء و هذا الفيتامين يوجد في كثير من الأطعمة .

- مركبات حلقية غير متجانسة سداسية الحلقة ، منها :

الكينولين :له أهمية كبرى باعتباره أساس لكثير من القلويدات ذات الأهمية البيولوجية ، مثل هيدروكسيله المستخدم كمطهر و الكينين كعلاج للملاريا .

غير مشبعة	مشبعة	الذرة الغير متجانسة
Azine Pyridine غير مستخدم	فلفليدين Azinane غير مستخدم	النتروجين
2H-Oxine Pyran غير مستخدم	أوكسان	الأكسجين
2H-Thiine Thiopyran غير مستخدم	Thiane	الكبريت
Siline	Salinane	السيليكون

البيرميدين : يعتبر أكثر مركبات أزين أهمية نظرا لوجود كثير من المركبات الطبيعية المهمة للعمليات الحيوية التي تتخذ من هذا النظام أساساً لها و مثال ذلك الفيتامينات و يدخل في تركيب الحموض النووية (اليوراسل ، و الثيامين ، و السايتوسين ، و مشتقات البيورين) و الأدوية مثل حمض الباربتيوريك و مشتقاته التي تدخل في التخدير و أدوية الصرع .

البيورين : له مشتقات طبيعية أخرى مصنعه لها استخدامات طبية و حيوية واسعة كمضادات للسرطان و قلويدات تستخدم كمنبهات و كذلك مضادات حيوية و كثير من المشتقات التي لها نشاط حيوي لا يمكن حصرها .

زانثين : تأتي أهميته من مشتقاته القلوية المنبهة للجهاز العصبي المركزي و أشهرها الكافيين التي تستخدم كعلاج عند تعاطيها بتراكيز لاتتعدى 150 مجم . الثيوفيلين الذي

هو 1,3–ثنائي ميثيل زانثين فيوجد طبيعيا أينما وجد الكافيين وله استخدامات طبية أكثر من الكافيين حيث يستخدم كمدر للبول و منشط للدورة الدموية .

البتيريدين : لمشتقاته أهمية حيوية مثل حمض الفوليك اللازم لنمو الخلية ، و كذلك الرايبوفلافين و فيتامين(B) .

البيبيريدن : له استخدامات كثيرة في المجالات الطبية مثلا : الهيستامين و كمهدئات عبارة عن مشتق 4-أريل بيبيريدين .

مركبات البيرازين المختزلة : لهذا النظام الحلقي أهمية كبيرة في مجال الصناعات الدوائية فأملاح البيرازين (سيترات ، أدبيات ، فوسفات) تستخدم كمضادات للديدان و مركب هيدروكسي بيرازين كمضاد للقلق و كموسعات للأوعية الدماغية مثل : فلونارايزين ، و سيناريزين .

- مركبات حلقية غير متجانسة سباعية الحلقة :

هذه المركبات لها خواص علاجية مفيدة و هي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي CNS ، فمثلا تستخدم مشتقاتSH- ثنائي بنزو لعلاج الصرع و الاكتئاب .

حلقات سباعية الأعضاء

غير مشبعة	مشبعة	الذرة الغير متجانسة
Azepine	Azepane	النتروجين
Oxepine	Oxepane	الأكسجين
Thiepine	Thiepane	الكبريت

- أشباه القلويات :

تستخدم كعقارات حيث أن لها أهميتها الطبية فهي تشكل ما يقدر بنسبة 25% من العقاقير ، البعض منها طبيعي وأكثرها تم تشييده ، و من الأمثلة على ذلك : (المورفين) الذي يستخدم كمزيل للآلام و كمساعد في المعالجة الكيميائية لبعض أنواع السرطان ، وكذلك شبه القلوي (كودئين)يستخدم مضاد للتشنج و في علاج الكحة للتخلص من البلغم ، (بابافرين) له تطبيقات في الاستطباب و في حالات التشنج و موسع للأوعية الدموية بينما (إيميتين) قد استعمل لفترة طويلة كعلاج فعال ضد الأميبا (الزحار) .

و من الأمثلة الأخرى (ريسيربين) الذي يستخدم كعقار مهدئ و مسكن للأعصاب ، و (الأتروبين) الذي يستخدم في جراحة العين ، و (الكينين) العلاج الفعال ضد الملاريا و أشباه قلويات إرقوت مثل (إرقونوفين) الذي يستخدم لتسهيل الولادة .

مما يجدر ذكره أن النشاط الحيوي لكثير من أشباه القلويات يعتمد بشكل رئيس على مستوى الجرعة التي تؤخذ ، و يكون للمادة الطبيعية صفة المادة العلاجية إذا أخذت بكمية مناسبة ، ولكن عند أخذها بجرعات مختلفة فإنها قد تكون ذات تأثير سلبي على سبيل المثال : ستريكينين يستخدم بجرعات صغيرة كمنبه للقلب لكن الجرعات الكبيرة منه تشكل مادة ذات سمية شديدة فلربما لا تؤدي الجرعات الكبيرة إلى عجز التنفس فحسب و إنما تؤدي إلى الموت السريع ، كذلك المورفين و الكوكائين التي لها تأثيرات تخدير قوية فإن التشرب المتكرر بهذه القلويدات يسبب الإدمان بهذه المخدرات ، أيضا أميد حمض لايسيرجيك من أحد العقاقير ذات الشهرة السيئة فلربما يسبب الهلوسة كتأثير جانبي .

الأمينات البيولوجية : من أبرز لأمثلة عليها : هرمون الأدرنالين و شبه القلوي إفيدرين .

لهذه القلويدات خاصية بيولوجية مهمة ، هي خاصية رفع ضغط الدم لذا يشار إليها بعقاقير الضغط ، من أشهر و أقوى المركبات المعروفة لرفع ضغط الدم هو نورأدرنالين .

ريسيربين : من أشباه القلويات الأندولية معقدة البناء و مصدره الطبيعي هو أحد نباتات جنس رافولفيا الذي استخدم منذ القدم في الاستطباب كملطف للحمى و في علاج الديزنطاريا . يستخدم الآن في العقارات حيث أنه عقار مهدئ و مسكن للأعصاب .

حلقة بيورين : لمشتقات الأكسي بيورين و مشتقات أمينو بيورين أهمية بيولوجية فهذه المركبات هي الأجزاء الرئيسية في بناء الحموض النووية DNA , RNA .

يمكن أن تعرف المركبات الحلقية الغير متجانسة بأنها عبارة عن مركبات حلقية تحتوي فيها الحلقة على ذرة واحدة على الأقل من عنصر آخر غير الكربون.

ويلاحظ انه في نواة البنزين تكون جميع الذرات ذات نوع واحد ومثل هذا التركيب الجزيئي يطلق علية حلقي متجانس (Homocyclic) والقليل من العناصر غير الكربون قادر على تكوين حلقات متجانسة ومن أمثلة المركبات الحلقية المتجانسة التي لا تحتوي على عنصر الكربون خماسي ميثيل – خماسي ارسيتول.

أما عندما يوجد في التركيب الحلقي ذرات أخرى من عناصر مختلفة فإن هذه المركبات تسمى مركبات حلقية غير متجانسة (Heterocyclic) حيث إن مثل هذه المركبات تحتوي تحتوي في الغالب على ذرات الكربون مع ذرة أو أكثر من عناصر أخرى وأكثر هذه العناصر شيوعا الأكسجين , (O) الكبريت (S) والنيتروجين (N) وبصورة اقل انتشارا تدخل عناصر الزئبق (Hg)، الفسفور , (P) الزرنيخ (As) ، الرصاص , (Pb)وغيرها من العناصر الأخرى . ومن المركبات المعروفة يمكن أن نورد الصيغ الكيميائية الآتية لتوضيح القليل من الاحتمالات العديدة .

وسبب كون عناصر الأكسجين والكبريت والنيتروجين ذات قدرة كبيرة على تكوين مركبات حلقية غير متجانسة ، إن زاوية التكافؤ هذه العناصر قريبة جدا من زاوية تكافؤ الكربون وعلى هذا يمكن لهذه الذرات أن تحل محل ذرة واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في حلقة ما دون أن تؤدي إلى توتر ملحوظ .

واغلب المركبات العضوية الغير المتجانسة تستخلص من مصادر حيوانية أو نباتية ولها أهمية حيوية كبيرة حيث تدخل في صناعة كثير من الأدوية وكذلك تلعب دورا مهماً في بعض العمليات الحيوية ولذلك تستحق الكثير من الدراسة والبحث ومن المركبات العضوية غير المتجانسة القلويدات مثل الكوكايين والكونين والنيكوتين والمبيدات الحشرية التي يمكن أن تحضر بطريقة علمية كما أنها تدخل في بعض الصناعات مثل النايلون المستخدم في صناعة الملابس بالإضافة إلى عدد من الفيتامينات مثل فيتامين C

وعلى العموم فأن معرفة كيمياء المركبات الحلقية الغير المتجانسة لها أهمية كبيرة في مجال دراسة المنتجات الطبيعية والتحضيرات الحيوية وعمليات الايض الدوائية.

ويمكن تحضير هذه المركبات وكثير غيرها في المختبرات الكيميائية حيث أن المركبات الحلقية غير المتجانسة تستخدم في صناعة العقاقير الطبية والأصباغ عديدات

الأجزاء. وتمثل المركبات الحلقية غير المتجانسة المجموعة الفعالة في كثير من الإنزيمات والإنزيمات المساعدة (Co- enzymes) وأخيرا تعزى الوراثة لارتباط ست حلقات أو أكثر من الحلقات غير المتجانسة بالسلاسل الطويلة للحموض النووية .

الإختراع موجه لمركبات جديدة محددة، طرق تحضيرهم وطرق علاج أو تخفيف الإضطراب تتضمن تيروزين كينيز تقلبات مثل الإضطراب المرتبط بزيادة النفاذية الوعائية أو تولد الأوعية. أكثر خصوصاً، هذا الإختراع موجه لمركبات ثلاثي أزولوبيريدين البديلة التي تكون مفيدة كمثبطات كينيز مختارة، الطرق لإنتاج مثل هذه المركبات، والطرق لعلاج، منع أو تخفيف إضطراب الكينيز. على وجه الخصوص، الطرق تتعلق بعلاج أو تخفيف الإضطراب التي تنطوي على تيروزين كينيز تقلبات وتتضمن الأمراض القلبية الوعائية، السكري، الإضطراب المرتبط بالسكري، الأمراض الإلتهابية، الإضطرابات المناعية، السرطان و أمراض العين مثل إعتلال الشبكية، الضمور البقعي، أو أمراض الشبكية الأخرى، وماشابه.

مرور السوائل والخلايا خارج الأوعية الدموية عامل هام مُساهم في الإلتهاب، إصابة الأنسجة، الإستسقاء والموت في الظروف المتنوعة. وهذه تشمل الإصابات الدماغية، الصدمة السامة، والحروق، والصدمات النفسية، الحساسية وردود الفعل المناعية. يتم تنظيم نفاذية الأوعية الدموية جزئياً عن طريق إلتصاقات الخلية مع الخلية بين الخلايا المبطنة. الخلية المبطنة أحادية الطبقة التي تبطن الأوعية الدموية تشكل الحاجزالذي يحافظ على سلامة مكونات سائل الدم، لكن يسمح بمرور العوامل الذائبة وخلايا الدم البيضاء بطريقة منظمة. تقلبات لهذه العملية تؤدي إلى تسرب في الأوعية الدموية إلى الأنسجة المحيطة، الذي يصحب الإلتهاب المرتبط بحالات الإستسقاء المرضية. النفاذية الوعائية هي وظيفة مضبوطة بدقة التي تساهم بشكل إيجابي في الإستجابات المناعية الوقائية وإلتئام الجروح، لكن، في عدد من الحالات المرضية، التسرب المزمن و/أو الهائل للسوائل وهجرة الخلايا المناعية إلى الأنسجة يمكن أن يكون لها عواقب خطيرة، ويمكن أن تهدد الحياة أحيانا.

نفاذية الأوعية الدموية الغير طبيعية للشبكية التي تؤدي إلى إستسقاء في منطقة الشبكية هي السبب الرئيسي لفقد النظرفي أمراض مثل إعتلال الشبكية السكري، التحلل البقعي النضحي، إنسداد الأوعية الدموية في شبكة العين، حالات الأورام والحالات الإلتهابية. بالرغم من أن مجموعة من الأمراض يمكن أن تؤدي إلى زيادة النفاذية الوعائية خلال آليات مختلفة، من المعروف أن السيتوكين VEGF يلعب دور مهم كمُحفز لتسرب الأوعية الدموية (VPF). تم وصف الـVEGF أولا كعامل قوي لنفاذية الأوعية الدموية يُفرز بواسطة خلايا الورم الذي حفز زيادة سريعة وقابلة للانتكاس في نفاذية الاوعية الدموية الدقيقة. زيادة النفاذية الوعائية في إعتلال الشبكية الدماغية ومن المحتمل أيضا في التحلل البقعي النضحي و إلتهاب القزحية، على سبيل المثال، يرتبط مع مستويات VEGF ومضادات VEGF التي تم إستخدامها بنجاح لتقليل الإستسقاء البقعي/الشبكي في أمراض العين الوعائية العصبية مثل التحلل البقعي المرتبط بالعمر المؤدي إلى إستقرار أو حتى تحسين حدة البصر مجموعة فرعية من المرضى المصابين.

قد تم كشف الطريقة التي تحفز بها VEGF النفاذية الوعائية مؤخرا وقد ظهر أن التسرب الوعائي الدموي المُحفز بـ VEGF بواسطة أعضاء البروتين كينيز السيتوبلازمي لعائلة الـSrc proto oncogene .

البروتين كيناز يلعب دور رئيسي في تنظيم و الحفاظ على تشكيلة واسعة من العمليات الخلوية والوظائف الخلوية. على سبيل المثال، يمثل نشاط الكينيز المفتاح الجزئي الذي ينظم تكاثر، تنشيط، و/أو تمييز الخلية. مقبول الآن بشكل واسع أن العديد من الأمراض تنتج من الإستجابات الخلوية الغير طبيعية الناجمة عن مسارات بروتين الكيناز المفرطة.

كينازات Src من عائلة الغشاء المرفَق غير المعتمد على كينيازات التيروسين ويشمل 9 أعضاء في الثديات: Src، Fyn، Yes، Fgr، Lyn، Hck، Lck،و Blk والتي لها أدوار مهمة في إشارات المستقبل والتواصل الخلوي. بينما معظم كينيازات Src يتم التعبير عنها بشكل واسع (مثال، Src، Fyn، Yes)، أعضاء محددة من العائلة مثل Hck، Blk، Lck، تظهر تعبير مقيد. كينيازات Src تلعب دور محوري كغشاء –

مرتبط بالمفاتيح الجزئية التي تربط مجموعة متنوعة من الإشارات خارج الخلية بمسارات الإشارات داخل الخلية. هذا هو الأساس لإشراك كينيازات Src في تكاثر و تمييز الخلية وأيضا إلتصاق الخلية وهجرتها.

مُوثق جيدا أن مستويات بروتين Src ونشاط كيناز Src إرتفع بشكل واضح في سرطان الإنسان ويتضمن سرطانات الثدي، سرطانات القولون، سرطانات البنكرياس، سرطانات الدم لخلية بيتا والأورام الليمفاوية، سرطان الجهاز الهضمي، سرطانات الرئة للخلية غير – الصغيرة، سرطان المثانة، سرطانات المبيض والبروستاتا، سرطان الجلد والساركوما. وهكذا، فقد كان متوقعا أن حجب الإشارة خلال تثبيط نشاط الكيناز لـSrc ستكون وسيلة مؤثرة لتحوير المسارات الشاذة التي تحور التحويلات السرطانية للخلايا.

وبالمثل، تم التوثيق جيدا أن كينيازات عائلة Src مهمة أيضا للإشارة من مستقبلات الخلية المناعية. Fyn، مثل Lck، مُتضمنة في إشارة TCR في خلايا T. HCK و Fgr مُتضمنة في إشارة المستقبل Fcγ تؤدي إلى تنشيط النيوتروفيل. Lyn و Src تشارك أيضا في إشارة مستقبل Fcγ تؤدي إلى خروج الهيستامين و وسطاء الحساسية الأخرى. هذه النتائج تشير إلى أن مثبطات الكينازعائلة Src يمكن أن تكون مفيدة في علاج أمراض الحساسية والربو.

وفقا لتأثير VEGF على نفاذية الأوعية الدموية، عدة تقارير تدعم دور كيناز Src في تطور الإستسقاء. على سبيل المثال، Src لكن ليس نقص Fyn أو إغلاق Src تقل إستسقاء المخ بحوالي 55% بعد إسكيميا الدماغ الدائمة في الفأر. حديثا، وُجد أن pp1، مثبط كيناز التيروسين src تقلل الإستسقاء، لتقلل إنهيار حاجز دم-المخ (BBB)، لتقليل تعبير VEGF. بالمثل، أوضح Scheppke et al. أن كينيازات Src تعمل كوسائط هامة لـVEGF و تسرب أوعية الشبكية المُحفزة بالإسكيميا.

وعلاوة على ذلك، كينيازات تيروسين src تتوسط تماما إشارة المستقبل في الخلايا المبطنة للأوعية الدموية. وهكذا، ينتج تنشيط كينيازات src من إثارة مستقبل VEGF أو عامل النمو الآخر الذي يقع على الخلايا المبطنة، الإستجابة التي يمكن أن

تكون ضارة في أمراض القرنية والشبكية والتي تساهم بشكل ملحوظ في تطور الورم وهجرة الورم الخبيث.

وقد تم الكشف عن عدة فئات من المركبات التي تعدل أو، بشكل أكثر تحديدا، تمنع نشاط الكيناز كالعلاجات المحتملة للاضطرابات بوساطة كيناز ، وبصفة خاصة السرطان.

على سبيل المثال، WO2001038315 تصف أمينوكينازولين كمثبطات للكينيازات المعتمدة على السيكلين.

WO2008068507 تصف بيريدينيل كوينازولين كمثبطات راف سيرين/كيناز ثيريونين لعلاج السرطان.

WO2008079988 تصف كوينازولين كمثبطات كيناز PDK1 لعلاج الأمراض التكاثرية مثل السرطان.

WO2006118256 تصف مشتقات كوينازولين كمثبطات p38MAPK للإستنشاق ولعلاج أمراض الإلتهاب المختلفة والسرطان.

WO2006039718 تصف المركبات ثنائية الحلقة المحتوية على-النيتروجين التي تستخدم لعلاج الأمراض متوسطة – بروتين الكيناز، وتتضمن الإلتهاب، السرطان والحالات المتعلقة بها.

WO2005037285 تصف 2، 6 ثنائي الإستبدال للمركبات الحلقية الغير متجانسة ثنائية الحلقة كمثبطات راف سيرين/كيناز ثيريونين لعلاج الإضطرابات مثل السرطان.

WO20069046448 تصف معدلات نشاط كيناز بها أمينوكينازولين مستبدل على جزء البيرمدين من حلقة الكينازولين المزدوجة.

WO2009084695 تصف مشتقات الأمينوكينازولين المستبدلة بواسطة مستبدلين غير أروماتية.

WO2008020203 تصف مشتقات الأمينوكينازولين المستبدلة بواسطة بيردين على جزء الفنيل من حلقة الكينازولين المزدوجة و تحتوي على نشاط مثبط لـ-B Raf.

US20100093698 تصف مشتقات أمينوتريازولوبيردينات مستبدلة في الموقع 5 و تحتوي على نشاط مثبط ليكناز Syk.

WO2004065378 تصف 2- أمينوبيريدين كمثبطات cdk4 لعلاج إضطرابات الخلية التكاثرية مثل السرطان، تصلب الشرايين وrestenosis.

ومن المثير للاهتمام، أن WO2006024034 يصف المركبات الحلقية غير المتجانسة المستمدة من بنزو تراي أزين، تراي أزين، تراي أزول و أوكساديازول، مثل مركبات بنزو تراي أزين (WO2005096784) أو مركبات بيريميدين (WO2006101977) القادرة على تثبيط الكينيازات، مثل أعضاء عائلة كيناز src. ومع ذلك، بينما زُعم أن هذه الأدوية المفيدة لعلاج أمراض العيون المختلفة (مثل التحلل البقعي المرتبط بالعمر، إعتلال الشبكية السكري، الإستسقاء البقعي السكري، السرطان، والمياه الزرقاء) هي محبة للدهون والمياه الغير ذائبة (أنظر WO2006133411). طبقا لمخترعين WO2006133411، هذه الخصائص المحددة لها مميزت خاصة، خاصة للإستخدامات في العين، لأن هذه الأدوية غير ذائبة في الماء (ذوبان الماء أقل من حوالي 0.1 مج/مل عند PH 4-8) تمتلك كفاءة عالية للتحميل و التسرب الضعيف بسبب التجزئة العالية للدواء إلى الليبوسوم الذي يتسلمهم مقارنة بالماء.

WO 2010076238 تصف مشتقات أمينوكينازولين مستبدلة بصورة فردية و تحتوي على IC_{50} بقيمة جيدة مثابل نشاط كينازات src و lyn.

مثبطات كيناز src الموصوفة في US2005/0245524 تكون بلون أحمر لامع و غير ذائبة تماماً في المستحضرات المناسبة للإستخدام في صورة نقط للعين. هذين المعيارين يمثلا عيب مهم للمركبات المبينة في US2005/0245524.

العين هي عضو محمي بشدة. في هذه الناحية، علاج أمراض من الجزء الخلفي من العين هي المهمة الأكثر صعوبة وتحدي لإكتشاف الدواء كما إتضح من قلة الخيارات العلاجية.

واحدة من النماذج الأكثر ملاءمة والأكثر أمانا لإستخدام
العقاقير في العين قطرات العين، لأنها غير غازية، لا تحتاج إلى
المساعدة الطبية وتتطلب كميات صغيرة من محلول الدواء. ومع ذلك، من أجل أن تكون مناسبة للتقطير الموضعي، والجزيئات يجب أن تكون قوية بما فيه الكفاية تجاه هدفهم الجزيئي، الخصائص الفيزيائية - الكيميائية الحالية تسمح بعبور أغشية الخلية. ولتكون ذائبة بشكل كافي في الوسط المائي لوضعها كمحلول على القرنية. بالإضافة لذلك، من المهم أن تكون جزيئات الدواء عديمة اللون على قدر المتاح لمنع صبغ نسيج العين والذي يمكن أن يتدخل في الرؤية. بالإضافة لذلك، بسبب التفاعلات العرضية المتعددة بين الكينيازات، يفضل أن تثبط جريئات هذا الدواء الكينيازات المطلوبة بدرجة عالية من الإختيارية.

من خصائص هذا الإختراع أن يزودنا بمركبات جديدة لها قابلية عالية للذوبان في الماء مقارنة بالمنافسين لها.

خاصية أخرى للإختراع الحالي أنه يزودنا بمركبات قوية جدا، خاصة تجاه مثبطات الكيناز src.

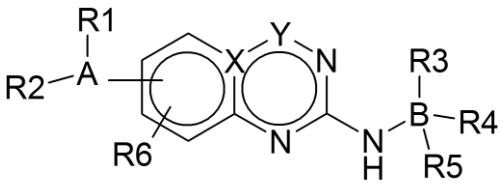
خاصية أخرى للإختراع الحالي أنه يزودنا بمركبات مفيدة لعلاج، منع أو تخفيف الإضطراب، يتضمن ذلك إضطراب العين، ويشمل تقلبات لكيناز التيروسين على سبيل المثال زيادة النفاذية للأوعية الدموية.

خاصية أخرى للإختراع الحالي أنه يزودنا بمركبات عديمة اللون أو عديمة اللون تقريبا، خاصة في المحلول.

خصائص إضافية ومميزات للإختراع الحالي سيكون منصوص عنها في جزء في الوصف الذي يتبع، وجزئيا سيكون واضح من الوصف، أو يمكن اكتسابه عمليا في

هذا الإختراع. الأهداف والمميزات الأخرى للإختراع الحالي سيمكن إدراكها بوسائل العناصر والإزدواجات خاصة في الوصف والعناصر الملحقة.

بمركبات الصيغة العامة اللاحقة:



References

1. Bruice P.Y., 1988,Organic Chemistry,4th.ed.,Combridge, Prentice- Hall, NJ ,P.502.
2. Brain S. Furniss and Peter W.G. Smith,., 1989,Vogel's((textbook practical Organic Chemistry)), John Wiley and Sons ,Ltd.,5th.ed., p.796.
3. Cope A.C.and Hancock E.M. , 1942,J.Am.Chem.Soc.,64,1503.
4. Elderfield R.C. and Short F.W.,1956, Heterocyclic Compounds, John Wiley and sons, New york, vo.5.
5. Ghiran, D., Schwartz, I.,Simiti, I. 1974, Farmacia, 22, 141.
6. Lian, Y.,Guo, J. J.,Liu,X.M.and Wei, R. B. 2008.Chem. Res.Chin. Univ. 24,441–444.
7. Lehninger A. L, Nelson D.L. and Cox M. M., 1993, Principles of Biochemistry, 2nd.ed., NewYork,p.11.
8. Mahon D. M. ,Stead S. W. and Weant K .A ., 2009, Advan. Emerg. Nurs. J. ,31,3,206.
9. Marwan M,Fawzi R.(1981), practical Organic Chemistry, Mussel university, p.293.
10. Reusch W., 2007, ."Alcohols virtual Text of organic Chemistry", p 9.
11. Thomas L. and Plagens A., 2005, Named Organic Reactions , John Wiley and Sons, Ltd., 2nd.ed.,p.232-234.

12. Yale, H. L.; Losee, K. J., 1966, Med. Chem., 9, 478

13. Zeng W. L. and Jian F.F., 2009, Acta. Crystallographic E65,1600-5368.