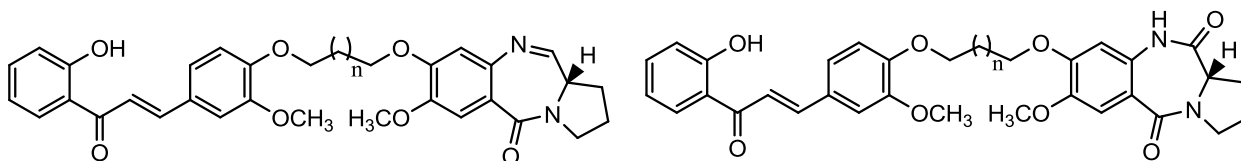
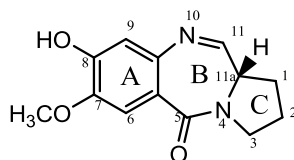


في هذا الفصل نلخص الخواص البيولوجية و / أو العلاجية لهذه المركبات الحلقية (مركبات 1 ، 4 - بنزوديازيبين) ، ثم نستعرض الطرق المختلفة لتكوين هذه المركبات.

II-1- الفائدة البيولوجية و / أو العلاجية لمركبات 1 ، 4 - بنزوديازيبين

إن مشتقات مركبات 1 ، 4 - بنزوديازيبين لها أهمية كبيرة جدا في ميدان الصناعة الصيدلانية و كذلك في تأثيرها البيولوجي ، فهذه المركبات (مركبات 1 ، 4 - بنزوديازيبين) موجودة في العديد من المركبات المستحضرة . نورد فيما يلي بعضا منها

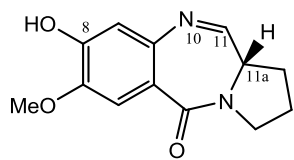
(أ) إن مركبات بيرولو 1 ، 4 - بنزوديازيبين (PBD) عبارة عن مجموعة من المنشطات الطبيعية ، والمضادات الحيوية ، والمضادة للأورام السرطانية [35] ، حيث تم استحضارها من العديد من الأفراد الكيميائية . يمكن ان نجد هذه المركبات بشكل خاص في الـ ADN عن طريق تشكيل روابط تكافئية بين ذرة الفحم الالكتروفيلية رقم 11 للبنزوديازيبين و المجموعة النيوكلوفيلية 2N- امينو لقاعدة الجوانين [36]. كما هو موضح في الشكل التالي :



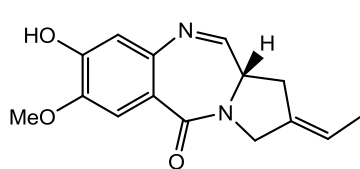
a: n = 1
b: n = 2
c: n = 3

الشكل 03: الدور البيولوجي المهم للبنية الكيميائية للكومبريتاساتين

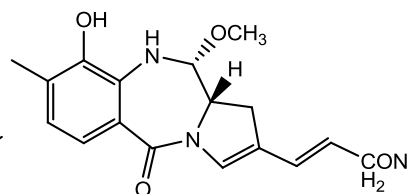
(ب) - تم الحصول على سلسلة من ثلاثة مركبات بيرولو 1 ، 4 - بنزوديازيبين - كومارين (PBD-coumarine) ذات بنية هندسية مختلفة من أجل تحقيق الترابط بين الألفة لرابطة الـ ADN ، و التجديد الخلوي ، والسمية الخلوية. أظهرت النتائج أن البنية الهندسية للروابط تلعب دورا حاسما لهذه المعالم الثلاث (الألفة لرابطة الـ ADN ، والتجديد الخلوي ، والسمية الخلوية) [37] .



1: DC-81



2; Tomaymycin



3: Anthramycin Methyl Ether

الشكل 04 : الدور البيولوجي المهم للبنية الكيميائية للكومبريتاستاتين

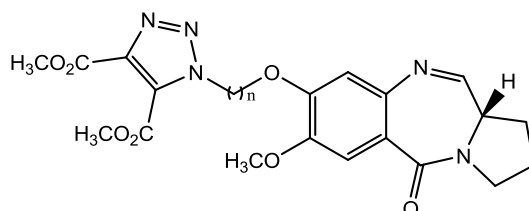
(ج) - إن الجزيئ 1،2،3- ثلاثي أزولو- بيرولو 1 ، 4 - بنزوديازيبين ذو أهمية صيدلانية ، حيث أنه يستعمل في

ألكلة الحمض النووي

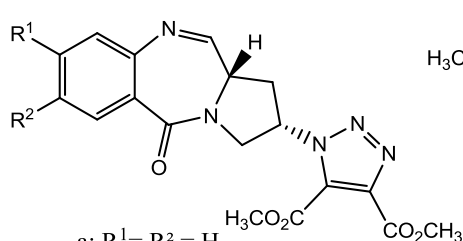
(ADN-alkylation). فلقد تم تركيب سلسلة من 1،2،3- ثلاثي أزولو- بيرولو 1 ، 4 - بنزوديازيبين

(1,2,3-triazole-PBD)، و التي أظهرت الفة لروابط الحمض النووي حيث تجلى ذلك في نشاطها المضاد

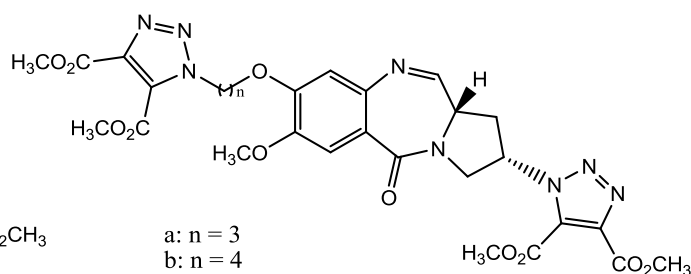
للسرطان، حيث كانت النتائج واعدة في الخلايا السرطانية البشرية موضع التجارب [38].



a: n = 3
b: n = 4
c: n = 5



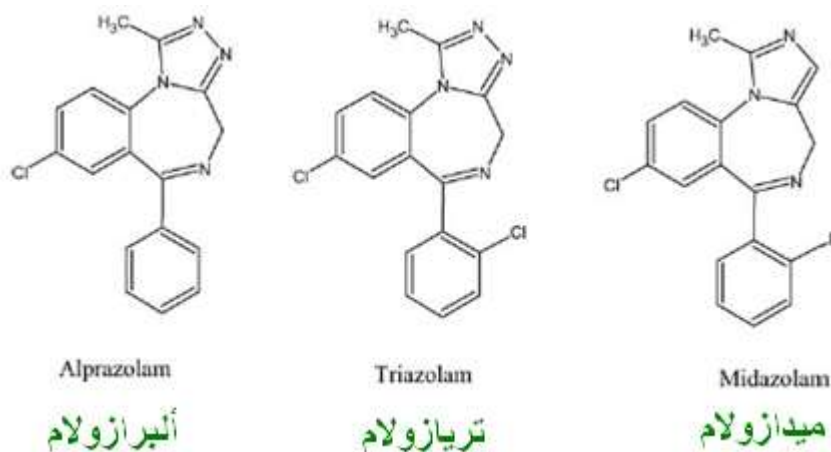
a: R¹ = R² = H
b: R¹ = R² = OCH₃
c: R¹ = OBn, R² = OCH₃



a: n = 3
b: n = 4
c: n = 5

الشكل 05 : الجزيئ 1،2،3- ثلاثي أزولو- بيرولو 1 ، 4 - بنزوديازيبين

(د) إن الإختبارات التي اجريت على المركب 1،2،4- ثلاثي أزولو 1 ، 4 - بنزوديازيبين [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine بينت أن له فعالية كبيرة جدا كمضاد للاختلاجات وذلك بدرجة أكبر حتى من الديازيبام diazepam عند ما تمت المقارنة بينهما [39 ، 40].

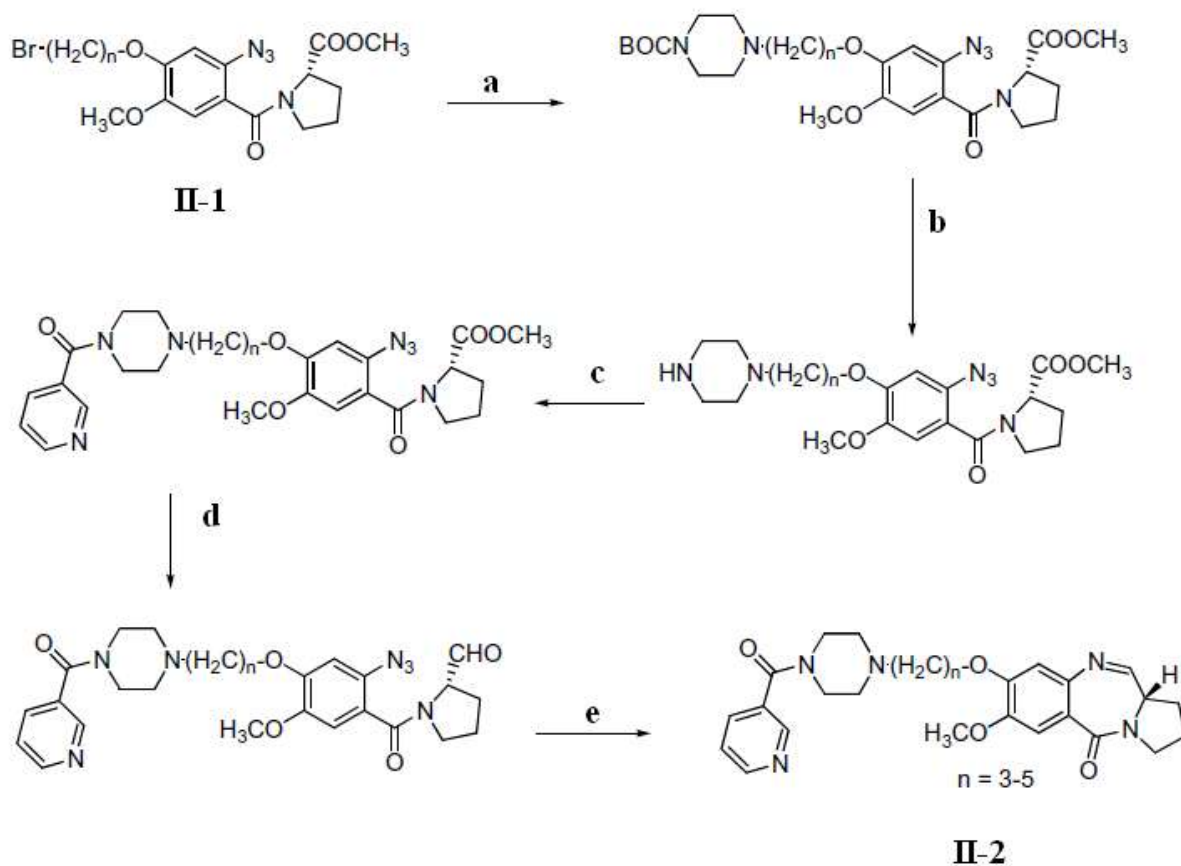


الشكل 06 : 1 ، 4 - بنزوديازيبين له فعالية ضد الاختلاجات

II-2- طرق تركيب بعض من مركبات 1 ، 4 - بنزوديازيبين ذات فائدة بيولوجية و / أو علاجية
نتطرق في هذا الجزء لبعض الطرق المتبعة لتركيب بعض من مركبات 1 ، 4 - بنزوديازيبين ذات فائدة بيولوجية و / أو علاجية وذلك حسب أهميتها بالنسبة لعملنا

(أ) - المركب الدليل **II-1** تمت معالجته مع رباعي بيوتوكسي كربونيل بيبيرازين

N-Boc pipérazine من أجل الحصول على **II-2** وذلك بمرودية جيدة تتراوح بين خمسين و خمسة وثمانين بالمائة [41] 50-85%. كما هو موضح في المخطط أسفله

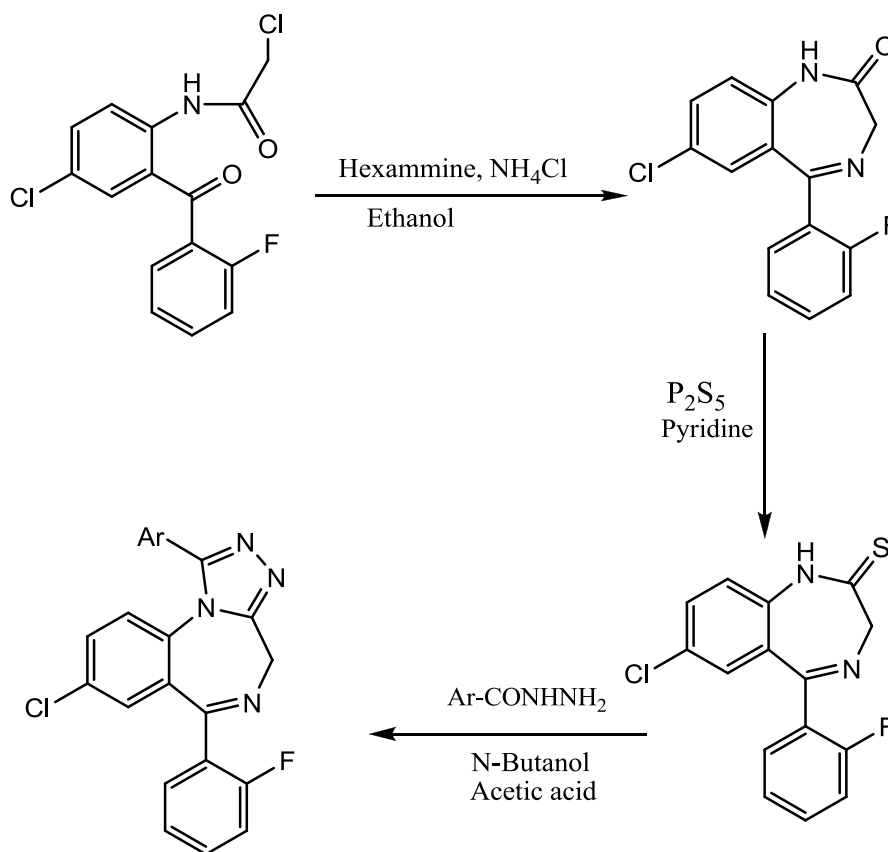


المتفاعلات والشروط التجريبية :

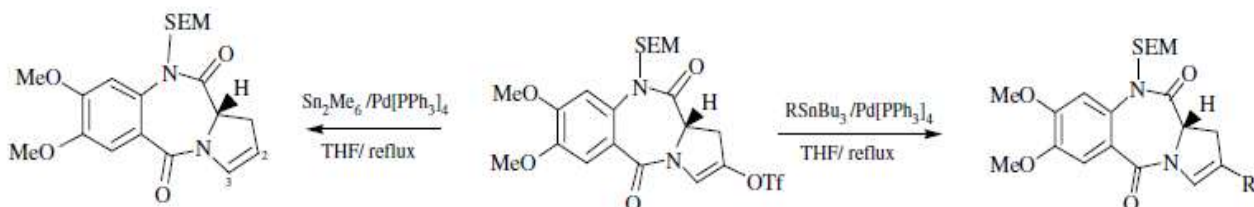
- (a) N-Boc-piperazine, MeCN, K₂CO₃, reflux, 24 h, (80–85%)
- (b) TFA, CH₂Cl₂, 8 h, (75–80%)
- (c) le chlorhydrate dechlorure de nicotinoyl, MeCN, K₂CO₃, reflux, 24 h, (75–80%).
- (d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, 45 min, (55–60%).
- (e) FeCl₃–NaI, MeCN, rt, 15 min, (50–60%).

المخطط 14 : تركيب مركبات 1 ، 4 - بنزوديازيبين ذات فائدة بيولوجية و / أو علاجية

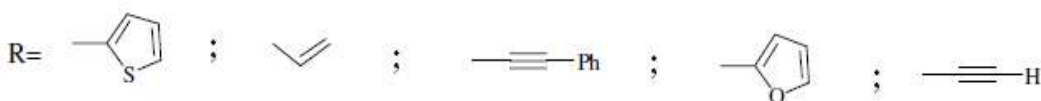
(ب)- إن-8-كلورو-6-(2-فلورو فينيل)-1-(أريل)-4H-[1,2,4]-ثلاثي أزولو[3,4]-
 [a][1,4]بنزوديازوبين تم تحضيره عن طريق معالجة 7-كلورو-5-(2-فلورو فينيل)-1,3-ديهيدرو
 2H-1,4-بنزوديازوبين 2- ثيون مع هيدرازينات مختلفة لأحماض عطرية [42 ، 43].



(ج)- إن تريفلات الاينول يمكن ان تتفاعل مع عدد من المركبات العضوية القصديرية المتوفرة لتنتج
 بيرولو [1,4]c-[2,1]- بنزوديازيبين (PBDs) [44]. كما هو موضح في المخطط أسفله



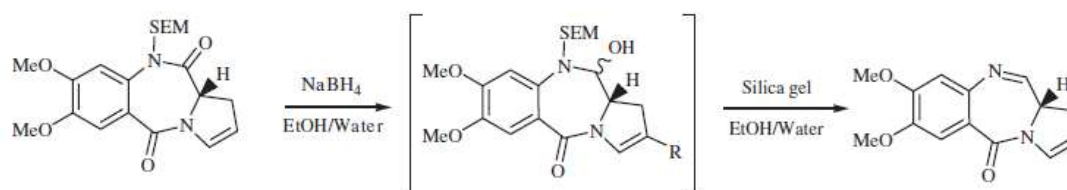
SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl



متوسط السمية الخلوية GI ₅₀ * (nM)	البنية الجزيئية	ثلاثي بيوتيل القصدير المشارك في التزاوج
2.39		—
1.28		Sn ₂ Me ₆
0.123		Bu ₃ Sn
0.023		Bu ₃ Sn
<0.01		Bu ₃ Sn
<0.01		Bu ₃ Sn
0.123		Bu ₃ Sn
<0.01		Bu ₃ Sn

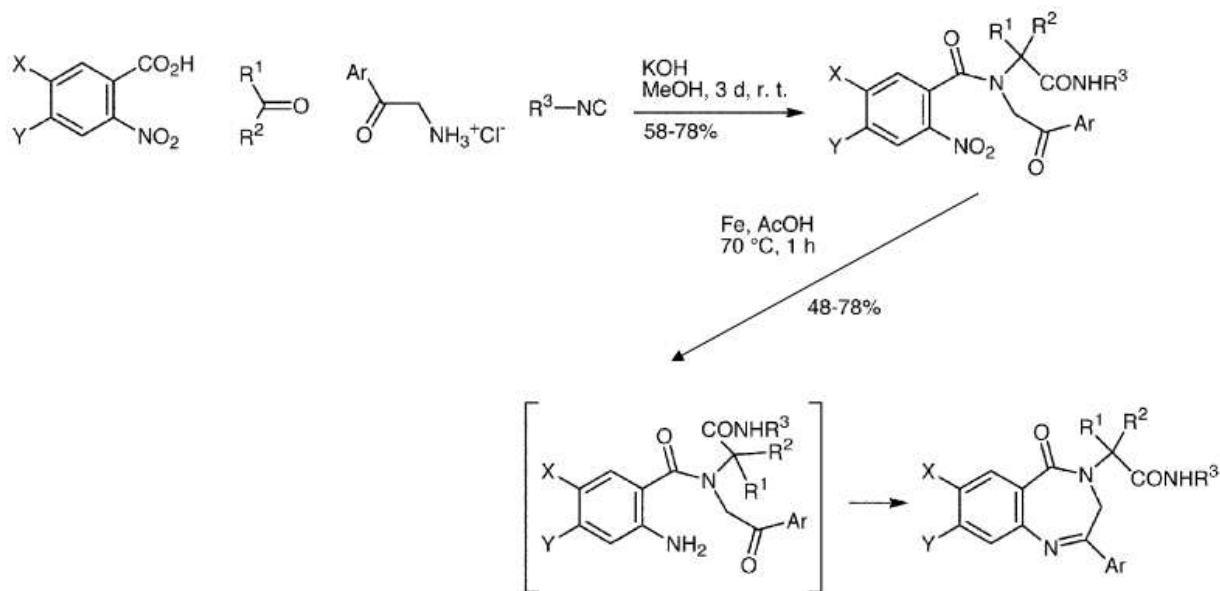
المخطط 15 : تركيب بيرولو [1,4]c-2,1- بنزوديازيبين

(د)-إن مركبات بيرولو [1,4]c-2,1-بنزوديازيبين (PBDs) تم إرجاعها بواسطة برومو هيدريد الصوديوم من أجل الحصول على مركبات بينية .
المركبات البينية **الكربينول** أمينية المحمية تتحول إلى بيرولو بنزوديازيبين إيمين عند وضعها على هلام السيليس الرطب [45].



N10-SEM Carbinolamine Intermediates

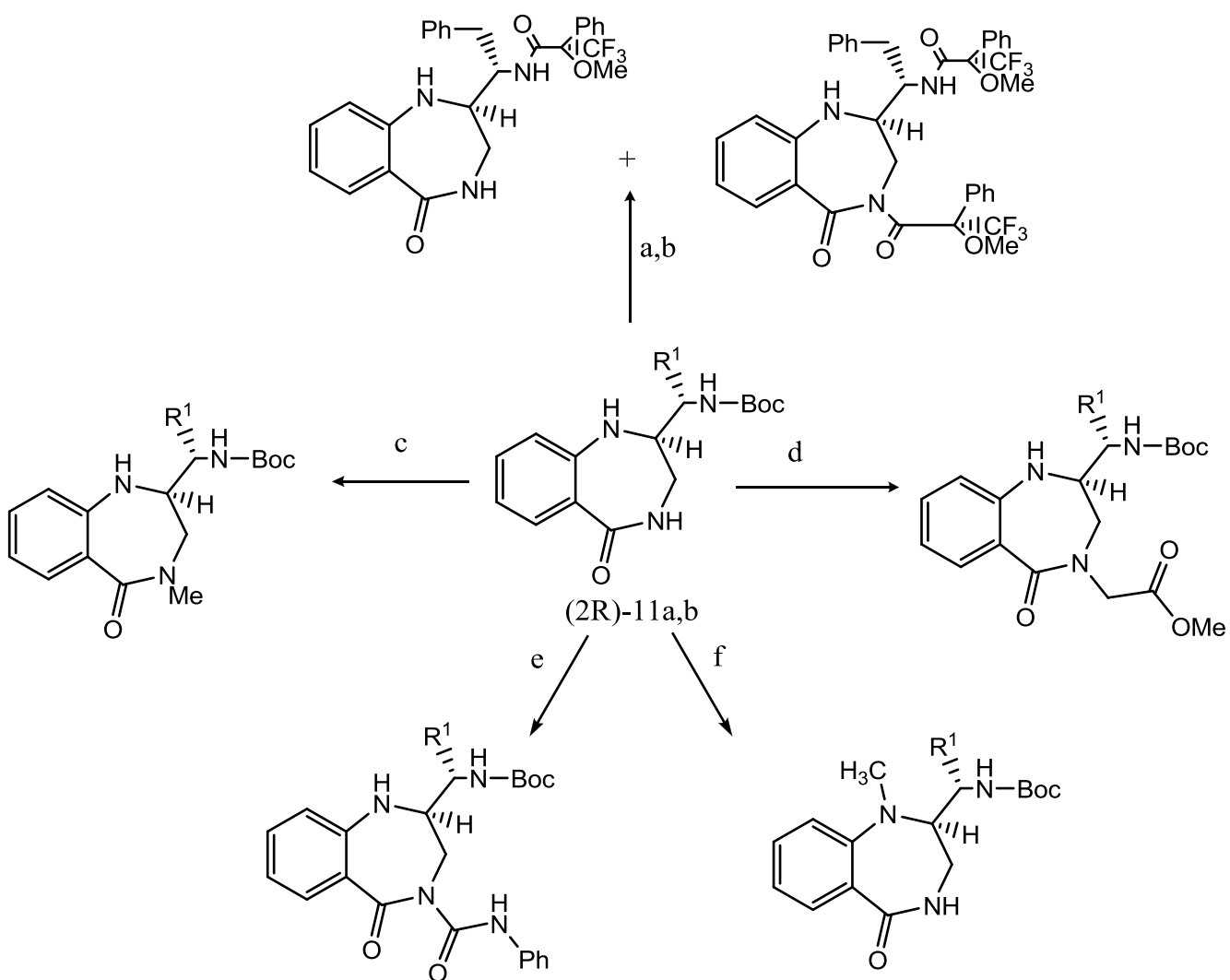
(هـ)- بطرق عملية بسيطة ، و في مرحلتين يمكن تركيب 4،5 - ديهيدرو -3H- بنزو[1،4]ديازيبين-5- أون عن طريق كيمياء الايزو سيانيد [46 ، 47] كما هو موضح في المخطط أسفله .



X	Y	R ¹	R ²	Ar	R ³	Rdt (%)
Cl	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	C ₆ H ₅	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	76
Cl	H	C ₆ H ₅	H	4-ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	68
Cl	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	4-ClC ₆ H ₄	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	71
Cl	H	4-ClC ₆ H ₄	H	C ₆ H ₅	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	78
H	H	2-CH ₃ C ₆ H ₄	H	C ₆ H ₅	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	71
H	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	65
Cl	H	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃	H	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	48
Cl	H	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	69
H	Cl	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	C ₆ H ₅	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	73
H	Cl	4-ClC ₆ H ₄	H	C ₆ H ₅	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	77

المخطط 16 : تركيب 4،5 - ديهيدرو -3H- بنزو[1،4]ديازيبين-5- أون

(و)- هناك طرق عملية ذات فعالية كبيرة ومتعددة الأغراض متبعة لتركيب مشتقات 5-أوكزو-4،3،2،1- رباعي هيدرو -5H- 1ن4 - بنزوديازيبين التي تمكن من الحصول على تشكيلة كبيرة من المركبات ذات فائدة علاجية مميزة [48 ، 49]. كما هو موضح في المخطط أسفله



(a) 2,5N HCl in EtOAc; (b) (R)-MTPA-Cl, TEA, CH₂Cl₂; (c) MeI, NaH, THF;
 (d) BrCH₂CO₂Me, THF; (e) Ph-NCO, NaH, THF; (f) 35-40%
 HCHO in MeOH, NaBH₃CN, AcOH, CH₃CN.

المخطط 17: فعالية مشتقات 1, 4 بنزوديازيبين