



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ميسان - كلية العلوم

قسم الكيمياء

عنوان البحث

(تحضير والفعالية البيولوجية لمركبات بينزاميدازول)

وهو جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس من قبل الطلبة

جنان مُجَدّ صبار

اقبال حامد هادي

مُجَدّ كاظم فرحان

اشراف الدكتور

اسامة علي

إلى سيدنا ومولانا بقية العترة الطاهرة الإمام المهدي المنتظر عليه السلام.
إليه أهدي هذه الصفحات المشرقة المتلألأة بحياة جدته الصديقة الطاهرة ، ملكة الإسلام فاطمة الزهراء
" صلوات الله عليها "

وأنا واثق أن هذه الخدمة الضئيلة ستقع منه موقع الرضا والقبول بإذن الله تعالى.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(قُلْ هَلْ يَسْتَوِي الَّذِينَ يَعْلَمُونَ وَالَّذِينَ لَا يَعْلَمُونَ
إِنَّمَا يَتَذَكَّرُ أُولُو الْأَلْبَابِ)

صدق الله العلي العظيم

مستخلص البحث

تناول هذا البحث دراسة شاملة لمركبات البنزيميدازول من حيث طرق تحضيرها وتطبيقاتها البيولوجية. تم التركيز على طرق التخليق التقليدية، مثل تكثيف أورثو-فينيلينديامين مع الألدهيدات أو الأحماض الكربوكسيلية، بالإضافة إلى الطرق الحديثة الصديقة للبيئة، مثل استخدام الموجات الدقيقة والموجات فوق الصوتية والحفزات النانوية لتحسين الكفاءة وتقليل النفايات الكيميائية. كما ناقش البحث الفعالية البيولوجية الواسعة لهذه المركبات، بما في ذلك نشاطها المضاد للسرطان من خلال تثبيط إنزيمات مرتبطة بتكاثر الخلايا السرطانية، والنشاط المضاد للالتهابات عبر تثبيط إنزيمات COX-2 و 5-LOX، بالإضافة إلى فعاليتها كمضادات للأكسدة والتخثر والميكروبات. أظهرت النتائج أن التعديلات البنوية الطفيفة في مركبات البنزيميدازول تؤثر بشكل كبير على فعاليتها، مما يفتح آفاقاً لتطوير أدوية جديدة ذات انتقائية عالية. أوصى البحث بإجراء مزيد من الدراسات حول السمية طويلة المدى واستكشاف آليات عمل غير تقليدية لتعزيز التطبيقات السريرية.

فهرس المحتويات

الصفحة	الموضوع
الفصل الأول: مقدمة	
٢	مقدمة
٤	التراكيب الكيميائية لمركبات البنزيميدازول
الفصل الثاني: طرق تحضير مركبات البنزيميدازول	
١٢	التكثيف باستخدام 2- أمينانيلين (O- فينيلنديامين)
١٥	تحضير مركبات البنزيميدازول عبر إعادة الترتيب
١٨	التخليق الأخضر لمركبات البنزيميدازول
الفصل الثالث: الفعالية البيولوجية لمركبات البنزيميدازول	
٢٣	النشاط المضاد للسرطان
٢٦	النشاط المضاد للالتهابات
٢٩	النشاط المضاد للأكسدة
٣٢	النشاط المضاد للتخثر
٣٤	النشاط المضاد للميكروبات
٣٩	تطبيقات بيولوجية أخرى
الفصل الرابع: الخاتمة والمصادر	
٤٩	المصادر

الفصل الأول

مقدمة

الفصل الأول

مقدمة

مقدمة :

تُعد المركبات العضوية الحلقية غير المتجانسة من أهم اللبانات الأساسية في تطوير الأدوية والعقاقير الطبية، لما تتمتاز به من تنوع بنيوي وخصائص بيولوجية فعالة. ومن بين هذه المركبات، برزت مركبات البيينزاميدازول كأحد أكثر الأنظمة الحلقية شهرة واستخدامًا في الصناعات الصيدلانية والبحوث الكيميائية الحيوية، نظرًا لتعدد أنشطتها الدوائية وتفاعلها الانتقائي مع أهداف بيولوجية متنوعة.

تتكون نواة البيينزاميدازول من اندماج حلقة بنزين مع حلقة إيميدازول، مما ينتج عن ذلك نظام عطري مستقر وغني بالإلكترونات. هذا التركيب الفريد يساهم في قدرة المركب على تكوين روابط هيدروجينية وتفاعلات $\pi-\pi$ مع الأهداف الخلوية مثل الإنزيمات أو المستقبلات، وهو ما يفسر النشاط البيولوجي المتعدد لمشتقات البيينزاميدازول. وقد تم استخدام العديد منها كمضادات للبكتيريا، ومضادات للفطريات، ومضادات للفيروسات، ومضادات للأورام، فضلًا عن استخدامها في علاج اضطرابات الجهاز العصبي والالتهابات.

شهدت طرق تحضير مركبات البيينزاميدازول تطورًا كبيرًا خلال العقود الأخيرة، حيث تم تطوير طرق كلاسيكية تعتمد على تكاثف o-phenylenediamine مع الألدهيدات أو الأحماض الكربوكسيلية، إلى جانب اعتماد استراتيجيات أكثر تطورًا، مثل إعادة ترتيب الحلقات غير المتجانسة. كما تم اعتماد نهج الكيمياء الخضراء في عدد من الدراسات، والذي يعتمد على استخدام الموجات الدقيقة، والمحفزات غير السامة، والتفاعلات الخالية من المذيبات، وهو ما يمثل توجهًا علميًا حديثًا نحو تحسين الكفاءة وتقليل النفايات الكيميائية.

التحول نحو التقنيات الخضراء في التحضير لم يكن عشوائيًا، بل جاء استجابة للحاجة المتزايدة للاهتمام للمعايير البيئية والاقتصادية، خاصة في الصناعات الدوائية التي تتطلب كفاءة إنتاجية عالية ونقاء كيميائي ممتاز. وتُعد طرق التحضير الصديقة للبيئة ذات أهمية خاصة عند تطوير المركبات على نطاق صناعي، لما توفره من تقليل في التكلفة، والوقت، والمخلفات الكيميائية.

إلى جانب التحضير، تُعدّ الفعالية البيولوجية لمركبات البنزاميدازول محورًا أساسيًا في البحث العلمي، حيث أظهرت العديد من المشتقات نشاطًا واضحًا كمثبطات للإنزيمات، ومضادات لتكاثر الخلايا السرطانية، ومحفزات للمناعة، ومعدلات للسلوك العصبي. وقد تمّ التوصل إلى أن التعديلات الطفيفة في مواقع الاستبدال على الحلقة العطرية أو على ذرة النيتروجين قد تؤثر بدرجة كبيرة على الفعالية والنشاط الحيوي للمركب.

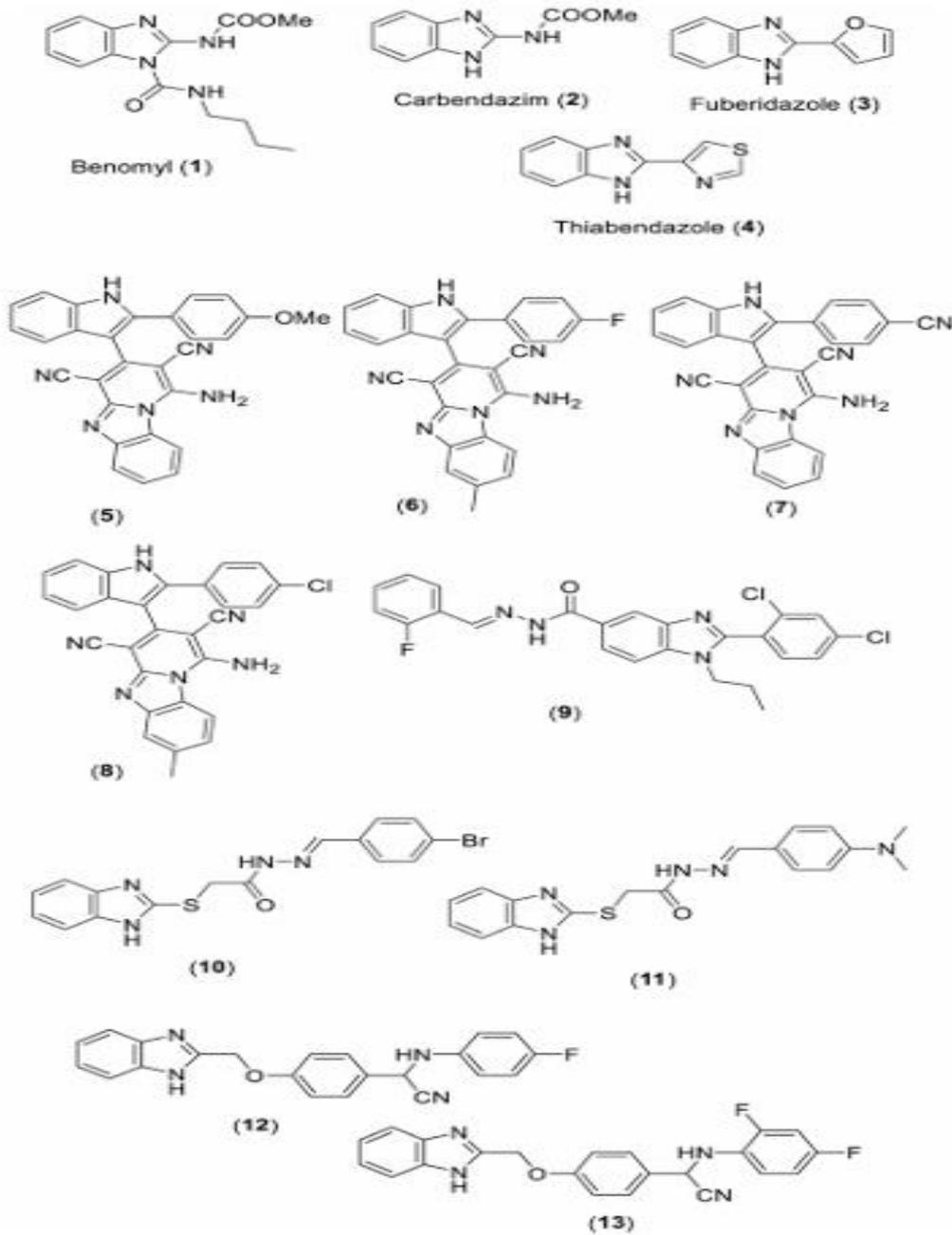
وُشير العديد من الأبحاث الحديثة إلى وجود علاقة مباشرة بين التركيب الكيميائي لمركبات البنزاميدازول والنشاط البيولوجي، مما فتح المجال أمام تطبيق دراسات بنوية-نشاطية (SAR) لفهم وتوجيه تصميم مشتقات جديدة. كما أثبتت تقنيات النمذجة الجزيئية، والدراسات الحاسوبية، أن بعض المشتقات تمتلك قدرة عالية على الارتباط بمواقع نشطة في بروتينات مستهدفة، مما يجعلها مرشحة قوية لتطوير أدوية جديدة ذات انتقائية عالية وآثار جانبية منخفضة.

التطبيقات العملية لمركبات البنزاميدازول تمتد لتشمل علاج أمراض خطيرة، مثل السرطان، وأمراض المناعة الذاتية، والالتهابات المزمنة، والعدوى الفيروسية. كما أن بعض الأدوية المعتمدة طبيًا تحتوي بالفعل على نواة البنزاميدازول، مثل أوميبرازول المضاد للحموضة، وميندازول المضاد للطفيليات، مما يعزز من مكانة هذا النظام الحلقي في كيمياء الدواء.

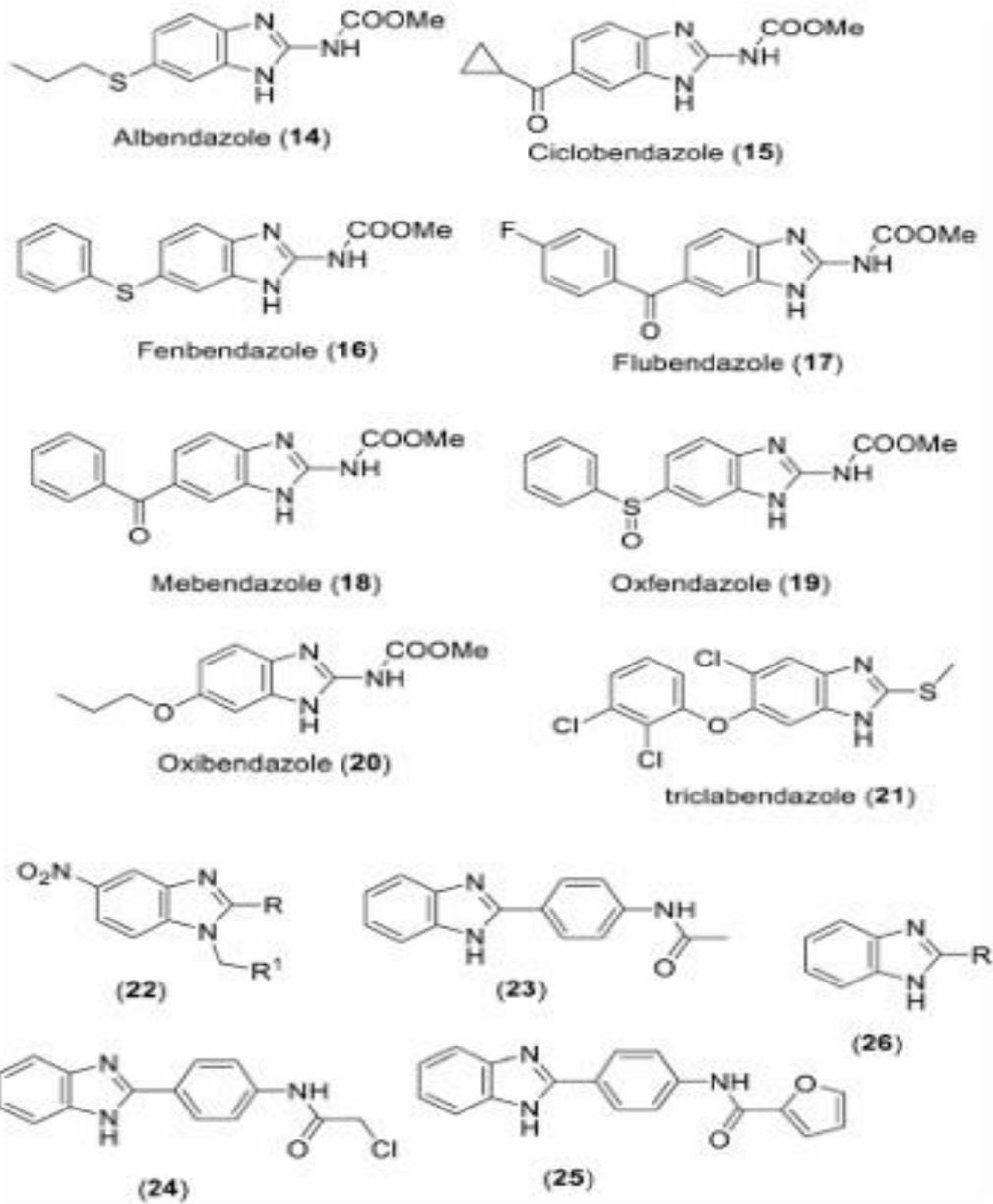
بناءً على ما سبق، يهدف هذا البحث إلى تقديم دراسة تحليلية شاملة حول مركبات البنزاميدازول من حيث طرق التحضير التقليدية والحديثة، وأبرز التطبيقات البيولوجية والدوائية، والبنية الكيميائية والتعديلات الممكنة عليها. كما يستعرض البحث أبرز الدراسات الحديثة في هذا المجال، ويوفر قاعدة معرفية تمهيدًا لأعمال بحثية مستقبلية وتطبيقات دوائية جديدة تعتمد على هذه الفئة من المركبات.

التركيب الكيميائي لمركبات البنزيميدازول

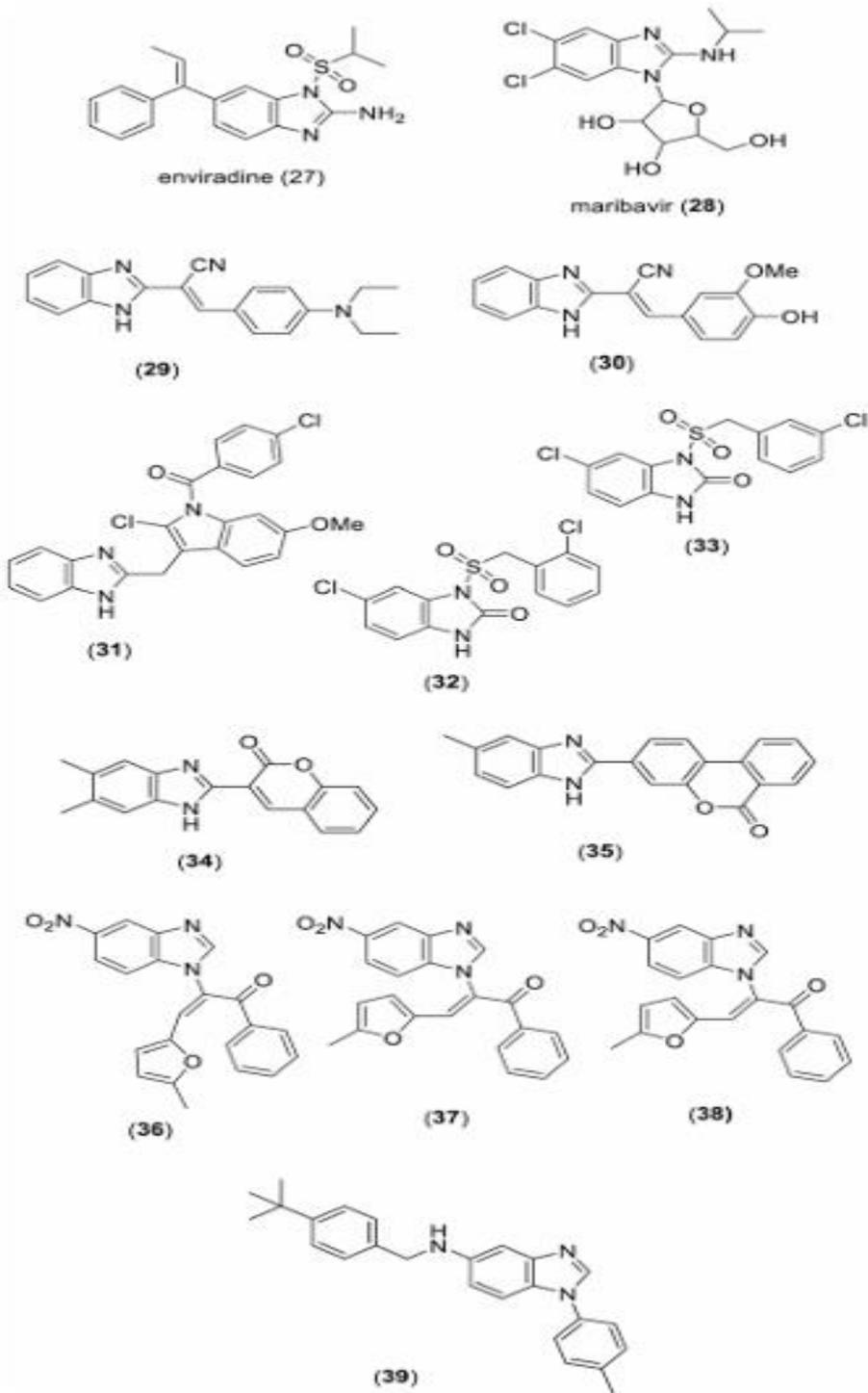
الشكل 1 : مركبات البنزيميدازول ذات النشاط المضاد للميكروبات (مثل مركبات 11-5 مع قيم MIC ضد البكتيريا والفطريات).



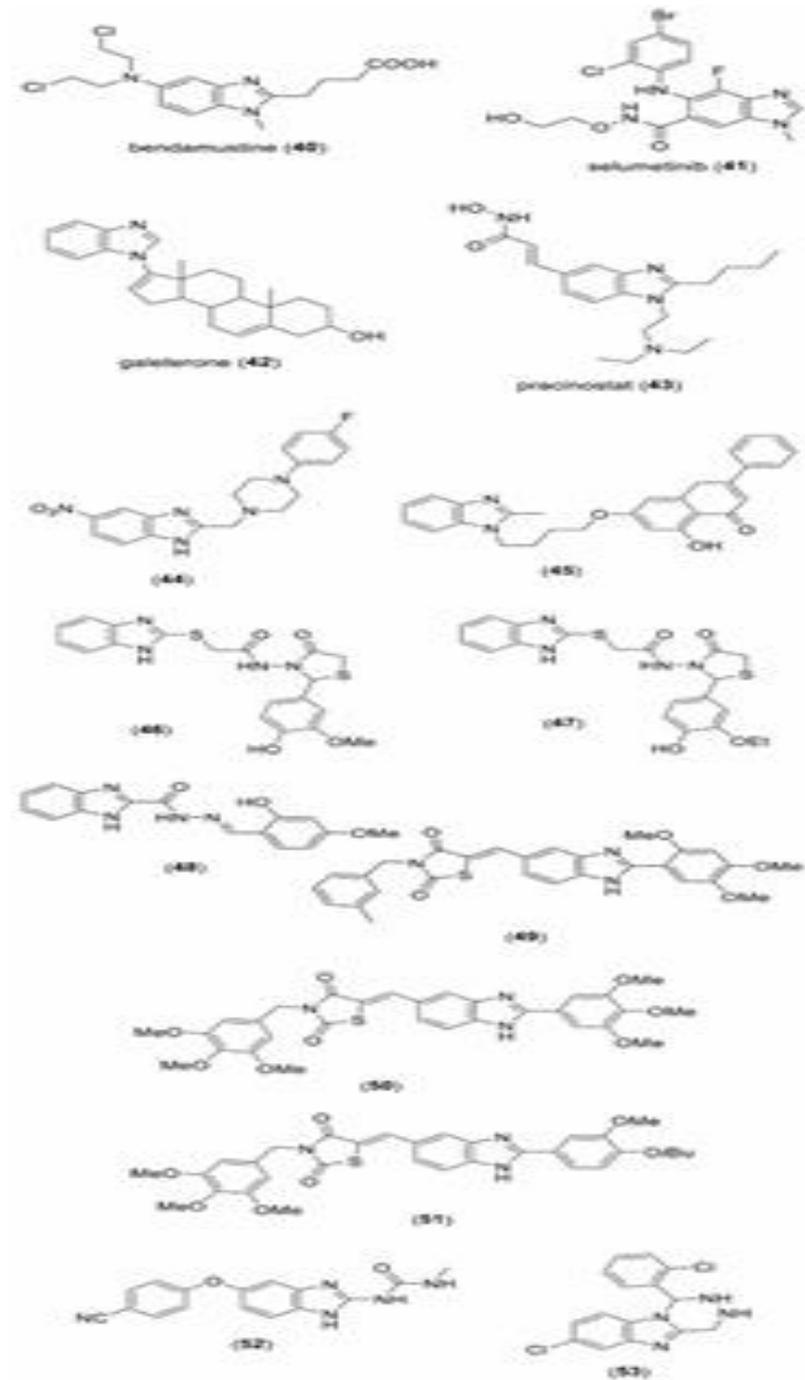
الشكل 2 : مشتقات البنزاميدازول ذات النشاط الطاردة للديدان (مثل ألبيندازول (14) و ثيابيندازول (4) Thiabendazole).



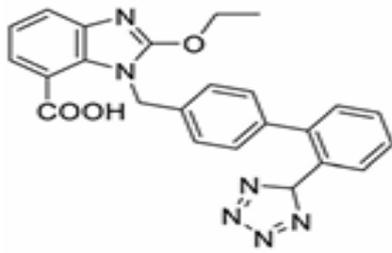
الشكل 3: مركبات البينزاميدازول ذات النشاط المضاد للفيروسات (مثل (27) Enviradine و (28) Maribavir).



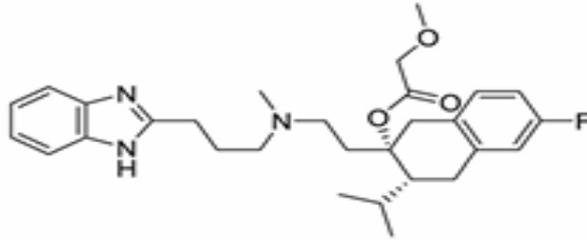
الشكل 4: مشتقات البيزماميدازول ذات النشاط المضاد للسرطان (مثل (40) Bendamustine و(41) Selumetinib).



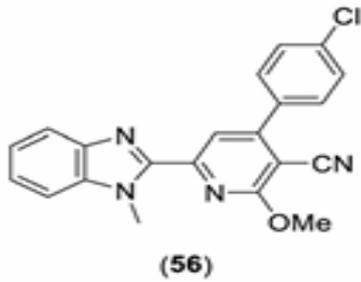
الشكل 5 : مركبات البنزيميدازول ذات النشاط الحافض لضغط الدم (مثل (54) Candesartan و(55) Mibefradil).



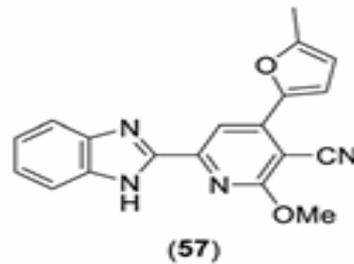
Candesartan (54)



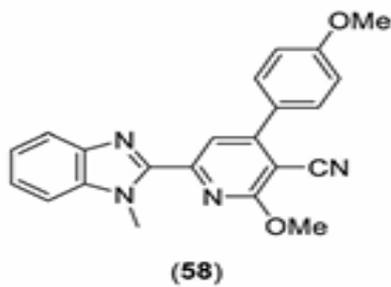
mibefradil (55)



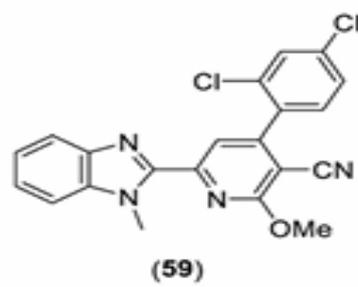
(56)



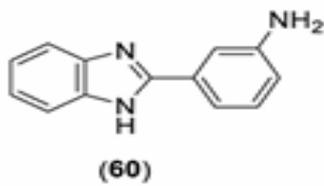
(57)



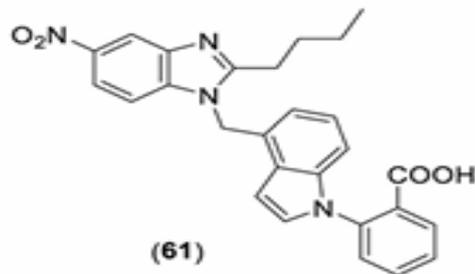
(58)



(59)

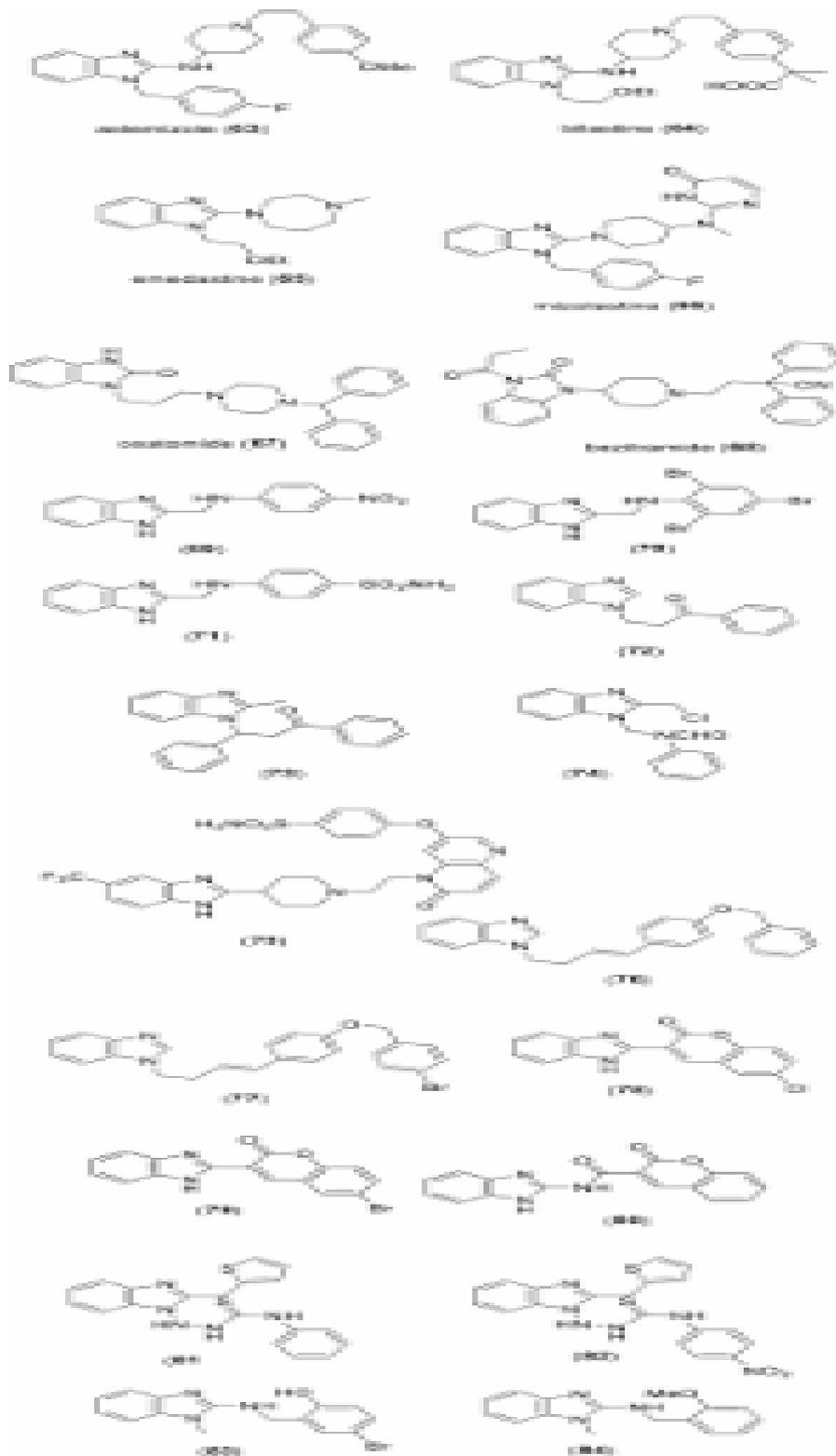


(60)



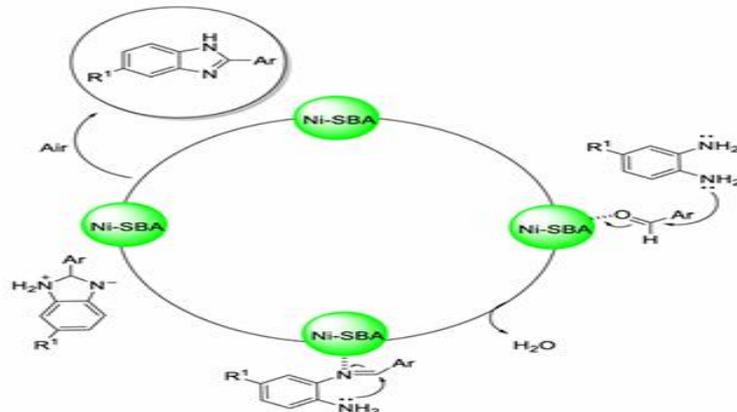
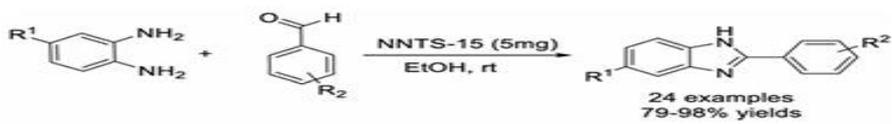
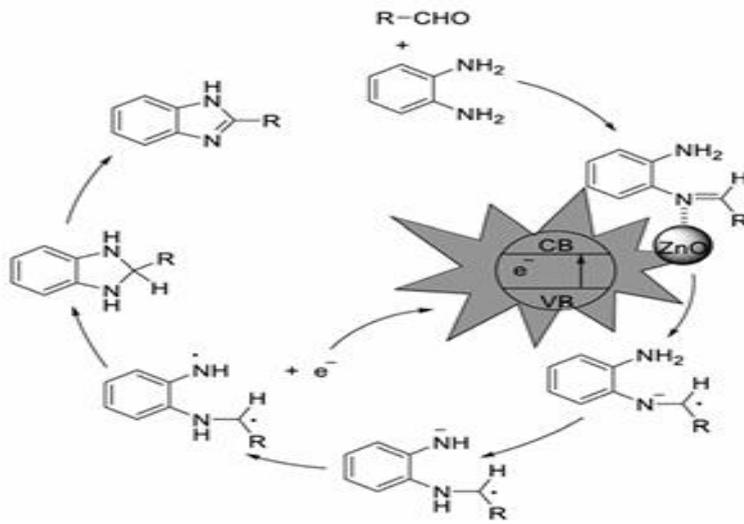
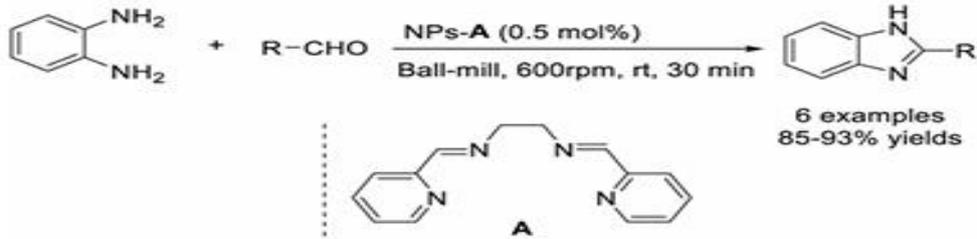
(61)

الشكل 6: مشتقات البنزاميدازول ذات أنشطة متنوعة (مضادات الهيستامين، مسكنات الألم، مضادات الأوكسدة).



تراكيب كيميائية لبعض التفاعلات (Schemes):

تصف هذه التراكيب طرق التحضير الحديثة باستخدام محفزات نانوية أو ظروف خضراء.



الفصل الثاني

طرق تحضير مركبات البنزيميدازول

الفصل الثاني

طرق تحضير مركبات البنزيميدازول

تعد مركبات البنزيميدازول من مركبات الحلقات الغير متجانسة ذات الأهمية الكبيرة في الكيمياء الطبية بسبب تنوع أنشطتها البيولوجية. يعتمد تحضير هذه المركبات على عدة طرق رئيسية، تشمل التفاعلات الكلاسيكية مثل التكتيف وإعادة الترتيب، بالإضافة إلى تقنيات حديثة تراعي مبادئ الكيمياء الخضراء. فيما يلي تفصيل لأبرز هذه الطرق:

١. التكتيف باستخدام 2- أمينوايلين (O- فينيلينديامين)

يعتبر تفاعل التكتيف بين مركب O- فينيلينديامين (1,2 - دي أمينوبنزين) ومركبات كربونيلية (مثل الألدهيدات، الكيتونات، أو الأحماض الكربوكسيلية) من الطرق الأساسية لتحضير مشتقات البنزيميدازول. تعتمد هذه الطريقة على تكوين حلقة البنزيميدازول عبر تفاعل تكتيف يتبعه إغلاق للحلقة.

أ. التفاعل مع الألدهيدات

تُعد الألدهيدات من أكثر المواد تفاعلية في تحضير البنزيميدازول بسبب سهولة أكسدة مجموعة الألدهيد. يتم التفاعل عادةً في وجود عوامل مؤكسدة (كالهواء أو الكلورامين-T) أو محفزات معدنية (مثل أملاح النحاس أو البالاديوم).

● آلية التفاعل:

a. تكتيف O- فينيلينديامين مع الألدهيد لتكوين قاعدة شيف (Schiff base).

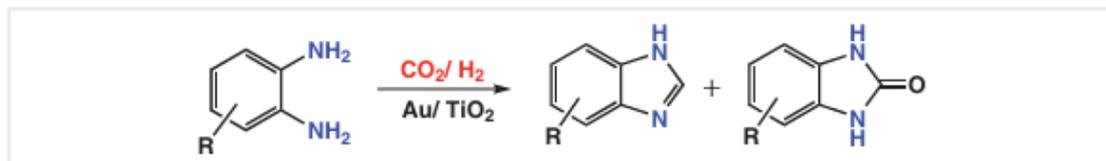
b. أكسدة قاعدة شيف لإغلاق الحلقة وتكوين البنزيميدازول.

● أمثلة عملية:

○ **المخطط 1:** تفاعل الألدهيدات العطرية أو الحلقات غير المتجانسة مع O- فينيلينديامين في وجود الهواء كمؤكسد.

○ **المخطط 2:** استخدام 2,4 - ثنائي كلورو بنزالدهيد مع O- فينيلينديامين في وجود ميتايسلفيت الصوديوم ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) كمحفز، مما يعطي ناتجًا بنقاوة عالية.

- **المخطط 3:** استخدام محفزات نانوية مثل Au/TiO_2 لتحفيز التفاعل تحت ظروف معتدلة، مع تحقيق كفاءة تصل إلى 93%.



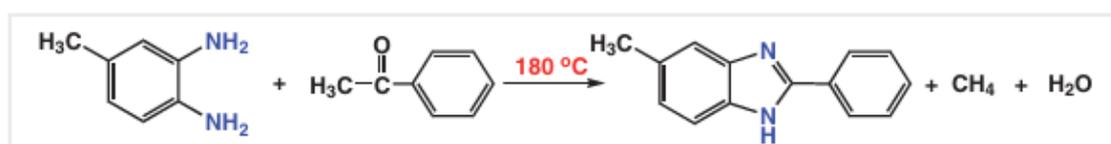
ب. التفاعل مع الكيتونات

على الرغم من إمكانية استخدام الكيتونات، إلا أن هذه الطريقة أقل شيوعًا بسبب التحديات التالية:

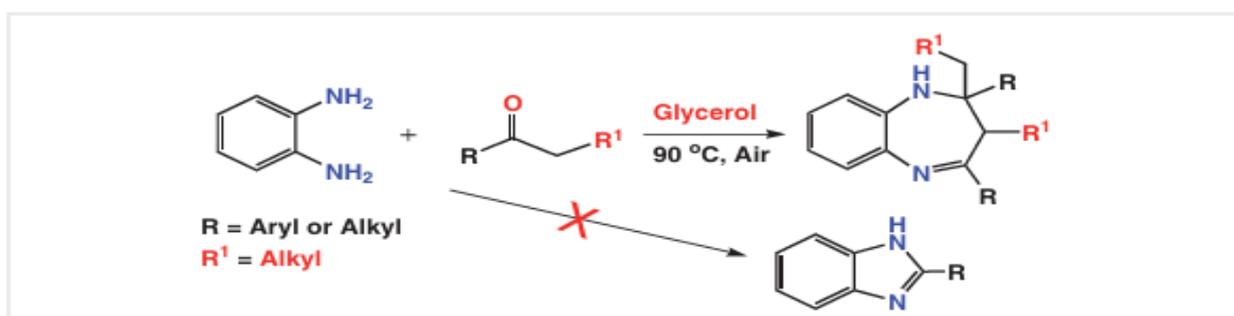
1. تشكل منتجات ثانوية غير مرغوبة (مثل الكينوكسالين أو البنزوديازيبين).
2. الحاجة إلى درجات حرارة عالية أو محفزات قوية.

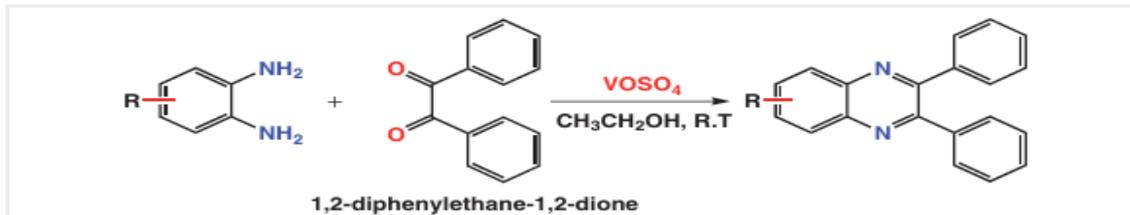
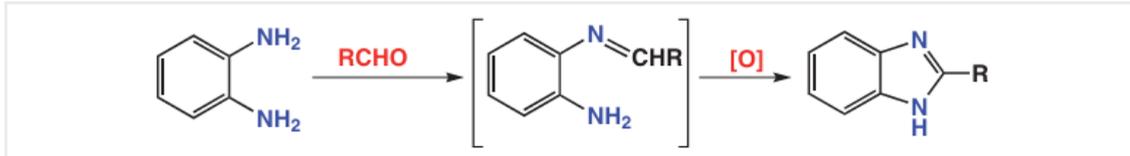
● أمثلة عملية:

- **المخطط 4:** تفاعل الأستوفينون مع 3,4 - دي أمينوتولوين عند 180°C لإنتاج 2 - فينيل - 5 (أو 6) - ميثيل بنزيميدازول.



- **المخطط 5:** استخدام الجليسرين كمذيب صديق للبيئة، لكنه يؤدي إلى تشكيل البنزوديازيبين بدلاً من البنزيميدازول.





○ **المخطط 6:** تفاعل 1,2 - ثنائي فينيل إيثان- 1,2 - ديون مع O - فينيلينديامين في وجود $VOSO_4$ كمحفز، مما ينتج مشتقات الكينوكساليين.

● تحسينات حديثة:

- استخدام مذيبات خالية من المواد الضارة أو ظروف خالية من المذيبات.
- تجنب المحفزات التي تعزز تشكل المنتجات الثانوية.

ج. التفاعل مع الأحماض الكربوكسيلية

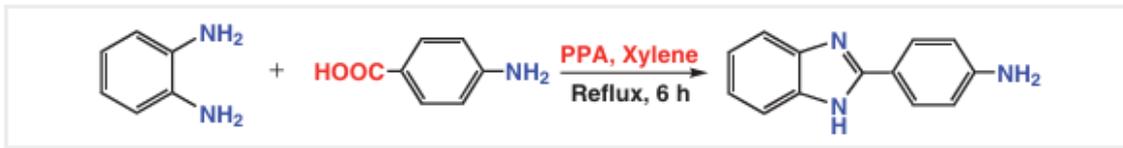
تُستخدم الأحماض الكربوكسيلية أو مشتقاتها (مثل كلوريدات الأحماض أو الإسترات) في تفاعلات التكتيف، غالبًا في وجود حموض قوية (مثل HCl أو H_2SO_4) أو محفزات صلبة.

● آلية التفاعل:

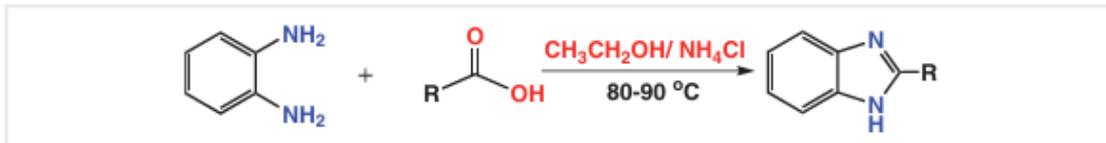
- a. تكتيف O - فينيلينديامين مع الحمض الكربوكسيلي لتكوين أميد وسيط.
- b. إغلاق الحلقة عبر إزالة جزيء ماء.

● أمثلة عملية:

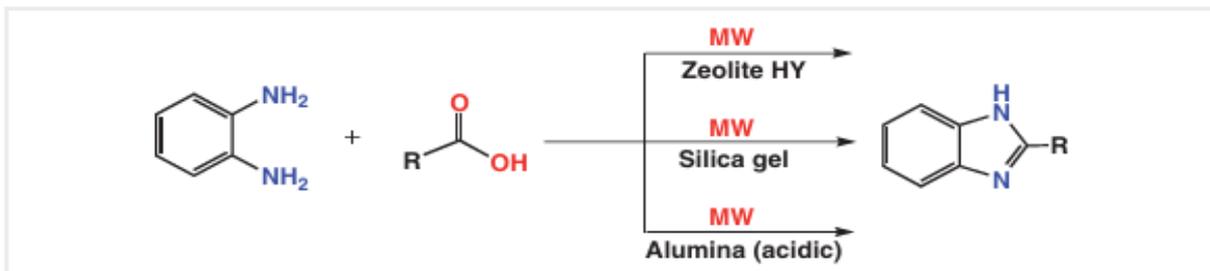
- **المخطط 7:** تفاعل حمض p - أمينوبنزويك مع O - فينيلينديامين في زايلين مع حامض بوليفوسفوريك، مع زمن تفاعل 6 ساعات.



- **المخطط 8:** استخدام كلوريد الأمونيوم كمحفز اقتصادي تحت تسخين معتدل (80 - 90°C).



- **المخطط 9:** تطبيق تقنية الميكروويف مع محفزات صلبة (مثل Al_2O_3 أو الزيولايت) لإتمام التفاعل في 5 - 9 دقائق دون مذيبات.



● **مزايا:**

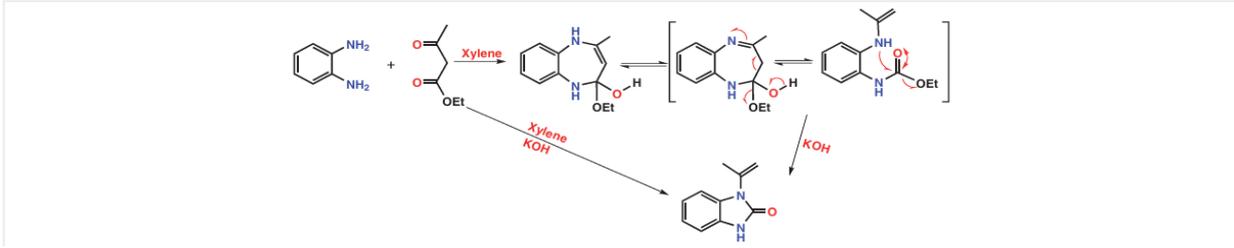
- إمكانية استخدام أحماض كربوكسيلية متنوعة (أروماتية، أليفاتية، أو هتروسيسكلية).
- كفاءة عالية عند استخدام تقنيات حديثة مثل الميكروويف.

٢. تحضير مركبات البنزيميدازول عبر إعادة الترتيب

تعتمد هذه الطريقة على تحويل مركبات غير متجانسة أخرى (مثل مشتقات الكينوكسالين أو التريازول) إلى بنزيميدازول عبر عمليات إعادة ترتيب جزيئية. تُستخدم هذه الطريقة عادةً لتحضير مشتقات معقدة يصعب تصنيعها بالطرق التقليدية.

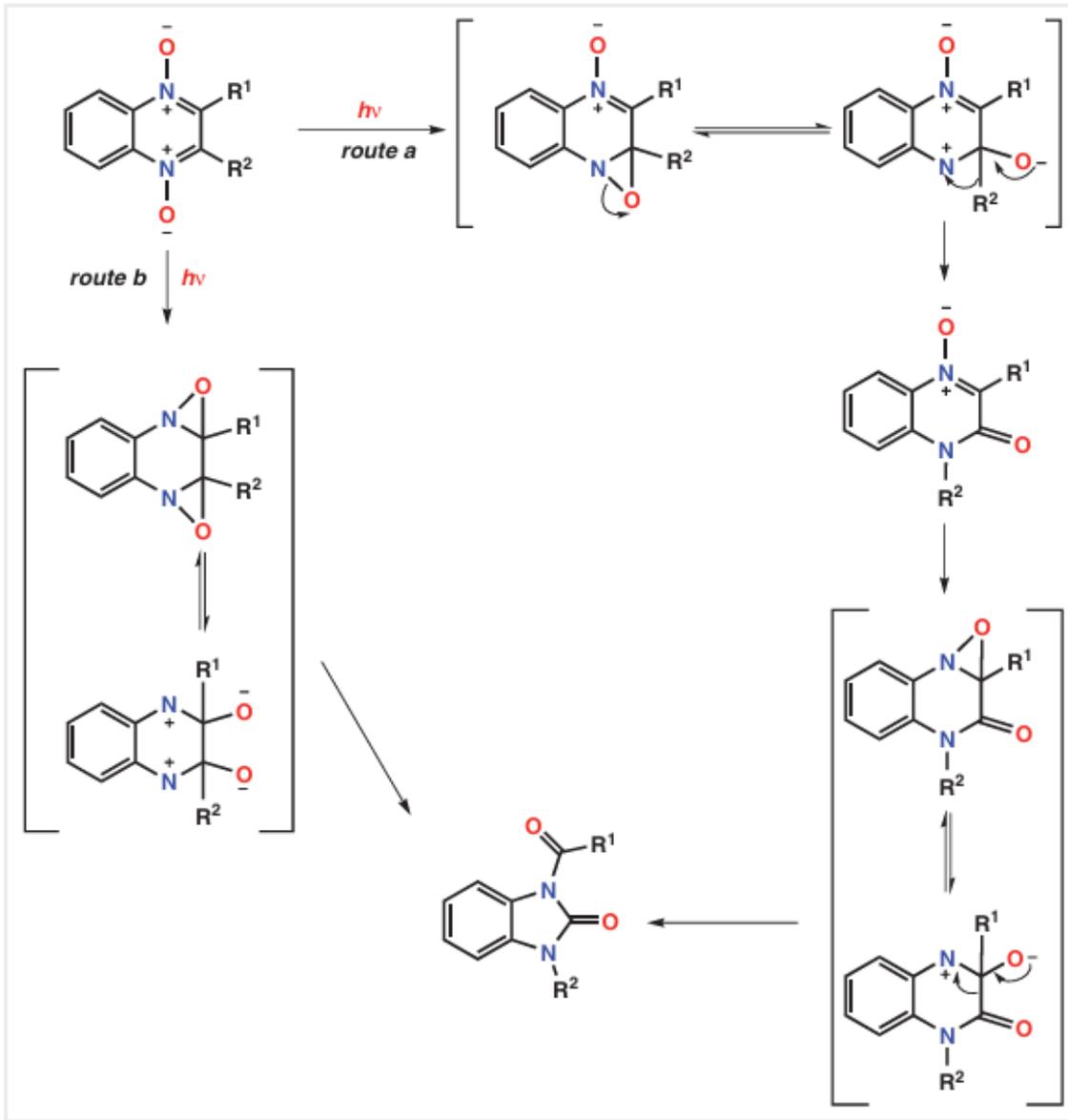
أ. إعادة ترتيب مشتقات الكينوكساليين

● المخطط: 10



- التفاعل: تسخين خليط من إيثيل أسيتوأسيتات مع **O** - فينيلينديامين في مذيب زايلين تحت درجة حرارة مرتفعة.
- المنتج الوسيط: يتشكل 4,7 - ثنائي هيدرو - 5 - ميثيل - 1H - 2,3 - بنزوديازيبين - 7 - واحد (مشتق بنزوديازيبينون).
- التحويل النهائي: إضافة هيدروكسيد البوتاسيوم إلى الخليط يؤدي إلى إعادة ترتيب الحلقة وتشكيل بنزيميدازولون.

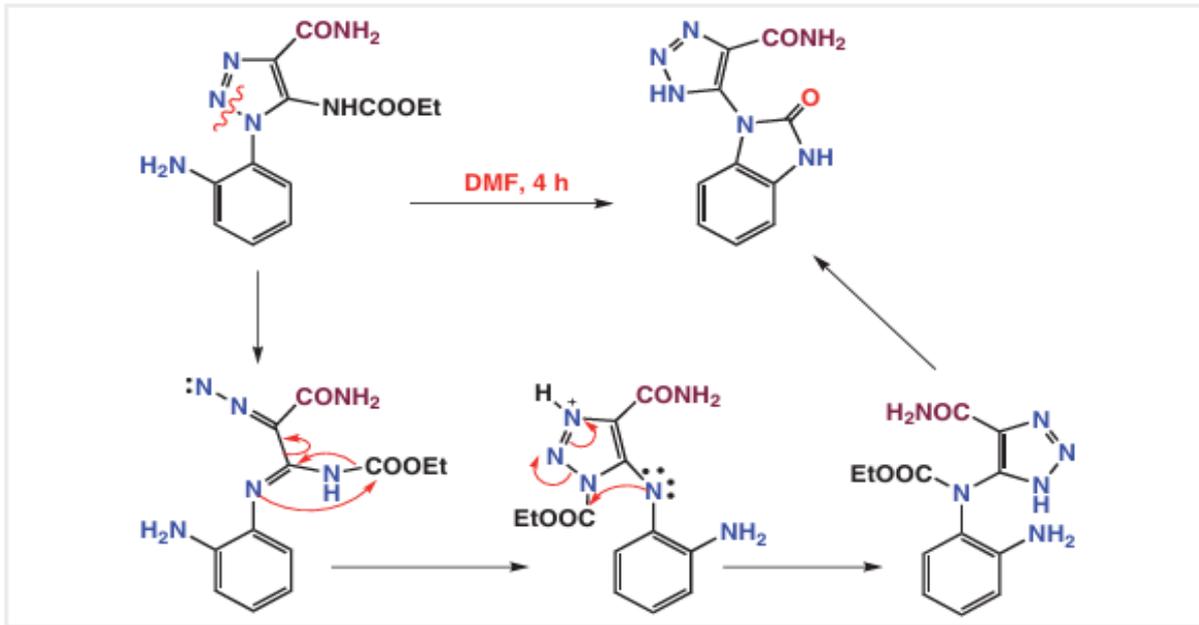
● المخطط: 11



- التفاعل: إعادة ترتيب كينوكسالين-1,4-ديوكسيد في وجود حامض الخليك.
- الآلية: يتشكل مركب وسيط هو كينوكسالين-2-واحد، والذي يخضع لاحقاً لإعادة ترتيب لتكوين بنزيميدازولون مع مجموعات وظيفية متنوعة.

ب. إعادة ترتيب مشتقات التريازول

● المخطط: 12



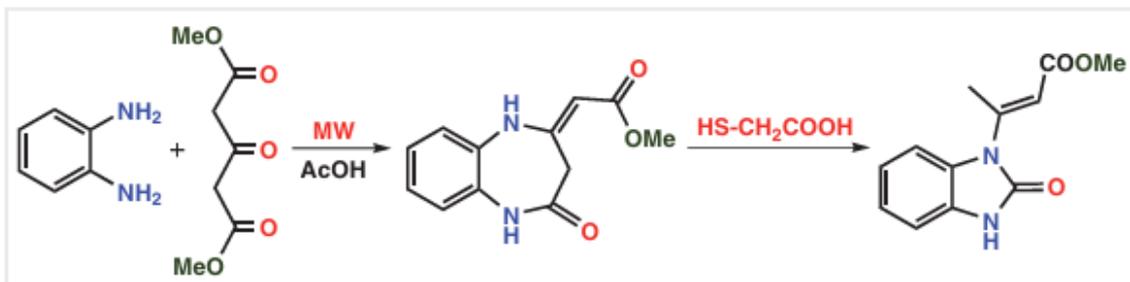
○ التفاعل: تسخين 5 - أمينو - 4 - كاربامويل - 2 - (1-1,2,3-نيتروفينيل-1H) تريازول تحت درجة حرارة مرتفعة مع التقليب.

○ النتيجة: إعادة ترتيب حلقة التريازول لتشكيل بنزيميدازول مشتق.

○ المزايا: تتيح هذه الطريقة تحضير مشتقات تحتوي على مجموعات نيترو (NO_2 -) التي قد تكون صعبة التحضير بطرق أخرى.

ج. إعادة ترتيب مشتقات البنزوديازيبينون

● المخطط: 13



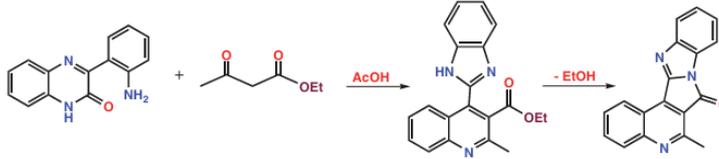
○ التفاعل: تفاعل ثنائي ميثيل أسيتون ثنائي الكربوكسيلات مع O - فينيلينديامين، يليه إضافة حمض الميركاتبتوأستيك.

○ المنتج: تشكيل بنزيميدازولون عبر تكسر حلقة البنزوديازيبينون وإعادة ترتيب الروابط.

د. التطبيقات العملية

● تحضير مشتقات متعددة الحلقات:

- المخطط: 14 تفاعل إيثيل أسيتوأسيتات مع 2-(3-أمينوفينيل)-كينوكسالين-2(1H)-واحد في وجود حامض الخليك، مما يؤدي إلى تشكيل مشتقات بنزيميدازول متعددة الحلقات.



3. التخليق الأخضر لمركبات البنزيميدازول

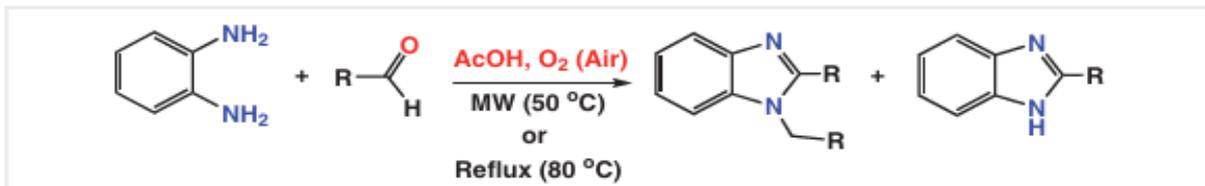
تسعى طرق التخليق الأخضر إلى تقليل الآثار البيئية عبر استخدام تقنيات مستدامة تعتمد على مبادئ الكيمياء الخضراء، مثل تقليل النفايات، واستخدام مذيبات آمنة، وزيادة كفاءة الطاقة. فيما يلي أبرز الطرق الحديثة المستخدمة في تحضير مشتقات البنزيميدازول بطرق صديقة للبيئة:

أ. التفاعلات باستخدام الموجات الدقيقة (Microwave-Assisted Synthesis)

- المبدأ: تستخدم الموجات الدقيقة لتسريع التفاعلات الكيميائية عبر تسخين انتقائي للمواد المتفاعلة، مما يقلل زمن التفاعل بشكل كبير.

● التطبيق:

- المخطط: 15 تكثيف الألدهيدات مع 0-فينيلنديامين في وجود كميات قليلة من حامض الخليك تحت الإشعاع الميكروويفي.



○ المزايا:

- زمن تفاعل قصير 5-9 (دقائق).
- استغناء عن المذيبات العضوية الضارة.
- إنتاجية عالية تصل إلى 95%.

ب. التفاعلات باستخدام الموجات فوق الصوتية (Ultrasound-Assisted Synthesis)

● المبدأ: تعتمد على الطاقة الصوتية لخلق ظروف تفاعل فعالة عبر تكوين فقاعات ميكروسكوبية (ظاهرة التجويف).

● التطبيق:

○ المخطط 16: تفاعل 0- فينيلينديامين مع الألدهيدات في الماء باستخدام محفز نانوي من BiOCl تحت الموجات فوق الصوتية.



○ المزايا:

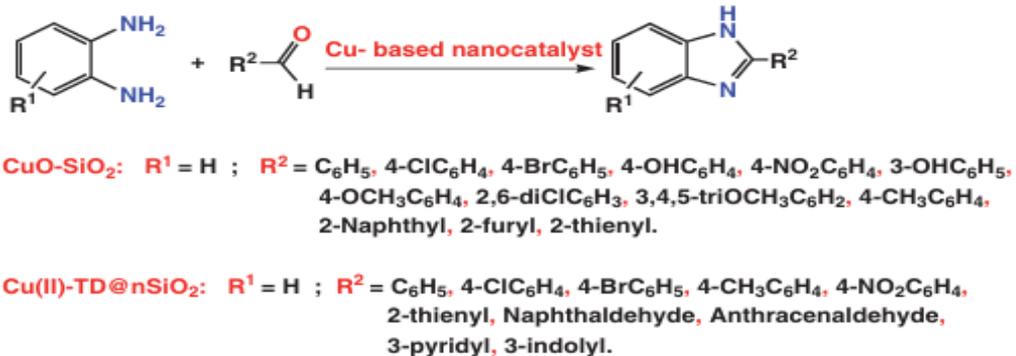
- تفاعل عند درجة حرارة منخفضة (35°C).
- إمكانية إعادة استخدام المحفز 7 مرات دون فقدان النشاط.
- إنتاجية تصل إلى 94%.

ج. استخدام المحفزات النانوية (Nanocatalysts)

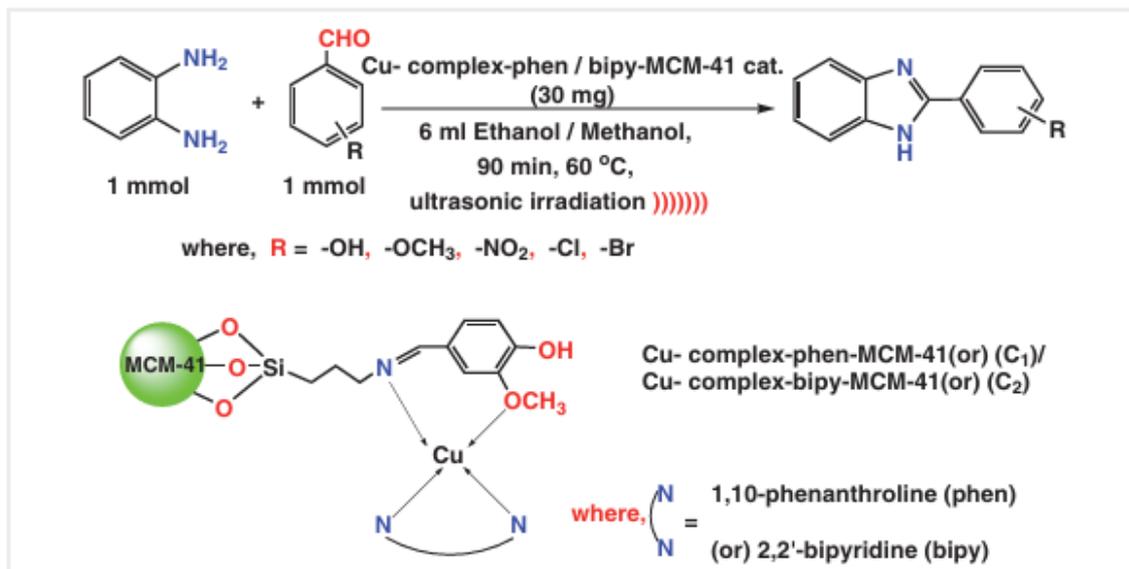
● المبدأ: تعتمد على محفزات نانوية عالية الفعالية لزيادة سرعة التفاعل وتقليل الكميات المستخدمة.

● التطبيقات:

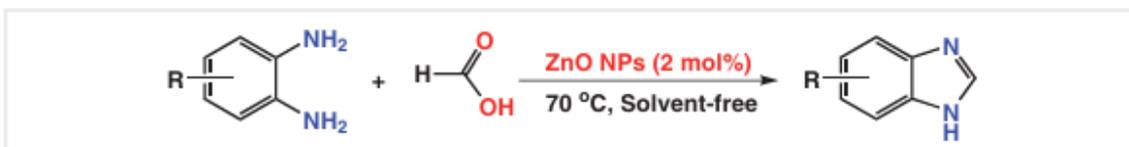
○ المخطط 17: استخدام محفز CuOmp-SiO_2 لتحفيز تكثيف الألدهيدات مع 0- فينيلينديامين، مع إنتاجية 76-93%.



- **المخطط 18:** استخدام محفز **Cu** - مركب - فين/باي - **MCM-41** - 41 تحت الموجات فوق الصوتية، مع إنتاجية تصل إلى 95% وإمكانية إعادة استخدام المحفز 3 مرات.



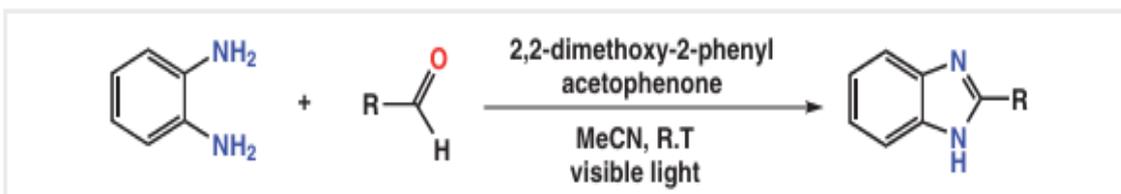
- **المخطط 19:** تفاعل **O**- فينيلنديامين مع حامض الفورميك باستخدام جسيمات نانوية من **ZnO** دون مذيبات، مع إنتاجية ممتازة.



د. التفاعلات الضوئية (Photochemical Synthesis)

- المبدأ: استخدام الضوء المرئي أو الأشعة فوق البنفسجية لتحفيز التفاعلات دون حاجة إلى حرارة عالية.
- التطبيق:

- **المخطط 20:** تفاعل **O** - فينيلنديامين مع الألديدات في وجود 2,2 - ثنائي ميثوكسي-2-فينيل أسيتوفينون كمحفز ضوئي تحت ضوء مصابيح CFL .



○ المزايا:

- إتمام التفاعل عند درجة حرارة الغرفة.
- عدم إنتاج نواتج ثانوية ضارة.
- توفير في استهلاك الطاقة.

هـ. التفاعلات في الماء (Water as Solvent)

- المبدأ: استبدال المذيبات العضوية السامة بالماء لتقليل التلوث.
- التطبيق:

- المخطط 21: تكثيف الألدهيدات مع O - فينيلينديامين في وجود سيليكاجيل مدعم بحامض الترايكلوروأستيك كمحفز، مع إنتاجية عالية.



الفصل الثالث

الفعالية البيولوجية لمركبات البنزاميدازول

الفصل الثالث

الفعالية البيولوجية لمركبات البنزاميدازول

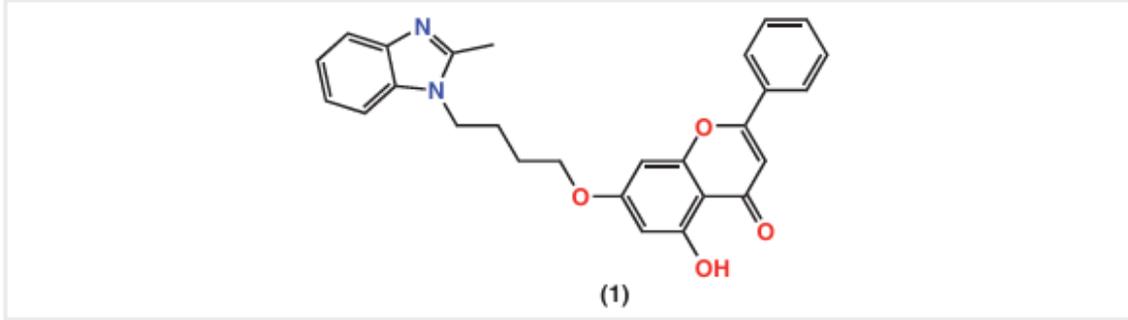
تعتبر مشتقات البنزاميدازول من المركبات العضوية ذات الأهمية الكبيرة في المجال الطبي بسبب تنوع أنشطتها البيولوجية وفعاليتها في علاج العديد من الأمراض. يُلخّص أدناه أبرز التطبيقات الطبية لهذه المشتقات بناءً على الدراسات الحديثة:

١. النشاط المضاد للسرطان

تعتبر مشتقات البنزاميدازول مركبات واعدة في مجال الأبحاث المضادة للسرطان بسبب قدرتها على تثبيط نمو الخلايا السرطانية بشكل انتقائي مع تقليل التأثير على الخلايا السليمة. تُلخّص أبرز النتائج كما يلي:

أ. فعالية ضد خلايا سرطان المعدة (MFC)

- مركب ١ (الشكل ١):

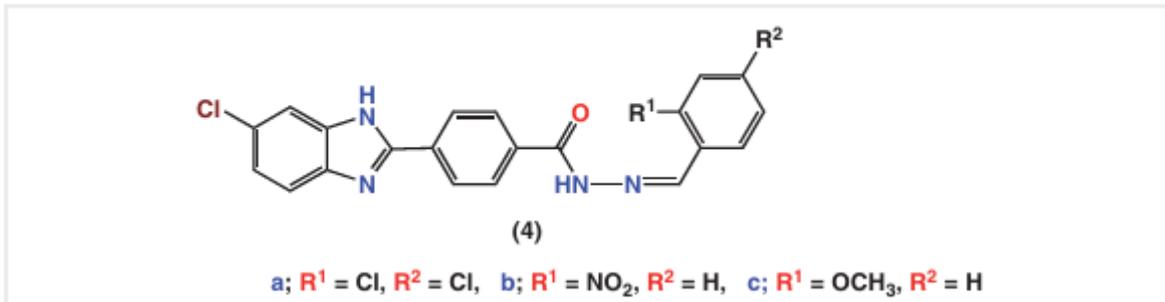


○ أظهر فعالية ملحوظة في تثبيط تكاثر خلايا MFC السرطانية، حيث سجل قيمة $IC_{50} = 25.72$

$3.95 \pm$ ميكرومول.

- في النماذج الحيوانية (الفئران)، قلل هذا المركب حجم الأورام بشكل كبير، مما يشير إلى إمكانية استخدامه في العلاج الكيميائي.

ب. تفوق على الأدوية القياسية



- مركبات ٤أ و ٤ب (الشكل ٢):

○ تفوقت على عقار سيسبلاتين (العلاج الكيميائي القياسي) في تثبيط خلايا:

▪ سرطان الرئة (A549) : $IC_{50} = 0.0316$ ميكرومول (مقابل 0.06 ميكرومول للسيسبلاتين).

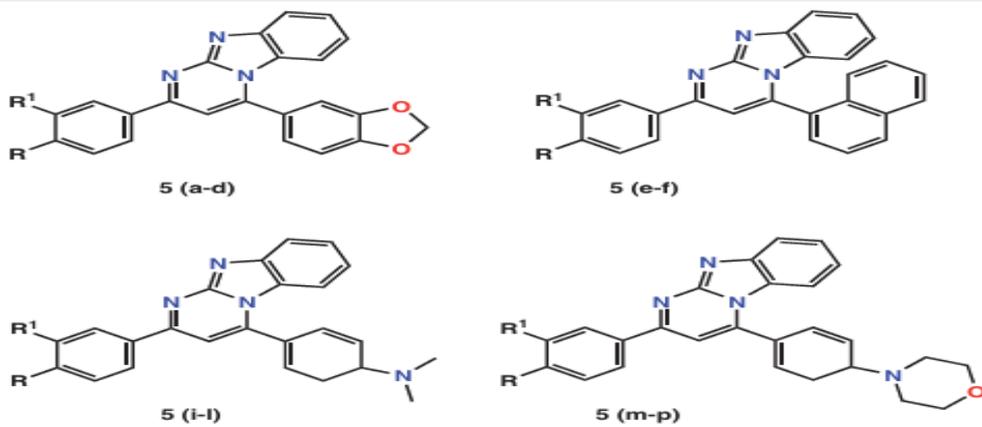
▪ سرطان الثدي (MCF-7) : $IC_{50} = 0.0316$ ميكرومول (مقابل 0.052 ميكرومول للسيسبلاتين).

○ تُعزى هذه الفعالية إلى قدرة المركبات على إحداث موت مبرمج (Apoptosis) في الخلايا السرطانية.

ج. فعالية ضد ابيضاض الدم الحاد (AML)

• مركبات 5هـ و 5ح (الشكل ٣):

○ أظهرت فعالية عالية ضد خلايا ابيضاض الدم الحاد (HL60 و MV4-11) عبر تثبيط إنزيم **BMX** كيناز، الذي يلعب دورًا في تكاثر الخلايا السرطانية.



Comp. No.	R	R ¹
a, e, i, m	Cl	H
b, f, j, n	Me	H
c, g, k, o	OMe	H
d, h, l, p	OMe	OMe

○ رفعت هذه المركبات نشاط إنزيمات كاسباز 3/7 ، مما يعزز موت الخلايا المبرمج.

د. آلية العمل المقترحة

تعمل مشتقات البنزاميدازول عبر آليات متعددة، منها:

١. تثبيط الإنزيمات المرتبطة بتكاثر الخلايا (مثل EGFR) و 2-VEGFR.

٢. تعديل دورة الخلية (إيقافها في مرحلة G2/M).

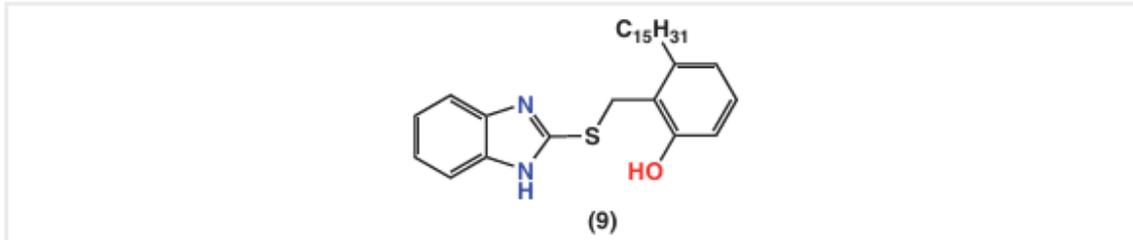
٣. تحفيز الإجهاد التأكسدي داخل الخلايا السرطانية.

٢. النشاط المضاد للالتهابات

تتميز مشتقات البنزاميدازول بقدرتها على تثبيط العمليات الالتهابية عبر آليات متعددة، مما يجعلها مرشحةً لتطوير أدوية مضادة للالتهابات مع تقليل الآثار الجانبية. فيما يلي أبرز النتائج:

أ. تثبيط إنزيمات COX-2

● مركب ٩ (الشكل ٤):



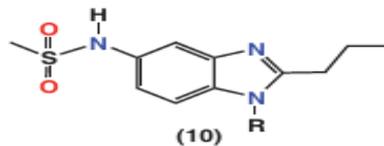
○ حقق فعالية ماثلة لعقار سيليكوكسيب (Celecoxib) في تثبيط إنزيم COX-2 في الكلى والمعدة.

○ يُعتبر COX-2 إنزيمًا رئيسيًا في إنتاج البروستاجلاندينات المسببة للالتهاب، مما يجعله هدفًا علاجيًا مهمًا.

ب. فعالية في نماذج حيوانية

● مركبات ١٠، ١٠ب، ١٠ج (الشكل ٥):

○ قللت من تورم أقدام الجرذان المحفّز بالكاراجينان بنسبة 92.73%، 95.64%، و 97.62% على



a; R= n-butyl b; R= n-pentyl c; R= n-hexyl

التوالي عند جرعة 100 ملغم/كغم.

○ تفوقت هذه المركبات على عقار إندوميثاسين (Indomethacin) المستخدم كعلاج قياسي.

ج. مركبات ذات سُمية منخفضة

● مركبات ١٣ و ١٤

○ أظهرت فعالية مضادة للالتهابات دون تأثيرات سامة على الخلايا الطبيعية (خلايا Veroy) أو الفئران حتى

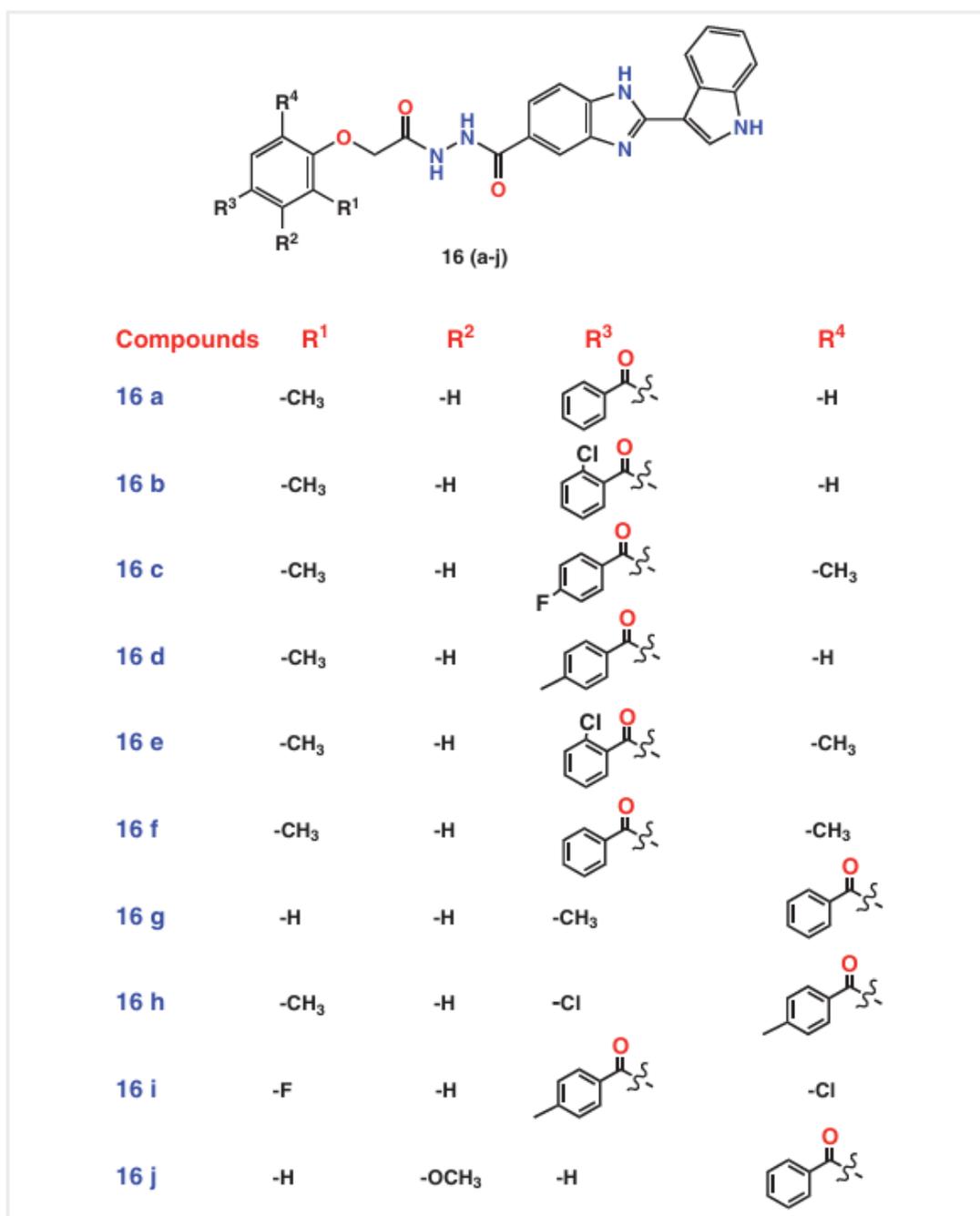
جرعة 100 ملغم/كغم.

○ تشير التحليلات الحاسوبية (*in silico*) إلى أن هذه المركبات تتمتع بخصائص دوائية ملائمة، مثل الامتصاص

الفموي الجيد.

د. تشبيط مزدوج لإنزيمات COX/5-LOX

• مركب ١٦ ج (الشكل ٧):



○ يشبط كلاً من إنزيمي COX-1/COX-2 و 5-LOX، مما يقلل من إنتاج الوسائط الالتهابية (مثل اللوكوترينات والبروستاجلاندين).

○ يتميز هذا التشبيط المزدوج بفعالية أعلى مقارنةً بالأدوية التقليدية التي تستهدف مسارًا واحدًا.

هـ. آلية العمل

تعمل مشتقات البنزاميدازول المضادة للمضادة للالتهابات عبر:

٤. تثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية (مثل $TNF-\alpha$ و IL-6).

٥. تقليل تنشيط الخلايا المناعية (مثل الخلايا البلعمية).

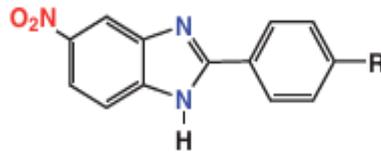
٦. تحييد الجذور الحرة المرتبطة بالالتهاب المزمن.

٣. النشاط المضاد للأوكسدة

تساهم مشتقات البنزاميدازول في مكافحة الإجهاد التأكسدي عبر تحييد الجذور الحرة، مما يقلل من تلف الخلايا والأنسجة. فيما يلي أبرز النتائج:

أ. فعالية في تحييد الجذور الحرة

• مركب ١٧ ج (الشكل ٨):



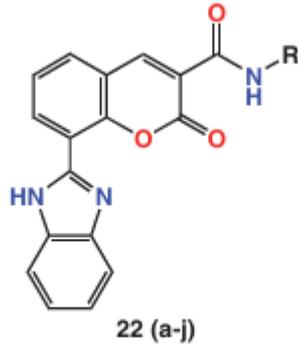
(17)

a; R= -Cl b; R= -Br c; R= -F d; R= -OCH₃

○ تفوق على مضاد الأوكسدة القياسي BHT بتركيز $IC_{50} = 3.17$ ميكروجرام/مل (مقابل 18.42 ميكروجرام/مل لـ BHT).

○ يُعزى هذا التفوق إلى وجود مجموعة الفلور التي تعزز استقرار الجذور الحرة عبر نظام الرنين الإلكتروني.

• مركب ٢٢ ي (الشكل ٩):



Compound	R	Compound	R
22 a		22 f	
22 b		22 g	
22 c		22 h	
22 d		22 i	
22 e		22 j	

○ أظهر فعالية عالية في تحييد جذور DPPH بتركيز $IC_{50} = 89.57$ ميكرومول، مقارنةً بحمض الأسكوربيك القياسي $IC_{50} = 92.67$ (ميكرومول).

• مركب ٢٢ ف (الشكل ١٠):

○ تفوق على عقار Trolox في تحييد جذور ABTS بتركيز $IC_{50} = 93.45$ ميكرومول (مقابل 96.24 ميكرومول Trolox).

ب. تأثير المجموعات الوظيفية

• المجموعات المانحة للإلكترونات (مثل $-OH$ ، $-OCH_3$):

○ تعزز النشاط المضاد للأكسدة عبر زيادة قدرة المركب على استقبال الجذور الحرة.

• المجموعات الساحبة للإلكترونات (مثل $-Cl$ ، $-NO_2$):

○ قد تقلل الفعالية بسبب تقليل كثافة الإلكترونات في الحلقات العطرية.

ج. آلية العمل

تعمل هذه المشتقات عبر:

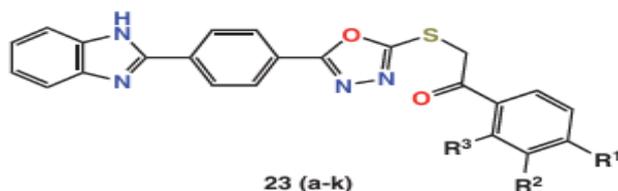
٧. نظام الرنين الإلكتروني في الحلقات البنزين والإيميدازول، الذي يُسهّل استقبال الجذور الحرة.

٨. تثبيط إنزيمات الأكسدة مثل الكاربونيك أنهيدريز البشري (hCA I و hCA II)، والتي ترتبط بالإجهاد التأكسدي.

٩. تعزيز إنتاج إنزيمات مضادات الأكسدة الذاتية (مثل الجلوتاثيون).

١٠. د. دراسات التوافق الجزيئي

• أظهرت مركبات مثل ٢٣ أ و ٢٣ د (الشكل ١١)



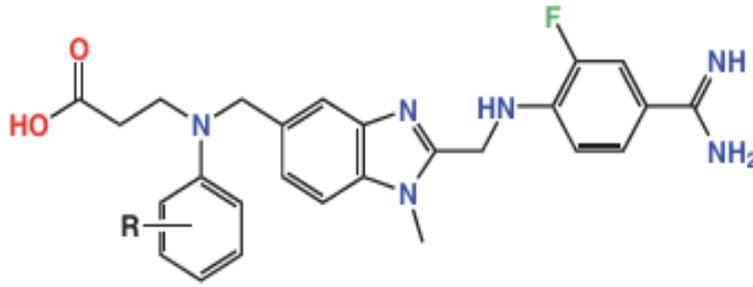
Compound	R ¹	R ²	R ³
23a	-Br	-H	-H
23b	-CH ₃	-H	-H
23c	-CN	-H	-H
23d	-Cl	-Cl	-H
23e	-Cl	-H	-H
23f	-H	-H	-H
23g	-F	-H	-H
23h	-OCH ₃	-H	-H
23i	-NO ₂	-H	-H
23j	-Phenyl	-H	-H
23k	-Cl	-H	-Cl

ارتباطاً قوياً مع مواقع نشطة في إنزيمات الأكسدة، مما يؤكد فعاليتها عبر آليات محددة.

٤. النشاط المضاد للتخثر

تتميز مشتقات البيزاميدازول بقدرتها على تثبيط تجلط الدم عبر آليات تستهدف إنزيمات التخثر الرئيسية، مما يجعلها مرشحةً لتطوير أدوية مضادة للتخثر ذات فعالية عالية. فيما يلي أبرز النتائج:

أ. تثبيط إنزيم الثرومبين



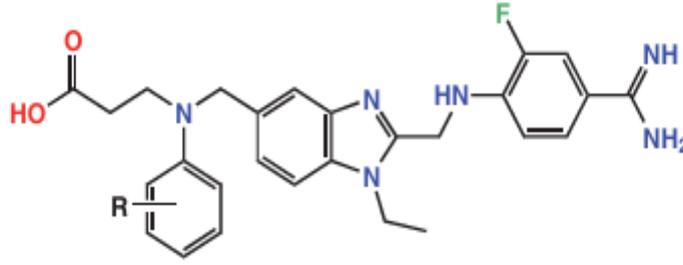
(27, a-c)

a; R= 3-CH₃ , b; R= 2,3-CH₃ , c; R= 2,5-CH₃

• مركبات ٢٧أ، ٢٧ب، ٢٧ج (الشكل ١٢):

- تفوقت على العقار القياسي أرجتروبان (Argatroban) في تثبيط الثرومبين، حيث سجلت:
- $IC_{50} = 1.54-3.35$ نانومول/لتر (مقابل 9.88 نانومول/لتر لأرجتروبان).
- يعزى هذا التفوق إلى وجود مجموعات الميثيل في المواقع الأورثو من الحلقة البنزينية، مما يعزز ارتباط المركب بالموقع النشط للإنزيم.

- مركب ٢٨ ف (الشكل ١٣):



(18, a-f)

- a; R= 3,4-F, b; R= 3,5-F, c; R= 2,4-CH₃
d; R= 3,4-CH₃, e; R= 3,5-CH₃, f; R= 2,4-F

- أظهر فعاليةً استثنائيةً ضد الثرومبين بتركيز $IC_{50} = 3.21 \pm 0.57$ نانومول/لتر، متفوقًا بأكثر من 3 أضعاف على أرجتروبان.

ب. آلية العمل

تعمل هذه المشتقات عبر:

١١. منع تحويل الفيبرينوجين إلى فيبرين (الخطوة النهائية في تكوين الجلطة).
١٢. تثبيط إنزيمات التخثر الرئيسية مثل الثرومبين والعامل **Xa**، والتي تلعب دورًا محوريًا في سلسلة التخثر.
١٣. التنافس مع الركائز الطبيعية (مثل الفيبرينوجين) للارتباط بالإنزيمات، مما يعطل وظيفتها.

ج. مزايا مقارنة بالأدوية التقليدية

- انتقائية أعلى: تقلل من خطر النزيف مقارنةً بمضادات التخثر الكلاسيكية (مثل الهيبارين).
- استقرار كيميائي: لا تتأثر بوجود مضادات التخثر الطبيعية في الجسم.
- جرعات منخفضة: نظرًا لفعاليتها العالية، مما يقلل الآثار الجانبية.

د. تطبيقات محتملة

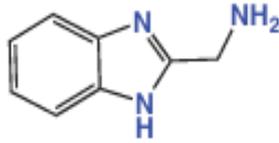
- الوقاية من الجلطات: في حالات الرجفان الأذيني أو بعد جراحات القلب.
- علاج الخثار الوريدي العميق (DVT): عبر تثبيط تكوين الجلطات في الأوردة.
- استخدامات في الأجهزة الطبية: مثل أنابيب الدم وأجهزة غسيل الكلى لمنع التخثر.

هـ. النشاط المضاد للميكروبات

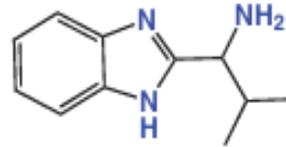
تتمتع مشتقات البنزاميدازول بفعالية واسعة ضد البكتيريا (موجبة وسالبة الجرام) والفطريات، مما يجعلها مرشحةً لتطوير مضادات ميكروبات جديدة. فيما يلي أبرز النتائج:

أ. فعالية ضد البكتيريا

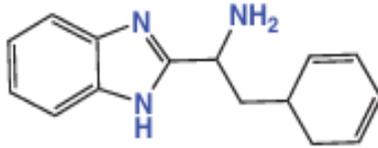
- مركبات ٣٢-٣٥ (الشكل ١٤):



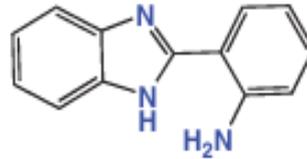
(32)



(33)



(34)



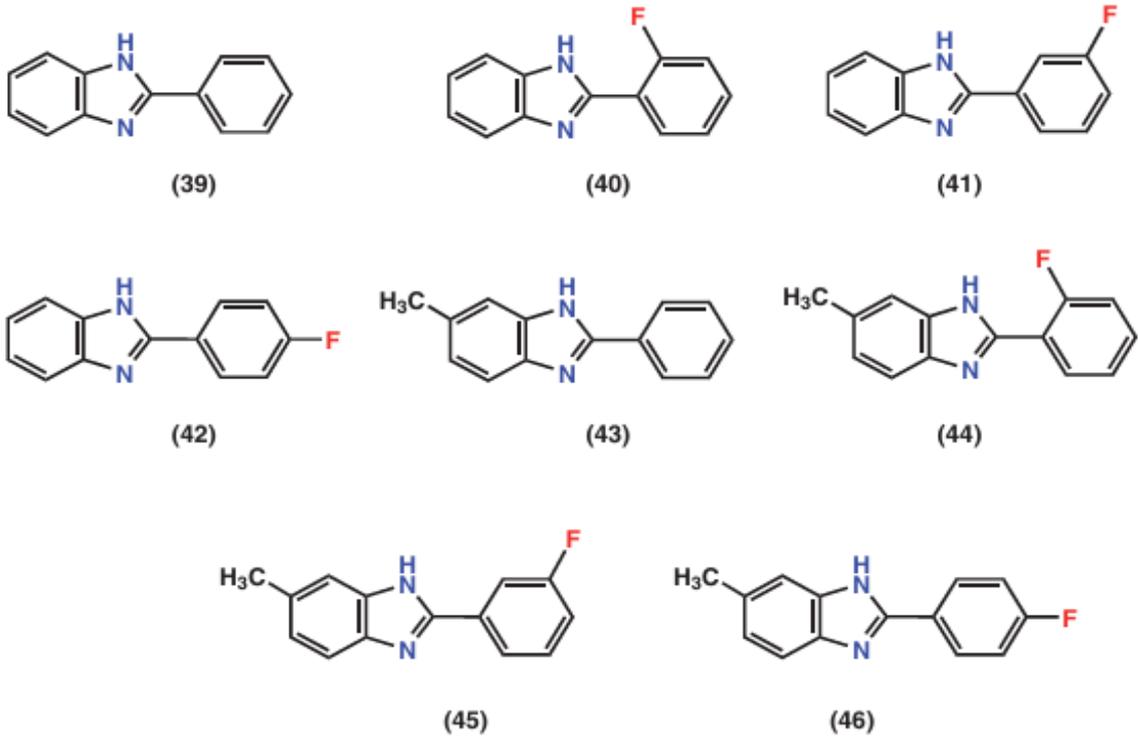
(35)

○ أظهرت فعالية عالية ضد بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية (*S. aureus*) والإشريكية القولونية (*E.*

coli)، مع مناطق تثبيط تصل إلى 42 ± 0.10 مم ضد كليسيلا نيومونيا (*K.*

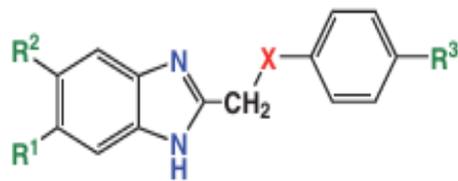
pneumoniae)، متفوقةً على عقار جنتاميسين.

- مركب ٤٥ (الشكل ١٥):



○ فعال ضد البكتيريا سالبة الجرام بتركيز $MIC = 31.25$ ميكروجرام/مل، مما يجعله مرشحًا لعلاج العدوى المعقدة.

ب. فعالية ضد الفطريات



(36) $X = -O-$, $R^1 = Cl$, $R^2 = H$, $R^3 = Cl$

(37) $X = -O-$, $R^1 = R^2 = R^3 = Cl$

• مركبات ٣٦ و ٣٧ (الشكل ١٦):

○ أظهرت فعالية قوية ضد فطريات المبيضات (*Candida albicans*) و (*C. parapsilosis*) بتركيز

$MIC < 3.90$ ميكرومول، مماثلةً لعقار فلوكونازول.

○ يرتبط النشاط المضاد للفطريات بوجود مجموعات الكلور في التركيب، والتي تعزز الارتباط بإنزيمات الفطريات.

ج. آلية العمل

تعمل هذه المشتقات عبر:

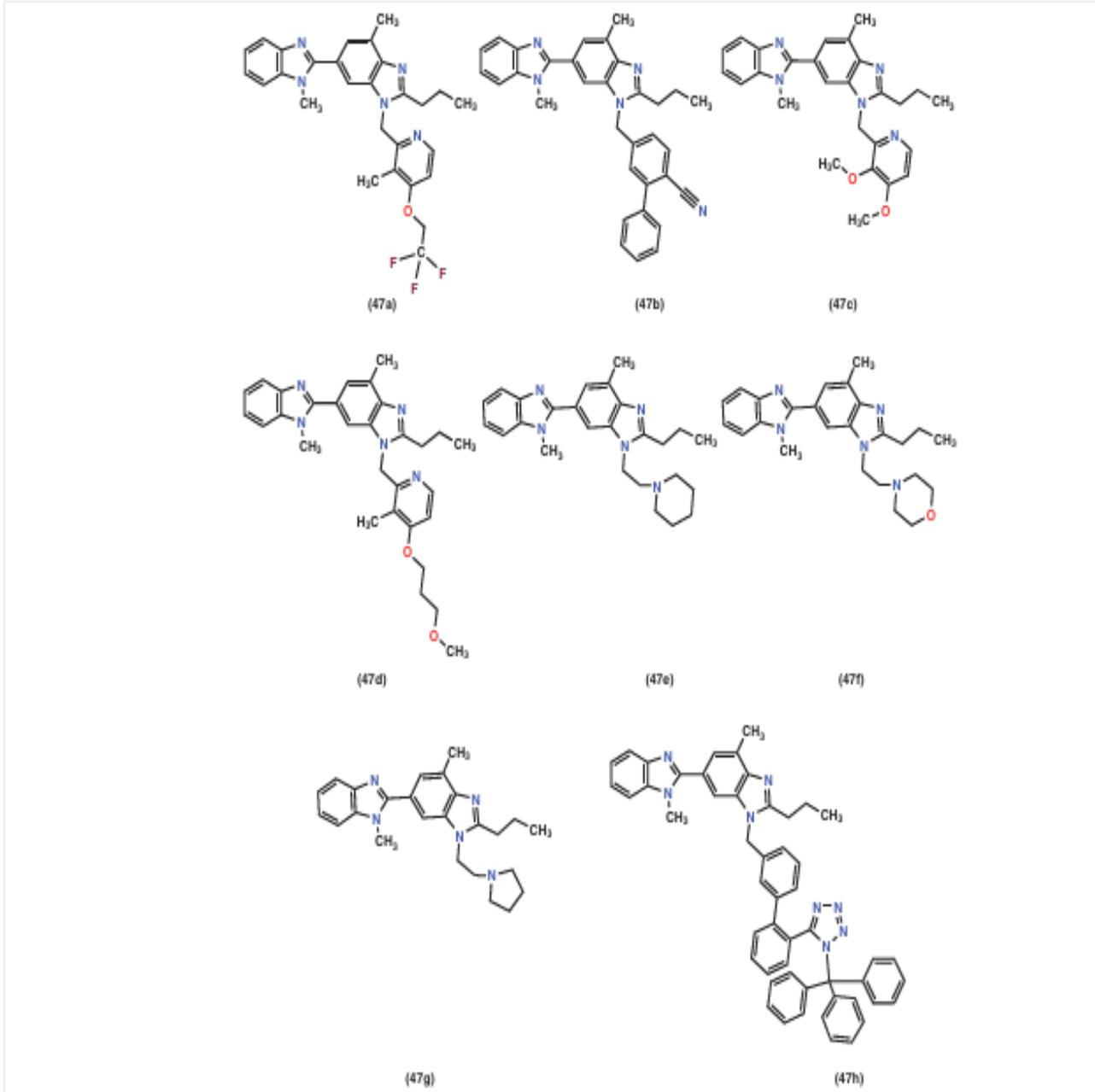
١٤. تثبيط تخليق البروتين الميكروبي: عن طريق محاكاة هيكل البيورينات، مما يعطل تكوين الحمض

النووي الريبوزي. (RNA)

١٥. تدمير أغشية الخلايا الميكروبية: عبر تفاعلات كارهة للماء مع الطبقات الدهنية.

١٦. تثبيط الإنزيمات الأساسية: مثل ديهيدروفولات ريدوكتاز (DHFR) في الفطريات، الذي

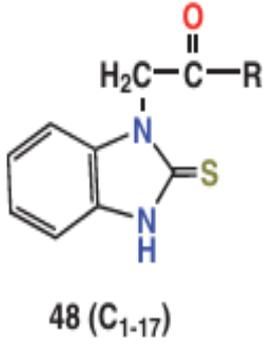
يشارك في تخليق الفولات.



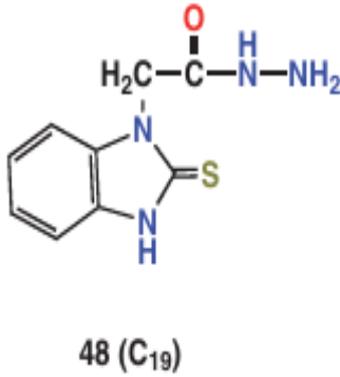
مركب ٤٧ ج (الشكل ١٧):

○ أظهر ارتباطاً قوياً مع البروتين الفطري (DHFR) **11A4** عبر طاقة ارتباط تبلغ **6.23-**

كيلوجول/مول، مما يؤكد فعاليته عبر آليات محددة.



- | | |
|---|---|
| C ₁ : R= aniline | C ₁₀ : R= <i>m</i> -methylanilino |
| C ₂ : R= benzylamino | C ₁₁ : R= <i>p</i> -methylanilino |
| C ₃ : R= <i>o</i> -chloroanilino | C ₁₂ : R= <i>o</i> -methoxyaniline |
| C ₄ : R= <i>m</i> -chloroanilino | C ₁₃ : R= <i>m</i> -methoxyaniline |
| C ₅ : R= <i>p</i> -chloroanilino | C ₁₄ : R= <i>p</i> -methoxyaniline |
| C ₆ : R= <i>o</i> -nitroanilino | C ₁₅ : R= 3,4,5-trimethoxyaniline |
| C ₇ : R= <i>m</i> -nitroanilino | C ₁₆ : R= morpholino |
| C ₈ : R= <i>p</i> -nitroanilino | C ₁₇ : R= piperidino |
| C ₉ : R= <i>o</i> -methylanilino | |



• مركب ٤٨ ج ١٩ (الشكل ١٨):

○ يشبط دورة الكلورة والأكسدة في إنزيم الميلوبيروكسيداز (MPO)، مما يقلل ضرر الأنسجة أثناء العدوى.

هـ. علاقة البنية بالنشاط (SAR)

- المجموعات الكارهة للماء (مثل البنزيل أو الفينيل): تزيد النشاط ضد البكتيريا موجبة الجرام.
- مجموعات الحلقات الغير متجانسة (مثل -F، -Cl): تعزز الفعالية ضد الفطريات عبر زيادة القدرة على اختراق الأغشية.

• البدائل في الموضع 2 من البينزاميدازول: تحسن الانتقائية والفعالية بشكل عام.

و. تطبيقات مستقبلية

- مكافحة العدوى المقاومة للمضادات الحيوية: مثل MRSA (المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين).

- استخدامات في الزراعة: كمواد حافظة أو مبيدات فطرية آمنة بيئيًا.
- تطبيقات في الأجهزة الطبية: طلاء الأسطح لمنع التلوث الميكروبي.

٦. تطبيقات بيولوجية أخرى

تتمتع مشتقات البنزاميدازول بتنوع كبير في التطبيقات الطبية، مما يجعلها مركبات متعددة الاستخدامات في تصميم الأدوية. إليك أبرز الاستخدامات الإضافية المدعومة بالدراسات:

١. النشاط الخافض لضغط الدم (Antihypertensive Activity)

- آلية العمل: تثبيط مستقبلات الأنجيوتنسين (AT1) II ، التي تلعب دورًا في تضيق الأوعية الدموية.
- مثال:

○ مركبات مُصممة لهيكل البنزاميدازول مع مجموعات الكربوكسيل أو الهيدروكسيل تُظهر فعاليةً مماثلةً لعقار لوسارتان في خفض ضغط الدم.

٢. النشاط المضاد للأوليات (Antiprotozoal Activity)

- ضد الملاريا والليشمانيا:

○ مركب يحتوي على مجموعة ثيوكاربامويل (الشكل غير مذكور): يثبط نمو طفيلي الملاريا (Plasmodium falciparum) بتركيز $IC_{50} < 1$ ميكرومول.

○ مركبات مُهجنة مع التريازول: فعالة ضد الليشمانيا عن طريق تثبيط إنزيم DHFR (ديهيدروفولات ريدوكتاز).

٣. النشاط المضاد للفيروسات (Antiviral Activity)

- ضد فيروس نقص المناعة البشرية: (HIV)

○ مركبات مُثبِطة لإنزيم البروتياز (Protease Inhibitors) : تمنع تكاثر الفيروس عبر تعطيل معالجة البروتينات الفيروسية.

● ضد فيروسات أخرى:

○ مركبات مُشتقة من البينزاميدازول تثبط تكاثر فيروسات الهريس والإنفلونزا عبر آليات غير محددة.

٤. النشاط المضاد للديدان (Anthelmintic Activity)

● ضد الديدان المعوية:

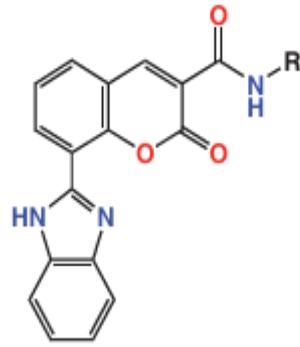
○ مركب ٢- (ثيازول-٤-يل) بنزيميدازول : اكتُشف في ستينيات القرن الماضي كعقار واسع الطيف ضد الديدان الطفيلية في الحيوانات والبشر.

○ يُستخدم حاليًا في أدوية مثل ألبيندازول لعلاج العدوى بالديدان الشريطية.

٥. العوامل المضادة لمرض السكري (Antidiabetic Agents)

● تثبيط إنزيم: α -amylase

○ مركب ٢٢ف (الشكل ١٩):



22 (a-j)

Compound	R	Compound	R
22 a		22 f	
22 b		22 g	
22 c		22 h	
22 d		22 i	
22 e		22 j	

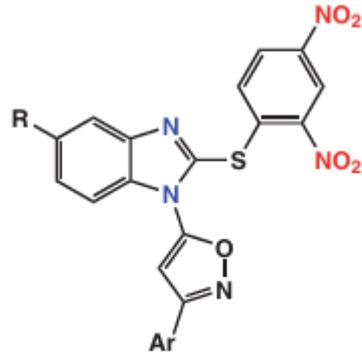
كوز عبر تنشيط الإنزيم المسؤول عن تكسير النشا، مع $IC_{50} = 67.52$ ميكرومول (مقابل 54.13 ميكرومول للميتفورمين).

٦. النشاط المسكن للألم (Analgesic Activity)

● مركبات ذات فعالية مشابهة للبننتازوسين:

○ تُقلل الإحساس بالألم عبر تفاعل مع مستقبلات الأفيونيات في الجهاز العصبي المركزي.

○ مركب ١٢ (الشكل ٢٠)



(12)

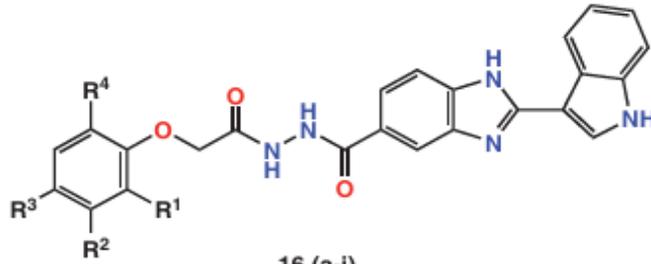
R = Br, NO₂; Ar = 4-F-C₆H₄, 4-CN-C₆H₄

مجموعة إيزوكسازول، ويُظهر فعاليةً تفوق ديكلوفيناك في النماذج الحيوانية.

٧. النشاط المضاد للتشنجات (Antispasmodic Activity)

- تثبيط تقلصات العضلات الملساء:

○ مركبات مثل مركب ١٦ ج (الشكل ٢١)



16 (a-j)

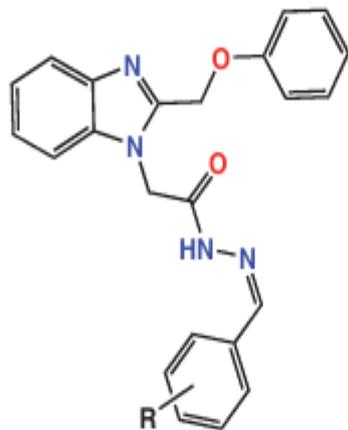
Compounds	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
16 a	-CH ₃	-H		-H
16 b	-CH ₃	-H		-H
16 c	-CH ₃	-H		-CH ₃
16 d	-CH ₃	-H		-H
16 e	-CH ₃	-H		-CH ₃
16 f	-CH ₃	-H		-CH ₃
16 g	-H	-H	-CH ₃	
16 h	-CH ₃	-H	-Cl	
16 i	-F	-H		-Cl
16 j	-H	-OCH ₃	-H	

تُستخدم لعلاج تشنجات الجهاز الهضمي عبر تثبيط قنوات الكالسيوم.

٨. النشاط المضاد للاكتئاب (Antidepressant Activity)

- تأثير على النواقل العصبية:

○ مركبات ٢٥ ج و ٢٥ ي (الشكل ٢٢)



(25, a-i)

R = H, 2-Cl, 4-Cl, 4-OCH₃, 3-OCH₃, 3,4-diOCH₃,

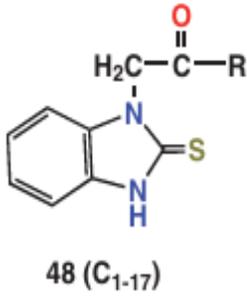
4-F, 4-NH₂, 4,4-dimethylamino, NO₂

مستويات السيروتونين والنورأدرينالين في الدماغ، مما يُحسن الحالة المزاجية.

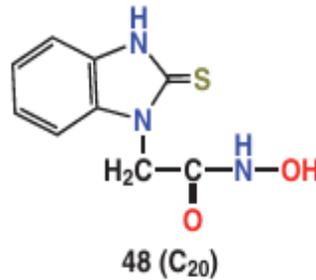
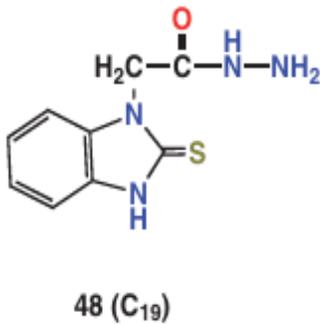
٩. تثبيط إنزيم سفنغوزين كيناز (Sphingosine Kinase 1 Inhibitor) 1

● دور في علاج السرطان والالتهابات:

○ مركبات مثل ٤٨ ج ١٩ (الشكل ٢٣)



- | | |
|---|---|
| C ₁ : R= aniline | C ₁₀ : R= <i>m</i> -methylanilino |
| C ₂ : R= benzylamino | C ₁₁ : R= <i>p</i> -methylanilino |
| C ₃ : R= <i>o</i> -chloroanilino | C ₁₂ : R= <i>o</i> -methoxyaniline |
| C ₄ : R= <i>m</i> -chloroanilino | C ₁₃ : R= <i>m</i> -methoxyaniline |
| C ₅ : R= <i>p</i> -chloroanilino | C ₁₄ : R= <i>p</i> -methoxyaniline |
| C ₆ : R= <i>o</i> -nitroanilino | C ₁₅ : R= 3,4,5-trimethoxyaniline |
| C ₇ : R= <i>m</i> -nitroanilino | C ₁₆ : R= morpholino |
| C ₈ : R= <i>p</i> -nitroanilino | C ₁₇ : R= piperidino |
| C ₉ : R= <i>o</i> -methylanilino | |



تثبط إنتاج السفنغوزين-1-فوسفات، الذي يرتبط بتكاثر الخلايا السرطانية.

١٠. العوامل المضادة لمرض الزهايمر (Anti-Alzheimer's Agents)

- تثبيط تكوين لويحات الأميلويد-β:

○ مركبات مُهجنة مع الكومارين تُظهر فعاليةً في تحسين الوظائف الإدراكية في النماذج الحيوانية.

١١. مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II-AT1 (AT1 Receptor -Angiotensin II)

(Antagonists)

- علاج فشل القلب:

○ مركبات مثل لوسارتان المعدل كيميائيًا تُستخدم لتحسين تدفق الدم وتقليل عبء العمل على القلب.

١٢. النشاط المضاد للقرحة (Antit ulcer Activity)

- حماية الغشاء المخاطي للمعدة:

○ مركبات تُثبِّط إفراز حمض المعدة عبر تثبيط مضخة $\text{ATPase - K}^+/\text{H}^+$ ، مشابهةً لعقار أوميبرازول.

١٣. النشاط المضاد للسل (Anti-Tubercular Activity)

● ضد بكتيريا *Mycobacterium tuberculosis* :

○ مركبات مُهجنة مع الكينولين تُظهر فعاليةً بتركيز $\text{MIC} = 0.5 - 2$ ميكروجرام/مل، مما يجعلها مرشحةً لعلاج السل المقاوم للأدوية.

١٤. العوامل المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية (Anti-HIV Agents)

● تثبيط إنزيم الإتهيدراز (Integrase) :

○ مركبات مثل مركب ٥ ح (الشكل ٢٤)

- [1] Mohammed, L. A., et al. "A Review on Benzimidazole Heterocyclic Compounds: Synthesis and Their Medicinal Activity Applications." *SynOpen*, vol. 7, no. 4, 2023, pp. 652–673.
- [2] Chung, N. T., et al. "Recent Achievements in the Synthesis of Benzimidazole Derivatives." *RSC Advances*, vol. 13, no. 46, 2023, pp. 32734–32771.
- [3] Nardi, M., et al. "A Review on the Green Synthesis of Benzimidazole Derivatives and Their Pharmacological Activities." *Catalysts*, vol. 13, no. 2, 2023, pp. 392.
- [4] Pathare, B., and T. Bansode. "Biological Active Benzimidazole Derivatives." *Results in Chemistry*, vol. 3, 2021, p. 100200.
- [5] Hernández-López, H., et al. "A Panoramic Review of Benzimidazole Derivatives and Their Potential Biological Activity." *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, vol. 22, no. 9, 2022, pp. 1268–1280.
- [6] Kabi, A. K., et al. "An Overview on Biological Activity of Benzimidazole Derivatives." *Nanostructured Biomaterials: Basic Structures and Applications*, 2022, pp. 351–378.