[19] **المملكة العربية السعودية** SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] **رقم البراءة:** ٤٤٩
[45] **تاريخ المنح:** ١٤٢٦/٠٩/١٢هـ
الموافـــق: ٢٠٠٥/١٠/١٥م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** كوسترات أمين، ميكائيل داهلـــستروم،
[73] بيتر نوردبيرج، انجيمار ستاركي
مالك البراءة: اس جي بي هولدنجز ليمتد
[74] **عنوانه:** سوديرتالجي، اس -١٥١ ٨٥، السويد
[21] **الوكيل:** سليمان إبراهيم العمار

[22] **رقم الطلب:** ٩٧١٨٠٤٢٧
تاريخ الإيداع : ١٤١٨/٠٥/٢٣هـ
الموافق : ١٩٩٧/٠٩/٢٤م

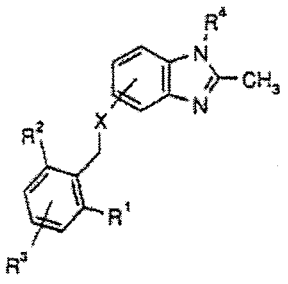
[51] **التصنيف الدولي**[7] :
Int. Cl.[7]: A61K 031/41

[56] **المراجع:**
طلب أوروبي ٢٦٦٣٢٦ ١٩٨٨/٠٥/٠٤م

اسم الفاحص : وليد بن محمد الغامدي

[54] **اسم الاختراع:** مركبات جديدة

[57] **الملخـــص:** يتعلـــق الاختـــراع الحـــالي بمـــشتقات بنزايميدازول benzimidazole للصيغة (I) فيها شق الفينيل phenyl يكون مـــستبدل بالكيـــل المـــنخفض lower alkyl في موضع ٢ و ٦ ويقوم بتثبيط افراز الحمض المعدي المستحث من الخارج أو من الـــداخل ومن الممكن استخدامه في الوقاية وعـــلاج امـــراض الالتهاب المعدي المعوي .



٢٥ عناصر حماية

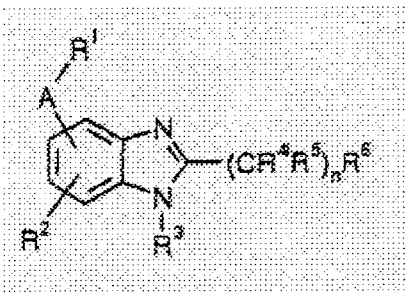
مركبات جديدة

الوصف الكامل

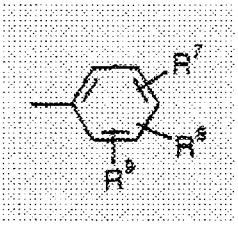
خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات جديدة وبأملاح تلك المركبات المقبولة من الناحية العلاجية، وهي مركبات وأملاح تعمل على تثبيط الإفراز الحمضي بالمعدة، سواء كان هذا الإفراز خارجي المنشأ أو ذاتي المنشأ، ومن ثم يمكن استخدامها في الوقاية والعلاج من الأمراض الإلتهابية التي تصيب المعدة والأمعاء. وفي جوانب أخرى يتعلق هذا الاختراع بمركبات الاختراع للاستخدام في العلاج، وبعمليات لتحضير مثل تلك المركبات الجديدة، وبتركيبات صيدلانية تحتوي على واحد على الأقل من مركبات الاختراع، أو ملح منها مقبول من الناحية العلاجية كمكون فعال active ingredient ، وباستخدام تلك المركبات الفعالة في تصنيع أدوية تستخدم في الأغراض الطبية المشار إليها عاليه.

في براءة الاختراع الأوروبية ٠٢٦٦٣٢٦ - ب والبراءة الأمريكية رقم ٥١٠٦٨٦٢ تم الكشف عن مشتقات البنزيميدازول benzimidazole ذات الصيغة العامة الآتية والتي تعمل كعوامل نشطة مضادة للقرحة:



حيث R^1 عبارة عن مجموعة أريل لها الصيغة العامة:



وفيها تمثل كل من R^7 و R^8 و R^9 وبشكل مستقل هيدروجين hydrogen أو C_1-C_6 alkyl أو هالوجين halogen ؛

- R^2 عبارة عن هيدروجين hydrogen ؛

- R^3 عبارة عن هيدروجين hydrogen أو C_1-C_6 alkyl ؛

- n عبارة عن عدد صحيح يتراوح من صفر إلى ٦؛

- R^4 و R^5 و R^6 عبارة عن هيدروجين hydrogen أو C_1-C_6 alkyl ؛

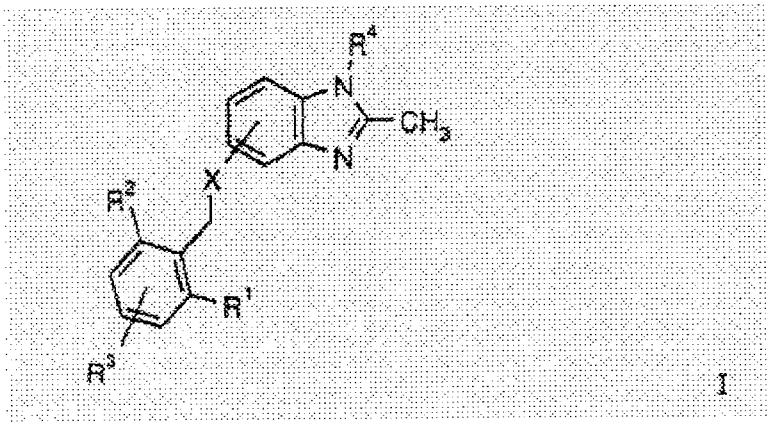
- A عبارة عن الكيلين alkylene به ٦ ذرات كربون مقطوعة بذرة غير متجانسة مثل O أو N.

ولمراجعة دوائية ضخ الحمض المعدي (H^+, K^+-ATPase) يمكن مطالعة المرجع Sachs et al. (1995) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35: 277-305.

وصف عام للاختراع

لقد وجد وبشكل غير متوقع أن مركبات الصيغة العامة I التي بها استبدال بمشتقات البنزيميدازول benzimidazole والتي يستبدل فيها شق الفينيل phenyl بألكيل صغير lower alkyl عند الموضع ٢، ٦ هي عبارة عن مركبات فعالة بشكل خاص في تثبيط H^+, K^+-ATPase في المعدة والأمعاء، ومن ثم فهي تعمل كمثبطات لإفراز أحماض المعدة.

وفي أحد الجوانب يتعلق الاختراع بمركبات الصيغة العامة I:



I

أو ملح منه مقبول من الناحية الصيدلانية، حيث:

- R^1 عبارة عن ألكيل صغير lower alkyl ؛

- R^2 عبارة عن ألكيل صغير lower alkyl؛

- R^3 الواقعة في أي من الموضع ٣ أو ٤ أو ٥ في حلقة الفينيل phenyl تكون عبارة عن:

(أ) هيدروجين hydrogen ، أو

(ب) هالوجين halogen ، أو

(جـ) ألكيل صغير lower alkyl ؛

R^4 عبارة عن:

(أ) هيدروجين hydrogen ، أو

(ب) ألكيل صغير lower alkyl .

X التي تكون متصلة بحلقة غير متجانسة في الموضع ٤ أو الموضع ٧ تكون عبارة عن:

(أ) NH ، أو

(ب) أكسجين O .

وكما هو مستخدم في هذا النص فإن الاصطلاح "ألكيل صغير lower alkyl" يشير إلى مجموعة ألكيل alkyl مستقيمة أو متفرعة بها ١-٦ ذرة كربون. وهناك أمثلة على مجموعة الألكيل الصغيرة lower alkyl المذكورة، وهذه تشتمل على الميثيل methyl ، و الإيثيل ethyl ، و n-بروبيل n-propyl ، وأيزو بروبيل iso-propyl ، و n- بيوتيل n-butyl ، وأيزو بيوتيل iso-butyl ، وبيوتيل ثنائي sec-butyl ، و t- بيوتيل t-butyl، مع بنتيل pentyl أو هكسيل hexyl في سلسلة مستقيمة أو متفرعة.

ويشتمل الاصطلاح "هالوجين halogen " على الفلورو fluoro ، والكلورو chloro ، والبرومو bromo، واليودو iodo.

ويقع في إطار هذا الاختراع كل من المتشاكلات النقية، والخلائط الراسيمية، والخلائط غير المتساوية لإثنين من المتشاكلات. ويجب أن ندرك أنه في إطار هذا الاختراع تقع أيضاً جميع الأشكال مزدوجة التجاسم الممكنة (المتشاكلات النقية، والخلائط الراسيمية، والخلائط غير المتساوية لإثنين من المتشاكلات). كما يضم الاختراع كذلك مشتقات مركبات الصيغة العامة (I) التي تؤدي الدور الحيوي لمركبات الصيغة العامة (I).

واعتماداً على ظروف العملية فإن المنتجات النهائية للصيغة العامة (I) يتم الحصول عليها إما في شكل متعادل أو في صورة ملح. وفي إطار هذا الاختراع تقع كل من القواعد الحرة وأملاح تلك المنتجات النهائية.

وقد يتم بطريقة معروفة في حد ذاتها تحويل أملاح إضافة الحمض للمركبات الجديدة إلى قواعد حرة، وذلك باستخدام مواد قاعدية، أو عن طريق التبادل الأيوني. وقد تعمل القواعد الحرة المتحصل عليها على تكوين أملاح مع أحماض عضوية أو غير عضوية.

وعند تحضير أملاح إضافة الحمض يفضل أن يتم استخدام الأحماض التي تكوّن أملاحاً مقبولة بشكل مناسب من الناحية العلاجية. ومن الأمثلة على ذلك الأحماض الهيدروهالوجينية hydrohalogen acids مثل حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid و حمض الكبريتيك sulfuric acid و حمض الفوسفوريك phosphoric acid ، و حمض النيتريك nitric acid ، أو الأحماض الأليفاتية aliphatic ، أو الأحماض غير الحلقية alicyclic ، أو الأحماض العطرية aromatic ، أو أحماض الكربوكسيل heterocyclic carboxyl أو السلفونيك sulfonic ذات الحلقة غير المتجانسة مثل حمض الفورميك formic acid ، أو حمض الأسيتيك acetic acid ، أو حمض البروبيونيك propionic acid ، أو حمض السكسنيك succinic acid ، أو حمض الجليكوليك glycolic acid ، أو حمض اللاكتيك lactic acid ، أو حمض الماليك malic acid ، أو حمض الطرطريك tartaric acid ، أو حمض الستريك citric acid ، أو حمض الأسكوربيك ascorbic acid ، أو حمض الماليك malic acid ، أو حمض هيدروكسي ماليك hydroxymaleic acid ، أو حمض البيروفيك pyruvic acid ، أو حمض P- هيدروكسي بنزويك p-hydroxybensoic acid ، أو حمض ماليك maleic acid ، أو حمض إمبونيك embonic acid ، أو حمض ميثان سلفونيك methanesulfonic acid ، أو حمض إيثان سلفونيك ethanesulfonic acid ، أو حمض هيدروكسي إيثان سلفونيك hydroxyethanesulfonic acid ، أو حمض هالوجين بنزين سلفونيك halogenbensenesulfonic acid ، أو حمض تولوين سلفونيك toluenesulfonic acid، أو حمض نفثالين سلفونيك naphthalenesulfonic acid.

والمركبات المفضلة وفق هذا الاختراع هي تلك المركبات التي تأخذ الصيغة العامة I والتي فيـــها R^1 عبارة عن CH_3 أو CH_2CH_3؛ و R^2 عبارة عن CH_3 أو CH_2CH_3؛ و R^3 عبارة عـــن H أو 4-F، أو 4-CL ؛ و R^4 عبارة عن H أو CH_3 ؛ و X عبارة عن NH أو O متصل بحلقـــة غـــير متجانسة في الموضع -٤.

٥ والمركبات المفضلة تحديداً في هذا الاختراع هي:

4-(2,6-dimethylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole;

4-(2,6-dimethylbenzyloxy)-2-methylbenzimidazole;

4-(2,6-dimethyl-4-fluorobenzylamino)-2-methylbenzimidazole;

4-(2,6-dimethyl-4-fluorobenzyloxy)-2-methylbenzimidazole;

١٠ 4-(2,6-dimethylbenzylamino)-1,2-dimethylbenzimidazole;

4-(2-ethyl-6-methylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole;

4-(2,6-diethylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole;

4-(2,6-dimethyl-4-fluorobenzylamino)-1,2-dimethylbenzimidazole;

4-(2,6-dimethyl-4-fluorobenzyloxy)-1,2-dimethylbenzimidazole.

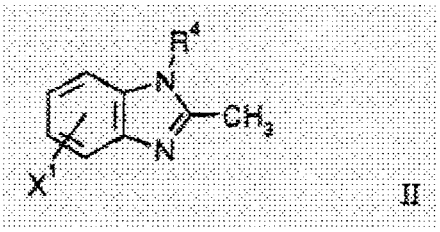
١٥ التحضير:

يعرض الاختراع الحالي أيضاً العمليات الآتية (أ إلى ج) لتصنيع مركبات الصيغة العامة (I):

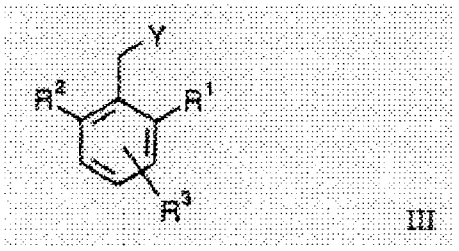
العملية رقم (أ):

تشتمل العملية – أ لتصنيع مركبات الصيغة العامة (I) على الخطوات الآتية:

تفاعل مركبات الصيغة العامة (II):



حيث X^1 عبارة عن NH_2 أو OH متصل بحلقة غير متجانسة عند الموضع -٤ أو ٧؛ و R_4 هي كما جاء تعريفها في الصيغة العامة (I)، وذلك مع مركبات الصيغة العامة (III):



حيث R^1 ، R^2 ، R^3 هي كما جاء تعريفها في الصيغة العامة (I)، وحيث Y عبارة عن مجموعة تاركة مثل الهاليد halide أو التوسيل أوكسي tosyloxy أو الميسيل أوكسي mesyloxy ، وذلك إلى مركبات الصيغة (I).

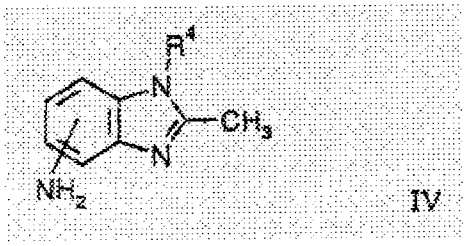
ومن الملائم أن يتم إجراء هذا التفاعل في مذيب خامل مثل الأسيتون acetone ، أو الأسيتو نتريل acetonitrile ، أو الداي ميثوكسي إيثان dimethoxyethane ، أو الميثانول methanol ، أو ايثانول ethanol ، الداي ميثيل فورماميد dimethylformamide، مع قاعدة أو بدونها. ويمكن أن تكون القاعدة عبارة عن هيدروكسيد hydroxide معدن قلوي مثل هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide أو هيدروكسيد البوتاسيوم potassium hydroxide ؛ أو كحولات الصوديوم sodium alcoholate مثل ميثوكسيد الصوديوم sodium methoxide أو إيثوكسيد الصوديوم sodium ethoxide ؛ أو هيدريد معدني metal hydride مثل هيدريد الصوديوم sodium hydride أو هيدريد البوتاسيوم potassium hydride ؛ أو كربونات معدن قلوي alkali metal carbonate مثل كربونات

الصوديوم sodium carbonate أو كربونات البوتاسيوم potassium carbonate؛ أو أمين عضـوي مثل تراي إيثيل أمين triethylamin.

العملية رقم (ب):

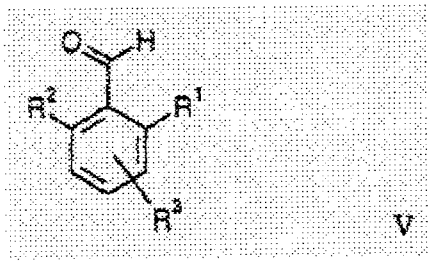
تشتمل العملية – ب لتحضير مركبات الصيغة العامة (I) على الخطوات الآتية:

٥ تفاعل مركب الصيغة العامة IV:



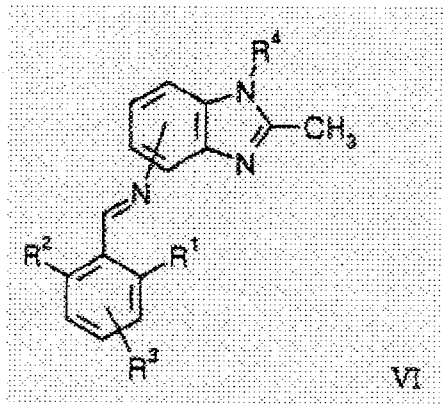
IV

حيث R^4 هي كما جاء تعريفها في الصيغة العامة I، وحيث NH_2 عبارة عن مجموعـة متصلـة بحلقة غير متجانسة عند الموضع – ٤ أو ٧، وذلك مع مركبات الصيغة (V):



V

١٠ حيث R^1 و R^2 و R^3 كما جاء تعريفها في الصيغة العامة (I)، وذلك في وجود حمـض "لويـس Lewis" مثل كلوريد الزنك zinc chloride، إلى مركبات الصيغة (VI):



حيث R^4 هي كما جاء تعريفها في الصيغة (I)، وحيث يكون نيتروجين الإيمين imine nitrogen متصلاً بحلقة غير متجانسة في الموضع -٤ أو ٧، وحيث يتم اختزال مركبات الصيغة VI باستخدام بوروهيدريد الصوديوم sodium hydride أو الصوديوم سيانو بوروهيدريد sodiumcyano borhydride إلى مركبات الصيغة العامة (I). وقد يجرى هذا التفاعل تحت ظروف قياسية في وجود مذيب خامل مثل الميثانول methanol أو الإيثانول ethanol.

العملية رقم (ج):

يمكن تحضير مركبات الصيغة العامة (I) التي فيها R^4 عبارة عن ألكيل صغير lower alkyl، وذلك بألكلة مركبات الصيغة العامة (I) التي فيها R^4 عبارة عن H ، ويستخدم في ذلك مذيب خامل مثل الأسيتونتريل acetonitrile أو الأسيتون acetone في وجود أو عدم وجود قاعدة مع مركبات الصيغة العامة (VII).

$$R^4 X^2$$

حيث R^4 هي كما جاء تعريفها في الصيغة العامة (I)، و X^2 عبارة عن مجموعة تاركة مثل الهاليد halide أو الميسيلات mesylate أو التوسيلات tosylate. وبالنسبة للقاعدة فهي عبارة عن هيدروكسيد hydroxide معدن قلوي مثل هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide أو البوتاسيوم potassium ؛ أو كحول صوديومي sodium alcoholate مثل ميثوكسيد الصوديوم

sodium methoxide أو إيثوكسيد الصوديوم sodium ethoxide ؛ أو هيدريد معدن قلوي مثل هيدريد الصوديوم sodium hydride أو البوتاسيوم potassium؛ أو كربونات معدن قلوي مثل كربونات الصوديوم sodium carbonate أو البوتاسيوم potassium ؛ أو أمين عضوي مثل التراي إيثيل أمين triethylamin.

٥ الاستخدام الطبي:

في جانب آخر يتعلق هذا الاختراع بمركبات الصيغة العامة (I) للاستخدام في العلاج، وتحديداً للاستخدام في علاج الأمراض الإلتهابية التى تصيب المعدة والأمعاء. ويعرض الاختراع أيضاً استخدام مركب الصيغة العامة (I) في تصنيع دواء لتثبيط إفراز أحماض المعدة، أو لعلاج الأمراض الإلتهابية التي تصيب المعدة والأمعاء.

١٠ وعلى ذلك فقد تستخدم مركبات الاختراع في العلاج والوقاية من الأمراض الإلتهابية التي تصيب المعدة والأمعاء، والأمراض ذات العلاقة بأحماض المعدة في ثدييات مثل الإنسان، وهي الأمراض التي تشتمل على التهاب المعدة، وقرحة المعدة، وقرحة الإثنى عشر، وإرتجاع المرئ، ومتلازمة Zollinger-Ellison . وفضلاً عن ذلك، فقد تستخدم مركبات الاختراع في علاج اضطرابات أخرى في المعدة والأمعاء يكون المرغوب فيها إحداث تأثير مضاد لإفرازات المعدة في المرضي الذين ١٥ يعانون من أورام في المعدة، أو في هؤلاء ممن يعانون من نزيف حاد في الجزء العلوي من المعدة والأمعاء. وقد تستخدم تلك المركبات أيضاً في المرضي الخاضعين للعناية المركزة، أو في حالات ما قبل وبعد العمليات الجراحية لمنع انتشار الحمض وحدوث القرحة الناتجة عن الإجهاد.

التركيبات الصيدلانية:

وفي جانب آخر يتعلق الاختراع بتركيبات صيدلانية تحتوي على مركب واحد على الأقل من مركبات الاختراع، أو ملح منه مقبول من الناحية الصيدلانية كمكون فعال.

ويمكن أيضاً استخدام مركبات الاختراع في تركيبات بالترافق مع مكونات أخرى فعالة كالمضادات الحيوية مثل الأموكسيسلين amoxicillin.

وفي الاستخدام السريري يتم تشكيل مركبات الاختراع في صورة تركيبات صيدلانية تستخدم عن طريق الفم أو في المستقيم أو عن غير طريق القناة الهضمية، أو بطرق أخرى للتناول. وتحتوي التركيبات الصيدلانية على مركب الاختراع بالترافق مع واحد أو أكثر من المكونات المقبولة صيدلانياً. وقد تكون المادة الحاملة في شكل مادة مخففة صلبة أو شبه صلبة أو سائلة، أو في شكل كبسولة. وتمثل تلك المستحضرات الصيدلانية هدفاً آخر لهذا الاختراع. وعادة ما تتراوح كمية المركبات الفعالة ما بين ٠,١ و ٩٥٪ من وزن المستحضر، ويفضل أن تتراوح تلك الكمية من ٠,١ إلى ٢٠٪ بالوزن في المستحضرات المستخدمة عن غير طريق القناة الهضمية، ويفضل أن تتراوح الكمية ما بين ٠,١ و ٥٠٪ بالوزن في المستحضرات المستخدمة عن طريق الفم.

وعند تحضير تركيبات صيدلانية تحتوي على مركب الاختراع الحالي في شكل وحدات جرعة للتناول عن طريق الفم فقد يتم هنا خلط المركب المختار مع مكونات في صورة صلبة أو في شكل مسحوق مثل اللاكتوز lactose ، أو السكروز saccharose ، أو السوربيتول sorbitol ، أو المانيتول mannitol ، أو النشا starch ، أو الأميلوبكتين amylopectin ، أو مشتقات السيليلوز cellulose، أو الجيلاتين gelatin ، أو أي مكون آخر مناسب، مع عوامل مفككة أو عوامل مزلقة مثل ستيارات المغنسيوم magnesium stearate ، وستيارات الكالسيوم calcium stearate ، والصوديوم ستيريك فيومارات sodium stearyl fumarate، وشموع البولي إثيلين جليكول

polyethylene glycol waxes ، وبعد ذلك يتم تصنيع الخليط في شكل حبيبات، أو يتم ضغطه في صورة أقراص tablets.

وقد يتم تحضير كبسولات الجيلاتين اللينة من كبسولات تحتوي على خليط من المركب أو المركبات الفعالة في هذا الاختراع، مع زيت أو دهن نباتي أو غير ذلك من المواد الحاملة المناسبة للكبسولات الجيلاتينية gelatine capsules اللينة. وقد تحتوي كبسولات الجيلاتين الصلبة على حبيبات من المركب الفعال، وقد تحتوي أيضاً على المكون الفعال بالترافق مع مكونات في شكل مادة صلبة أو في شكل مسحوق مثل اللاكتوز lactose ، أو السكروز saccharose ، أو السوربيتول sorbitol ، أو المانيتول mannitol أو نشا البطاطا potato starch ، أو نشا الذرة corn starch ، أو الأميلوبكتين amylopectin ، أو مشتقات السيليلوز cellulose derivatives، أو الجيلاتين gelatine.

ويمكن تحضير وحدات الجرعة التي تعطى عن طريق المستقيم، وذلك كالآتي:

في شكل تحاميل تحتوي على المادة الفعالة مختلطة بقاعدة دهنية متعادلة؛ أو

في شكل كبسولة شرجية جيلاتينية تحتوي على المادة الفعالة في خليط مع زيت نباتي، أو زيت برافين، أو مادة حاملة أخرى مناسبة للكبسولات الشرجية الجيلاتينية؛ أو

في شكل حقنة شرجية صغيرة جاهزة التحضير؛ أو

في شكل حقنة شرجية صغيرة تحتوي على تركيبة جافة يتم حلها في مذيب مناسب قبل استخدامها مباشرة.

وقد يتم تحضير المستحضرات السائلة التي تعطى عن طريق الفم وذلك في شكل أشربة أو معلقات، أي في شكل محاليل أو معلقات تحتوي على نسبة من المكون الفعال تتراوح من ٠,١٪ إلى ٢٠٪ بالوزن وتتكون بالنسبة الباقية من سكريات sugar أو كحولات سكرية sugar alcohols مع خليط من الإيثانول ethanol ، والماء، والجلسرول glycerol ، والبروبيلين جليكول propylene glycol، والبولي إثيلين جليكول polyethylene glycol. ويمكن – عند الرغبة – أن تشتمل تلك المستحضرات السائلة على مواد ملونة، أو مواد منكهة، أو سكرين saccharine وكربوكسي ميثيل سيليلوز carboxymethyl cellulose، أو مواد مغلظة. وقد يتم أيضاً تحضير المستحضرات السائلة التي تعطى عن طريق الفم، وذلك في شكل مسحوق جاف يتم حله بواسطة مذيب مناسب قبل الاستخدام.

وقد يتم تحضير المحاليل التي تعطى عن غير طريق القناة الهضمية، وذلك في شكل محلول لمركب هذا الاختراع في مذيب مقبول صيدلانياً، ويفضل أن يكون ذلك بتركيز يتراوح من ٠,١٪ إلى ١٠٪ بالوزن. وقد تحتوي تلك المحاليل أيضاً على مكونات مثبتة و/أو مكونات منظمة، وتتم تعبئتها في وحدات للجرعة في شكل أمبولات أو زجاجات. وقد تحضر أيضاً المحاليل التى تعطى عن غير طريق القناة الهضمية في شكل مستحضر جاف يتم حله بمذيب مناسب قبل الاستعمال مباشرة.

وتتفاوت إلى حد كبير الجرعة اليومية النمطية من المادة الفعالة، ويعتمد ذلك على عوامل مختلفة مثل احتياجات المريض، وطريقة تناول الجرعة، ونوعية المرض. وبصفة عامة تتراوح الجرعات التي تعطى عن غير طريق القناة الهضمية من ٥ إلى ١٠٠٠ مجم من المادة الفعالة يومياً.

ويمكن أيضاً استخدام مركبات الاختراع في تركيبات مع مكونات أخرى فعالة، وذلك للعـــلاج أو الوقاية من حالات مرضية تشتمل على عدوى helicobacter pylori التي تصيب الغشاء المخـاطي في معدة الإنسان. وهناك مكونات أخرى فعالة قد تعمل كمضادات ميكروبية، وتحديداً:

- المضادات الحيوية b- لاكتـام b-lactam antibiotics، مثـل amoxicillin, ampicillin, cephalothin, cefaclor ، أو cefixime ؛

- macrolides مثل erythromycin ، أو clarithromycin ؛

- tetracyclines مثل tetracycline، أو doxycycline ؛

- aminoglycosides مثل gentamycin ، أو kanamycin، أو amikacin ؛

- quinolones مثل norfloxacin ، أو ciprofloxacin ، أو enoxacin ؛

- مواد أخرى مثل metronidazole ، أو nitrofurantoin ، أو chloramphenicol أو ،

- مستحضرات تحتوي على أملاح bismuth مثل الســترات الفرعيــة للـــ bismuth، أو السلسيلات الفرعية للبزموت bismuth subsalicylate ، أو الكربونات الفرعيـــة للـبزموت bismuth subcarbonate ، أو النترات الفرعية للبزموت bismuth subnitrate، أو الجـالات الفرعية للبزموت bismuth subgallate.

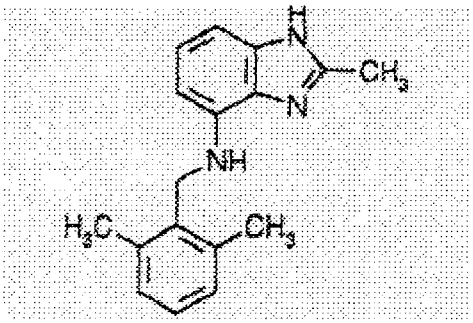
الوصف التفصيلي

الأمثلة:

١- تحضير مركبات الاختراع:

مثال رقم ١ – ١:

٥ تخليق 4-(2,6-dimethylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole :

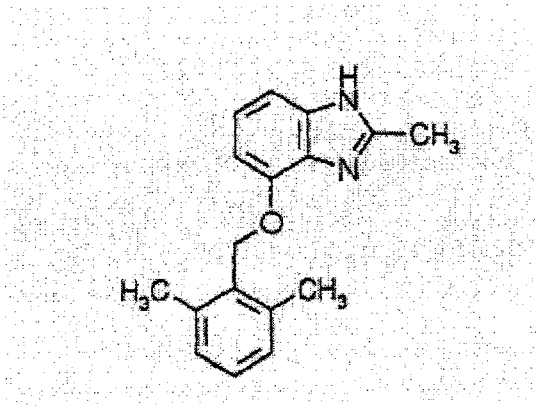


تمت إذابة ٤- أمينو -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-amino-2-methylbenzimidazole (٦ جرام، ٠,٠٤١ مول) في أسيتونتريل acetonitrile (١٢٠مل). وقد أضيف إلى هذا المحلول 2,6-dimethylbenzylchloride (٦,٣ جرام، ٠,٠٤١ مول)، وكربونات الصوديوم sodium ١٠ carbonate (١٦ جرام، ٠,١٥ مول)، وكمية حفازة من يوديد الصوديوم sodium iodide، مع تسخين خليط التفاعل إلى درجة الارتجاع لمدة ٣ ساعات. وقد تمت إزالة كربونات الصوديوم sodium carbonate بالترشيح، ثم غسلت بكلوريد الميثيلين methylene chloride. وبعد تبخير المذيب في وسط مفرغ الهواء تم الحصول على مادة متبقية زيتية، وهذه المادة تم اخضاعها لكروماتوجراف وميض على جل السيليكا silica gel ، مع كلوريد الميثيلين methylene chloride ١٥ والميثانول methanol بنسبة ١٠: ١. وقد تمت بلورة المادة المتبقية بمعالجتها ب أسيتات الإيثيل ethyl acetate للحصول بذلك على ٣.٣ جرام (٣٠٪) من مركب العنوان.

(H-NMR, 300 MHz, CDCl3): 2.35 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.45 (bs, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.95-7.15 (m, 4H).

مثال رقم ١- ٢:

تخليق 4-(2,6-dimethylbenzyloxy)-2-methylbenzimidazole:



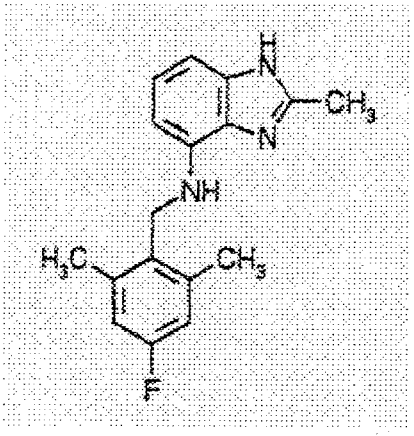
تمت إذابة ٤- هيدروكسي -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-hydroxy-2-methylbenzimidazole (٠,٥٩ جرام، ٤ ملي مول) في acetonitrile (١٥ مل). وإلى هذا المحلول تمت إضافة ٢، ٦- داي ميثيل بنزيل كلوريد 2,6-dimethylbenzylchloride (٠,٥٢ جرام، ٤ ملي مول)، وهيدروكسيد صوديوم sodium hydroxide (٠,١٦ جرام، ٤ ملي مول) (مذاباً في ١ مل ماء)، وتم تسخين خليط التفاعل إلى درجة الارتجاع لمدة ساعتين. وقد بخر المذيب تحت ضغط منخفض وتمت إذابة المادة المتبقية في كلوريد الميثيلين methylene chloride ، ثم غسلت تلك المادة بهيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (٢ مولار). وقد دخلت بعد ذلك الطبقة العضوية وتم تجفيفها بواسطة كبريتات الصوديوم sodium sulfate ، ثم بخرت تحت ضغط منخفض. كما تمت تنقية المادة الزيتية المتبقية بواسطة كروماتوجراف وميض على جل السيليكا silica gel ، وتم فصل المنتج تتابعياً بواسطة methylene chloride يحتوي على ٥٪

ميثانول methanol. وبعد التبلور من الأسيتو نتريل acetonitrile تم الحصول على ٠,١٨ جـــرام (١٨٪) من مركب العنوان.

(H-NMR, 300 MHz, DMSO-d_6): 2.3 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.2 (t, 1H).

٥ مثال رقم ١-٣:

تخليق 4-(2,6-dimethyl-4-fluorobenzylamino)-2-methylbenzimidazole



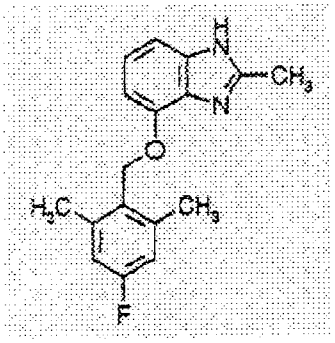
تمت إذابة ٤- أمينو -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-amino-2-methylbenzimidazole (٠,٦ جـــرام، ٤,١ ملي مول) في الأسيتونتريل acetonitrile (١٠ مل). وإلى هذا المحلول تمت إضافـــة ٢، ٦-١٠ داي ميثيل -٤- فلورو - بنزيل بنزيل بروميـــد 2,6-dimethyl-4-fluoro-benzylbenzylbromide (٠,٨٩ جرام، ٤,١ مول)، وكربونات بوتاسيوم potassium carbonate (٠,٦٨ جرام، ٤,٩ ملـــي مول)، وتمت تدفئة الخليط في درجة ٧٥- ٨٠°م لمدة ٣ ساعات. وبعد ذلك برد خليـــط التفـــاعل إلى درجة حرارة الغرفة، ثم أضيف إليه كلوريد الميثيلين methylene chloride (٢٥ مل) والمـــاء (٢٥ مل). وقد تم فصل الطبقة العضوية ثم جففت هذه الطبقـــة بواســـطة كبريتـــات الصوديـــوم ١٥ sodium sulfate وتم تبخيرها تحت ضغط منخفض. وبعد ذلك بلورت المادة المتبقية مرتين مـــن

أسيتات الإيثيل ethyl acetate ، ثم نقيت بواسطة كروماتوجراف عمود على جل السيليكا silica gel باستخدام كلوريد ميثيلين methylene chloride يحتوي على ١٠٪ ميثانول methanol كمادة للفصل التتابعي، وتم بذلك الحصول على ٠,٢٦ جرام (٢٢٪) من مركب العنوان.

(H-NMR, 300 MHz, $CDCl_3$): 2.3 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.35 (bs, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (t, 1H).

مثال رقم ١-٤:

تخليق 4-(2,6-dimethyl-4-fluorobenzyloxy)-2-methylbenzimidazole



تمت إذابة ٤- هيدروكسي -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-hydroxy -2-methylbenzimidazole (٠,٥٧ جرام، ٣,٨ ملي مول) في الأسيتونتريل acetonitrile (٤ مل). وإلى هذا المحلول تمت إضافة هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (٠,١٧ جرام، ٤٣ ملي مول) (مذاباً في ١ مل ماء)، و ٢، ٦- داي ميثيل -٤- فلورو بنزيل بروميد 2,6-dimethyl-4- and fluorobenzylbromide (٠,٨٢ جرام، ٣,٨ ملي مول) مذاباً في الأسيتونتريل acetonitrile (٦ مل)، ثم سخن خليط التفاعل إلى درجة الارتجاع لمدة ٨٠ دقيقة مع التقليب لمدة ٢٠ ساعة في درجة حرارة الجو العادية. وإلى خليط التفاعل تمت إضافة كلوريد الميثيلين methylene chloride (٢٥ مل) والماء (٢٥ مل). وقد تم فصل الطبقة العضوية ثم غسلت ٣ مرات بهيدروكسيد

الصوديوم sodium hydroxide (٢ مولار) وتم تجفيفها بواسطة كبريتات الصوديوم sodium sulfate ، ثم بخرت تحت ضغط منخفض. كما تم تبلر المادة المتبقية من أسيتات الإيثيل ethyl acetate ثم نقيت مرتين بواسطة كروماتوجراف عمود على جل السيليكا silica gel باستخدام (أ) كلوريد الميثيلين methylene chloride والميثانول methanol بنسبة ١٠: ١، و (ب) أسيتات الإيثيل ethyl acetate والميثانول methanol وحمض الأسيتيك acetic acid والماء بنسبة ٩٦: ٦: ٦: ٤، وتم بذلك الحصول على ٠,٠٦٦ جرام (٦٪) من مركب العنوان.

(H-NMR, 300 MHz, DMSO-d_6): 2.3 (s, 6H), 2.5 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.25 (d, 1H).

مثال رقم ١-٥:

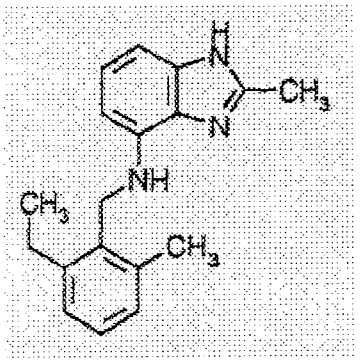
تخليق 4-(2,6-dimethylbenzylamino)-1,2-dimethylbenzimidazole

تمت إذابة ٤- (٢، ٦- داي ميثيل بنزيل أمينو) -٢- ميثيل بنزيميدازول -4-(2,6-dimethylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole (٠,٢ جرام، ٠,٧٥ ملي مول) من الأسيتونتريل acetonitrile (١٥ مل). وإلى هذا المحلول أضيف يوديد الميثيل methyl iodide (٠,٠٥ مل، ٠,٨٢ ملي مول) وكربونات البوتاسيوم potassium carbonate (٠,٢ جرام، ١,٤ ملي مول)، وتم تقليب خليط التفاعل في درجة حرارة الجو العادية لمدة ٢٠ ساعة. وقد أزيلت الجوامد بالترشيح ثم غسلت بكلوريد الميثيلين methylene chloride. وبعد التبخير في وسط مفرغ الهواء تم الحصول على مادة متبقية زيتية، وهذه خضعت لكروماتوجراف وميض على جل السيليكا silica gel باستخدام كلوريد الميثيلين methylene chloride والميثانول methanol بنسبة ١٠: ١. وبعد التبلور من الأسيتونتريل acetonitrile تم الحصول على ٠,٠١٨ جرام (٩٪) من مركب العنوان.

(H-NMR, 500 MHz, $CDCl_3$): 2.4 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.4 (d, 2H), 4.55 (bs, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.7 (d, 1H) 7.05 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (t, 1H).

مثال رقم ١-٦:

تخليق 4-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole

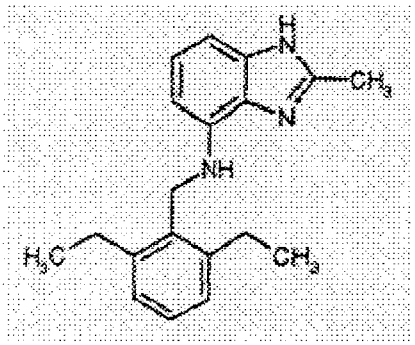


تمت إذابة ٤- أمينو -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-amino-2-methylbenzimidazole (٠,٤ جـــرام ، ٢,٧ ملي مول)، و ٢- إيثيل -٦- ميثيل بنزيل كلوريد 2-ethyl-6-methylbenzylchloride (٠,٤٦ جرام، ٢,٧ ملي مول) في ١٠ مل داي ميثوكسي إيثان. dimethoxyethane وقد أضيف إلى هـــذا المحلول كربونات صوديوم Sodium carbonate (٠,٥ جرام، ٤,٧ ملي مول) و (٠,٢ جرام، ٤,٧ ملي مول) من يوديد البوتاسيوم potassium iodide، مع تسخين خليط التفاعل إلى درجة الارتجاع لمدة ساعتين. وقد أزيلت الأملاح غير العضوية بالترشيح، ثم غسلت بواسطة الـــداي ميثوكســـي إيثان dimethoxyethane. وبعد ذلك تم تبخير نواتج الترشيح إلى حد الجفاف، ثـــم نقيـــت المـــادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف عمود على جل السيليكا silica gel ، وتم فصـــل المنتـــج تتابعيـــاً بواسطة خليط يحتوي على كلوريد الميثيلين methylene chloride وأسيتات الإيثيـــل ethyl acetate بنسبة ٥٠: ٥٠، وتم بذلك الحصول على ٠,٢١ جرام من مركب العنوان.

(H-NMR, 400 MHz, CDCl3): 1.1 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.45 (bs, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.95-7.20 (m, 4H).

مثال رقم ١-٧:

تخليق 4-(2,6-diethylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole

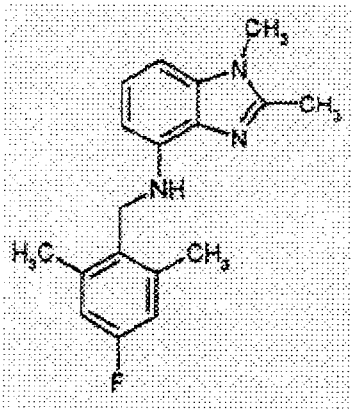


تمت إذابة ٤- أمينو -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-Amino-2-methylbenzimidazole (٠,٧٩ جرام، ٥,٤ ملي مول)، و ٢، ٦- داي إيثيل بنزالدهيد 2,6-diethylbenzaldehyde (١,١ جرام، ٦.٦ ملي مول) في الميثانول methanol (٣٠ مل). وقد تمت إضافة كلوريد الزنك zinc chloride (٠,٩ جرام، ٦.٦ ملي مول)، وبعد ذلك تمت إضافة $NaBH_3CN$ (٠,٤٢ جرام، ٦.٦ ملي مول) في أجزاء صغيرة، مع تسخين الخليط إلى حد الارتجاع في وسط من الأرجون argon لمدة ٣ ساعات، ومع التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. وقد صب الخليط بعد ذلك في محلول مائي من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (1M) (٥٠ مل)، وتم استخلاص المعلق الأصفر الناتج باستخدام DCM ، ثم غسل المحلول العضوي باستخدام محلول ملحي وتم تجفيفه باستخدام كبريتات الصوديوم sodium sulfate ، ثم بخر تحت ضغط منخفض. وقد نقيت المادة الزيتية المتبقية (١,٨ جرام) عن طريق التبلر من الخليط المحتوى على أسيتات الإيثيل ethyl acetate والأسيتونتريل acetonitrile للحصول بذلك على ٠,٦٥ جرام (٤١٪) من مركب العنوان.

(H-NMR, 300 MHz, $CDCl_3$): 1.2 (t, 6H), 2.5 (s, 3H), 2.27 (q, 4H), 4.35 (d, 2H), 4.45 (bs, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.0-7.25 (m, 4H), 9.0 (bs, 1H).

مثال رقم ١-٨:

تخليق 4-(2,6-dimethyl-4-fluorobenzylamino)- 2 ,2-dimethylbenzimidazole

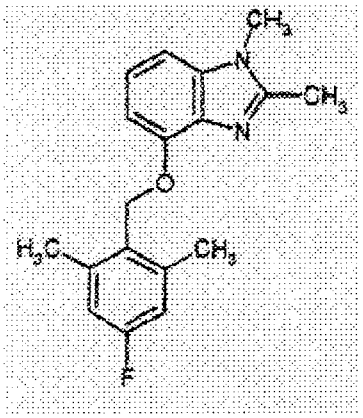


تمت إذابة ٤- (٢، ٦- داي ميثيل -٤- فلورو بنزيل أمينو) -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-(2,6-Dimethyl-4-fluorobenzylamino)-2-methylbenzimidazole (٠,١ جرام، ٠,٣٥ ملي مول) في ١، ٢- داي ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane (٣ مل). وقد أضيف إلى المحلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide الصلب (٢٥ مجم، ٠,٦٣ ملي مول)، وبروميد التترا بيوتيل أمونيوم tetrabutylammonium bromide (٥ مجم، ٠,٠١٦ ملي مول)، مع تقليب الخليط لمدة ١٥ دقيقة في درجة حرارة الجو العادية. وبعد ذلك تمت إضافة يوديد الميثيل methyl iodide (٦٠ مجم، ٠,٤٢ ملي مول) مع تقليب خليط التفاعل في درجة حرارة الجو العادية لمدة ٢,٥ ساعة. وقد أزيلت المذيب بالتبخير تحت ضغط منخفض، ثم نقيت المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف عمود على جل السيليكا silica gel باستخدام كلوريد الميثيلين methylene chloride وأسيتات الإيثيل ethyl acetate بنسبة ٥٠: ٥٠ كمادة للفصل التتابعي، وتم بذلك الحصول على ٨٠ مجم (٧٦٪) من مركب العنوان.

(H-NMR, 300 MHz, $CDCl_3$): 2.38 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.32 (d, 2H), 4.44 (bs, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.18 (t, 1H).

مثال رقم ١-٩:

تخليق 4-(2,6-dimethyl4-fluorobenzyloxy)-1,2-dimethylbenzimiidazole.



تمت إذابة ٤- (٢، ٦- داي ميثيل -٤- فلورو بنزيل أوكسي) -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-(2,6-dimethyl-4-fluorobenzyloxy)-2-methylbenzimidazole (١٨٠ مجم، ٠,٦٣ ملي مول) في ١، ٢- داي ميثيل أوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane (٦ مل). وقد أضيف إلى هذا المحلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (٢٦ مجم، ٠,٦٥ ملي مول) ويوديد الميثيل methyl iodide (٠,٤٧ مل، ٠,٧٦ ملي مول) مع تقليب خليط التفاعل في درجة حرارة الجو العادية لمدة ٣,٥ ساعة. وبعد تبخير المذيب تمت تنقية المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف على جل السيليكا silica gel باستخدام كلوريد الميثيلين methylene chloride والميثانول methanol بنسبة ١٠ : ١. وقد أدت المعالجة الكروماتوجرافية لواحد من الأجزاء المتحصل عليها على السيليكا silica باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate كمادة للفصل التتابعي إلى الحصول على ٤٠ مجم (٢١٪) من مركب العنوان.

(H-NMR, 300 MHz, $CDCl_3$): 2.40 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.19 (t, 1H).

مثال رقم ١-١٠:

تحضير ملح Hydrochloride Salt of 4-(2,6-dimethylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole

تمت إذابة ٤- (٢، ٦- داي ميثيل بنزيل أمينو) -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-(2,6-dimethylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole (٠,٥ جرام، ١,٩ ملي مول) في أسيتات الإيثيل ethyl acetate (٢٠ مل) والميثانول methanol (٦ مل). وإلى هذا المحلول تمت إضافة حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid (١٢ مولار) (٠,١٦ مل، ١,٩ مول) مع تقليب الخليط في درجة حرارة الجو العادية لمدة ٥ دقائق. وقد تم ترشيح الملح المترسب وتجفيفه للحصول بذلك على المنتج المطلوب في شكل مادة صلبة بللورية بيضاء (٠,٤٥ جرام، ٧٩٪).

H-NMR, 500 MHz, MeOD): 2.4 (s, 6H), 2.8 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.4 (t, 1H).

مثال رقم ١-١١:

تحضير ملح حمض Methanesulfonic Acid Salt of 4-(2,6-dimethylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole

تمت إذابة ٤- (٢، ٦- داي ميثيل بنزيل أمينو) -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-(2,6-dimethylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole (٠,٥ جرام، ١,٩ ملي مول) في أسيتات الإيثيل ethyl acetate (٢٠ مل) والميثانول methanol (٧ مل). وإلى هذا المحلول تمت إضافة حمض ميثان سلفونيل methanesulfonic acid (٠,١٨ جرام، ١,٩ ملي مول)، مع تقليب الخليط

في درجة حرارة الجو العادية لمدة ٥ دقائق. وقد رشح الملح المترسب وتم تجفيفه للحصول على المنتج المطلوب في شكل مادة صلبة بللورية بيضاء (٠,٥٨ جرام، ٨٥٪).

H-NMR, 500 MHz, MeOD): 2.4 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.4 (t, 1H).

٢- تحضير المركبات الوسيطة:

مثال رقم ٢-١:

تخليق 2,6-dimethyl-4-fluoro-benzylbromide

تم تقليب خليط يحتوي على ٣، ٥- داي ميثيل فلورو بنزين 3,5-dimethyl-fluorobenzene (٥ جرام، ٠,٠٤ مول)، وبارافورمالدهيد paraformaldehyde (١٥ جرام)، وحمض هيدروبروميك hydrobromic acid (٧٠ مل) (٣٠٪ في حمض أسيتيك acetic acid)، وحمض أسيتيك acetic acid (٢٥ مل) وذلك في درجة حرارة الجو العادية لمدة ٤,٥ ساعة. وإلى هذا الخليط تمت إضافة الماء مع إيثر البترول petroleum ether، ثم فصلت الطبقة العضوية وتم تجفيفها بواسطة كبريتات الصوديوم sodium sulfate ، ثم بخرت بعناية تحت ضغط منخفض. وقد نقيت المادة المتبقية بواسطة كروماتوجراف عمود على جل السيليكا silica gel باستخدام إيثر البترول petroleum ether كمادة للفصل التتابعي، للحصول بذلك على منتج العنوان (٣,٧ جرام، ٤٣٪).

(H-NMR, 300 MHz, CDCl3): 2.5 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.75 (d, 2H).

مثال رقم ٢-٢:

تخليق 2-ethyl-6-methylbenzylchloride

تمت إذابة كحول ٢- إيثيل -٦- ميثيل بنزيل 2-Ethyl-6-methylbenzylalkohol (١ جرام، ٦,٦٧ ملي مول) في ١٠ مل من كلوريد الميثيلين methylene chloride. وقد أضيف كلوريد الثيونيل thionyl chloride (١ جرام، ٨,٥ ملي مول) وتم تقليب الخليط طوال فترة الليل في درجة حرارة الجو العادية. وبعد ذلك بخر الخليط وتمت إذابة المادة المتبقية في كلوريد الميثيلين methylene chloride، ثم رشحت تلك المادة خلال ٥ جرام من جل السيليكا silica gel. وبعد تبخير نواتج الترشيح تم الحصول على ١ جرام (٨٩٪) من مركب العنوان (زيت).

(H-NMR, 300 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H).

٣- الاختبارات البيولوجية:

٣-١: التجارب المعملية:

تثبيط إفراز الحمض في غدد معدية معزولة في أرنب.

تم قياس التأثير التثبيطي على إفراز الحمض معملياً في غدد معدية في الأرنب، وذلك وفق الطريقة التي جاء وصفها في Berglindh et al. (1976) Acta Physiol. Scand. 97, 401-414.

أبدت المركبات وفق الأمثلة من ١-١ إلى ١-٧ قيماً لـ IC_{50} تقل عن ١,٦ ميكرومولار.

المركب "A" للمقارنة (٤- بنزيل أمينو -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-benzylamino-2-methylbenzimidazole) هو عبارة عن المركب الوارد في عنصر الحماية رقم ١ في براءة الاختراع الأوروبية رقم ٠٢٦٦٦٣٥٦ - ب ، حيث:

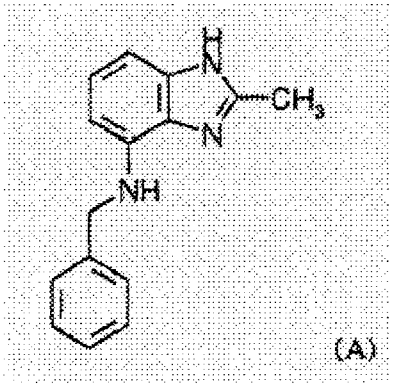
A عبارة عن CH_2NH؛

- R^2 ، R^3، R^4، R^5، R^6 عبارة عن هيدروجين hydrogen ؛

n عبارة عن ١؛

R^1 عبارة عن مجموعة لها الصيغة II وفيها تكون R^7 و R^8 و R^9 عبارة عن هيدروجين hydrogen.

أبدى المركب "A" للمقارنة قيماً لـ IC_{50} قدرها ١٢,٩ ميكرومولار.



(A)

المركب "B" للمقارنة (٤- بنزيل أوكسي -٢- ميثيل بنزيميدازول 4-benzyloxy-2-methyl benzimidazole) هو عبارة عن المركب الذي ورد في عنصر الحماية رقم ١ في براءة الاختراع الأوروبية رقم ٠٢٦٦٣٢٦ - ب ، حيث:

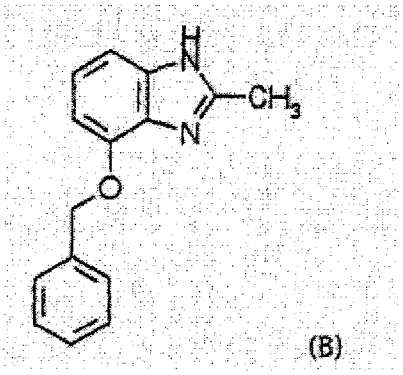
- A عبارة عن CH_2O؛

R^2 ، R^3، R^4، R^5، R^6 عبارة عن H؛

n = ١؛

R^1 عبارة عن مجموعة لها الصيغة II حيث R^7 و R^8 و R^9 عبارة عن هيدروجين hydrogen.

أبدى المركب "B" قيمة لـــ IC_{50} قدرها ٧,٨ ميكرومولار.



(B)

٥

لقد أبدت المركبات وفق هذا الاختراع تأثيراً تثبيطياً أفضل بكثير على إفراز الحمـــض معمليـــاً مقارنة بالمركبات "A" و "B" التي تحمل مجموعة فينيل غير مستبدلة. ويمكن الاســـتنتاج بـــأن التاثير المتطور قد نتج عن مجموعة الفينيل phenyl في المركبـــات وفـــق الاختـــراع، وهـــي المجموعات التي بها استبدال بألكيل صغير lower alkyl في الموضع -٢ و ٦.

١٠ ٣-٢ تجارب الكائن الحي:

التأثير التثبيطي على إفراز الحمض في أناث الجرذان:

استخدمت في هذه التجارب أناث جرذان من سلالة Sprague-Dawly . وقد جهـــزت الجـــرذان بناسور في المعدة وفي الجزء العلوي من الإثنى عشر وذلك لجمع إفرازات المعـــدة، ولإعطـــاء مواد الاختبار، على التوالي. وقد أعطيت فترة قدرها ١٤ يوماً للشفاء بعد الجراحة وقبـــل بـــدء

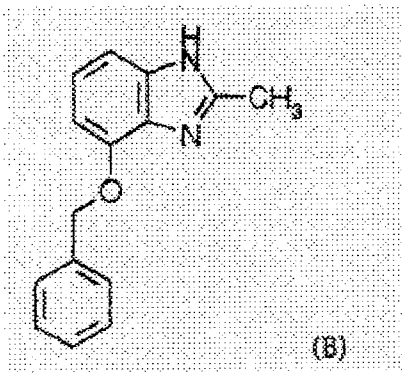
١٥ الاختبار.

R^2 ، R^3، R^4، R^5، R^6 عبارة عن H؛

n = ١؛

R^1 عبارة عن مجموعة لها الصيغة II حيث R^7 و R^8 و R^9 عبارة عن هيدروجين hydrogen.

أبدى المركب "B" قيمة لـــ IC_{50} قدرها ٧,٨ ميكرومولار.



٥

لقد أبدت المركبات وفق هذا الاختراع تأثيراً تثبيطياً أفضل بكثير على إفـــراز الحمـــض معمليـــاً مقارنة بالمركبات "A" و "B" التي تحمل مجموعة فينيل غير مستبدلة. ويمكن الاستنتاج بأن التاثير المتطور قد نتج عن مجموعة الفينيل phenyl في المركبات وفق الاختراع، وهي المجموعات التي بها استبدال بألكيل صغير lower alkyl في الموضع -٢ و ٦.

١٠ ٣-٢ تجارب الكائن الحي:

التأثير التثبيطي على إفراز الحمض في أناث الجرذان:

استخدمت في هذه التجارب أناث جرذان من سلالة Sprague-Dawly . وقـــد جـــهزت الجـــرذان بناسور في المعدة وفي الجزء العلوي من الأنثى عشر وذلك لجمع إفرازات المعدة، ولإعطاء مواد الاختبار، على التوالي. وقد أعطيت فترة قدرها ١٤ يوماً للشفاء بعد الجراحة وقبل بدء الاختبار.

وقبل الاختبارات الإفرازية منعت الحيوانات من تناول الغذاء ولكن سمح لها بتناول الماء لمدة ٢٠ ساعة. وقد غسلت المعدة تكراراً بواسطة الناسور باستخدام ماء الصنبور في درجة حرارة ٣٧°م، مع ٦ مل من Ringer-Glucose تحت الجلد. وقد تم حث إفراز الحمض عن طريق التسريب تحت الجلد لمدة ٢,٥ –٤ ساعات (١,٢ مل/ ساعة) لمركبات البنتاجاسترين pentagastrin والكرباكول carbachol (٢٠ ، ١١٠ نانو مول/ كجم/ ساعة على التوالي). وأثناء هذه الفترة تم جمع الإفرازات المعدية على أجزاء لمدة ٣٠ دقيقة. وقد أعطيت مواد الاختبار أو المادة الناقلة أما بعد بدء التحفيز بمدة ٦٠ دقيقة (جرعة في الوريد وفي الإثنى عشر، مل/ كجم)، أو قبل بدء التحفيز بمدة ساعتين (جرعة عن طريق الفم، ٥ مل/ كجم، بعد إغلاق الناسور المعدى). ويمكن زيادة الفاصل الزمني بين إعطاء الجرعة وبين حث الإفراز المعدي وذلك لدراسة مدة التأثير. وقد أجريت المعايرة الحجمية لعينات السائل المعدي وصولاً إلى رقم هيدروجيني (pH) قدره ٧ باستخدام هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (٠,١ مولار)، وتم حساب المخرجات الحمضية على أساس ناتج المعايرة الحجمية والتركيز.

وهناك حسابات أخرى تقوم على متوسط استجابات مجموعة تتكون من ٤–٦ جرذان. وفي حالة إعطاء التركيبة أثناء فترة التحضير فإنه يتم هنا التعبير عن المخرجات الحمضية أثناء فترة ما بعد تناول مادة الاختبار أو المادة الناقلة وذلك كاستجابات تجزيئية، مع تثبيت مخرجات الحمض في فترة ٣٠ دقيقة بعد تناول التركيبة عند القيمة "١". ويتم حساب النسبة المئوية للتثبيط من الاستجابات التجزيئية لمركب الاختبار وللمادة الناقلة. وفي حالة تناول التركيبة قبل عملية التحفيز يتم حساب النسبة المئوية للتثبيط مباشرة من مخرجات الحمض المسجلة بعد مركب الاختبار والمادة الناقلة.

الإتاحة الحيوية في الجرذ:

استخدمت جرذان بالغة من سلالة Sprague-Dawley وقبل بدء التجارب بـ ١-٣ أيام جهزت جميع الجرذان بناسور في الشريان السباتي بعد إجراء عملية التخدير. كما تم تجهيز الجرذان المستخدمة في تجارب الحقن في الوريد بناسور في الوريد الودجي Popovic (1960) J. Appl. Physiol. 15, 727-728)، وكانت أدوات الناسور بارزة إلى الخارج عند مؤخرة العنق.

تم سحب عينات الدم (٠,١- ٠,٤ جرام) من الشريان السباتي على فواصل زمنية قدرها ٥,٥ ساعة بعد إعطاء الجرعة، وحفظت العينات بالتجميد إلى أن يحين موعد تحليل مركب الاختبار.

وقد تم تقييم درجة الإتاحة الحيوية عن طريق حساب خارج قسمة المساحة الواقعة أسفل منحنى تركيز الدم/ البلازما (AUC) بعد إعطاء التركيبة (١) في الإثنى عشر أو عن طريق الفم، و (٢) بعد تناولها في الوريد في نموذج جرذ أو كلب على التوالي.

تم تحديد المساحة الواقعة أسفل منحنى تركيز الدم مقابل المساحة الواقعة أسفل منحنى الزمن (AUC) وذلك باستخدام قاعدة لوغاريتم/ شبه المنحرف الخطي والاستقراء إلى ما لا نهاية بقسمة تركيز الدم الذي تم تحديده أخيراً على ثابت معدل الاستبعاد في الطور النهائي. وقد تم حساب النسبة المئوية للإتاحة الحيوية الجهازية (F%) بعد إعطاء التركيبة في الإثنى عشر أو عن طريق الفم، وذلك بالمعادلة الآتية:

$$F(\%)=(AUC\ (p.o.\ or\ i.d.)/AUC\ (i.v.))*100.$$

تثبيط إفراز الحمض المعدي والإتاحة الحيوية في كلب واعٍ:

استخدمت كلاب من سلالة Labrador أو Harrier من كلا الجنسين، وتم تجهيزها بناسور في الإثنى عشر لإعطائها مركبات الاختراع أو المادة الناقلة، مع ناسور معدي أو جيب من نوع Heidenhaim لجمع إفرازات المعدة.

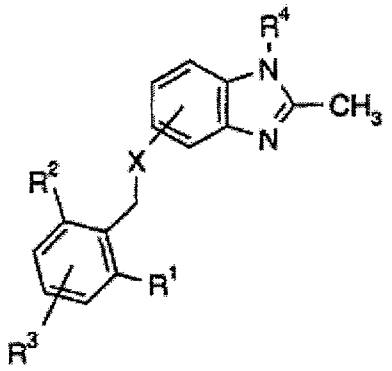
وقبل الاختبارات الإفرازية منعت الحيوانات عن الطعام لمدة ١٨ ساعة، ولكن سمح لها بتناول الماء بحرية. وقد تم حث إفراز الحمض المعدي لمدة ٦,٥ ساعة تم خلالها تسريب الهستامين داي هيدروكلوريد histamine dihydrochloride (١٢ مل/ ساعة) بجرعة تنتج حوالي ٨٠٪ من الاستجابات الإفرازية القصوى للحيوان الواحد، وتم جمع السوائل المعدية في إجزاء متتالية على فترات قدرها ٣٠ دقيقة. وقد أعطيت مادة الاختبار أو المادة الناقلة عن طريق الفم أو في الوريد أو بعد ساعة ونصف من بدء تسريب الهستامين histamine بحجم قدره ٠,٥ مل / كجم من وزن الجسم. وفي حالة التناول عن طريق الفم يجب أن نشير هنا إلى أن مركب الاختبار قد تم إعطاؤه في المعدة الرئيسية المفرزة للحمض في كلب مزود بجيب Heidenham.

تم تحديد حموضة عينات السوائل المعدية عن طريق المعايرة الحجمية إلى رقم هيدروجيني ٧، وتم حسب مخرجات الحمض بعد إعطاء مادة الاختبار أو المادة الناقلة، وهي تعبر عن الاستجابات التجزيئية التي تم تثبيتها عند القيمة "1" قبل تناول المادة. وقد حسبت النسبة المئوية للتثبيط من الاستجابات التجزيئية الحادثة بواسطة مركب الاختبار أو المادة الناقلة.

وقد أخذت عينات الدم لتحليل تركيز مركب الاختبار في البلازما، وذلك على فواصل زمنية قدرها ٤ ساعات بعد إعطاء الجرعة. وقد تم فصل البلازما وتجميدها خلال ٣٠ دقيقة بعد الجمع، ثم أجريت لها عمليات التحليل. وقد حسبت الإتاحة الحيوية الجهازية (F%) بعد تناول الجرعة عن طريق الفم وذلك بنفس الطريقة السابقة والخاصة بنموذج الجرذ.

عناصر الحماية

١ ١- مركب الصيغة العامة (I):



٢ I

٣ أو ملح منه مقبول من الناحية الصيدلانية، حيث:

٤ R^1 عبارة عن C_1-C_6 alkyl ؛

٥ R^2 عبارة عن C_1-C_6 alkyl ؛

٦ R^3 الواقعة في أي من الموضع ٣ أو ٤ أو ٥ في حلقة phenyl تكون عبارة عن:

٧ (أ) هيدروجين hydrogen ، أو

٨ (ب) هالوجين halogen ، أو

٩ (جـ) C_1-C_6 alkyl ؛

١٠ R^4 عبارة عن:

١١ (أ) هيدروجين hydrogen ، أو

١٢ (ب) C_1-C_6 alkyl.

١٣ X التي تكون متصلة بحلقة غير متجانسة في الموضع ٤ أو الموضع ٧ تكـــون

١٤ عبارة عن:

١٥ (أ) NH ، أو

١٦ (ب) أكسجين O.

١ ٢ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ١، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، حيث تكون
٢ X متصلة بالحلقة غير المتجانسة عند الموضع -٤.

١ ٣ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٢، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، حيث R^1
٢ عبارة عن CH_3 أو CH_2CH_3؛ و R^2 عبارة عن CH_3 أو CH_2CH_3؛ و R^3
٣ عبارة عن H أو 4-F، أو 4-CL ؛ و R^4 عبارة عن H أو CH_3 ؛

١ ٤ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٣، وهو عبارة عن 4-(2,6-
٢ dimethylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole ، أو ملح منه مقبول
٣ صيدلانياً.

١ ٥ - المركب وفقاً عنصر الحماية ٣، وهو عبارة عن 4-(2,6-
٢ dimethylbenzyloxy)-2-methylbenzimidazole ، أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

١ ٦ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٣، وهو عبارة عن 4-(2,6-dimethyl-4-
٢ fluorobenzylamino)-2-methylbenzimidazole ، أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

١ ٧ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٣، وهو عبارة عن 4-(2,6-dimethyl-4-
٢ fluorobenzyloxy)-2-methylbenzimidazole ، أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

١ ٨ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٣، وهو عبارة عن 4-(2,6-
٢ dimethylbenzylamino)-1,2-dimethylbenzimidazole ، أو ملح منه مقبول
٣ صيدلانياً.

٩ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٣، وهو عبارة 4-(2-ethyl-6-methylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole ، أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

١٠ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٣، وهو عبارة عن 4-(2,6-diethylbenzylamino)-2-methylbenzimidazole ، أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

١١ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٣، وهو عبارة عن 4-(2,6-dimethyl-4-fluorobenzylamino)-1,2-dimethylbenzimidazole ، أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

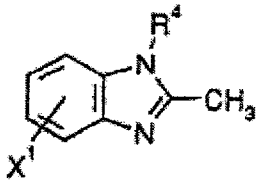
١٢ - المركب وفقاً لعنصر الحماية ٣، وهو عبارة عن 4-(2,6-dimethyl-4-fluorobenzyloxy)-1,2-dimethylbenzimidazole ، أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

١٣ - مركب عبارة عن ملح هيدروكلوريد hydrochloride salt للمركب وفق أي من عناصر الحماية من ١ إلى ١٢.

١٤ - مركب عبارة عن ملح حمض ميثان سلفونيك methanesulfonic acid salt للمركب وفق أي من عناصر الحماية من ١ إلى ١٢.

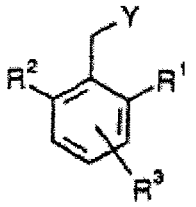
١٥ - المركب وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤، للاستخدام في العلاج.

١٦ – عملية لتحضير المركب وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤، وتشتمل على تفاعل مركب الصيغة II:



II

حيث X^1 عبارة عن NH_2 أو OH متصل بحلقة غير متجانسة عند الموضع ٤– أو ٧؛ و R_4 هي كما جاء تعريفها في الصيغة العامة (I)، وذلك مع مركب الصيغة العامة (III):

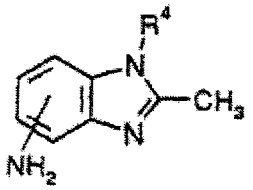


III

حيث R^1 ، R^2 ، R^3 هي كما جاء تعريفها في الصيغة العامة (I)، وحيث Y عبارة عن مجموعة تاركة، ويكون ذلك في مذيب خامل مع أو بدون قاعدة؛ للحصول من هذا التفاعل على المركب (I).

١٧ – عملية لتحضير المركب وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤، وتشتمل على:

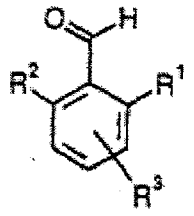
(أ) تفاعل مركب الصيغة العامة IV:



IV

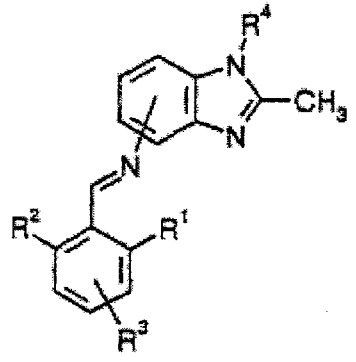
حيث R^4 هي كما جاء تعريفها في الصيغة العامة I، وحيث NH_2 عبارة عن

مجموعة متصلة بحلقة غير متجانسة عند الموضع – ٤ أو ٧، وذلك مع مركب الصيغة (V):



V

حيث R^1 و R^2 و R^3 كما جاء تعريفها في الصيغة العامة (I)، ويكون ذلك في وجود حمض "لويس" وفي مذيب خامل، للحصول على مركب الصيغة العامة (VI):



VI

حيث R^4 هي كما جاء تعريفها في الصيغة (I)، وحيث يكون نيتروجين الإيمين imine nitrogen متصلاً بحلقة غير متجانسة في الموضع –٤ أو ٧.

إختزال مركب الصيغة VI في مذيب خامل تحت ظروف قياسية إلى مركب الصيغة العامة (I).

١٨ – عملية لتحضير المركب وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية ١ أو ٢ أو ٣ أو ٨، حيث R^4 عبارة عن C_1-C_6 ، وتشتمل هذه العملية على ألكلة مركب الصيغة العامة (I) حيث R^4 عبارة عن H ، ويكون ذلك في مذيب خامل مع أو بدون قاعدة، باستخدام مركب الصيغة VII:

$R^4 X^2$

حيث R^4 هي كما جاء تعريفها في الصيغة العامة (I)، و حيث X^2 عبارة عن مجموعة تاركة، للحصول بذلك على مركب الصيغة العامة (I) الذي فيه R^4 عبارة عن C_1-C_6 alkyl.

١٩ - تركيبة صيدلانية تشتمل على المركب وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤، إضافة إلى اشتمالها على مادة ناقلة مقبولة من الناحية الصيدلانية.

٢٠ - استخدام المركب وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤ في تصنيع دواء لتثبيط إفراز أحماض المعدة.

٢١ - استخدام المركب وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤ في تصنيع دواء لعلاج الأمراض الإلتهابية التي تصيب المعدة والأمعاء.

٢٢ - استخدام المركب وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤ في تصنيع دواء للعلاج أو للوقاية من حالات مرضية تشتمل على عدوى Helicobacter pylori في الغشاء المخاطي في معدة الإنسان، ويكون الملح المذكور معداً للاستخدام مع واحد على الأقل من المضادات الميكروبية.

٢٣ - تركيبة صيدلانية للاستخدام في تثبيط إفراز أحماض المعدة، وفيها يكون المكون الفعال عبارة عن المركب وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من ١ إلى رقم ١٤.

٢٤ - تركيبة صيدلانية للاستخدام في علاج الأمراض الإلتهابية التى تصيب المعدة والأمعاء، وفيها يكون المكون الفعال عبارة عن المركب وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤.

٢٥ - تركيبة صيدلانية للاستخدام في العلاج أو الوقاية من حالة مرضية تشتمل على عدوى Helicobacter pylori في الغشاء المخاطي في معدة الإنسان، وفيها يكون المكون الفعال عبارة عن المركب وفق لأي عنصر من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤، بالترافق مع واحد على الأقل من المضادات الميكروبية.