تصميم وتشييد بعض مشتقات البيرازول
ذات الفاعلية المحتمله كمضادات للالتهابات

هذه الرسالة مقدمة لاستيفاء استكمال الحصول على درجة الدكتوراة في العلوم الصيدلية

) قسم الكيمياء الدوائية- جامعة بنى سويف(

رسالة مقدمة من

احمد حسن عبد العزيز ابوسبعه

(ماجستير في الكيمياء الدوائية 2016)

تحت اشراف

ا.م.د / محمد طه السعدي

أستاذ مساعد بقسم الكيمياء الدوائية

كلية الصيدلة – جامعة بني سويف

ا.م.د/ نهى هاني أمين

أستاذ مساعد بقسم الكيمياء الدوائية

كلية الصيدلة – جامعة بني سويف

قسم الكيمياء الدوائية

كلية الصيدلة

جامعة بني سويف

2022

الملخص العربى

تم استهلال الرسالة بدراسة مرجعية حول الأدوية المضادة للالتهابات مع آثار جانبية أقل سمية للقلب .كما يُوضح العمل الحالي تصميم بعض مشتقات ثنائى الاريل بيرازول وثلاثى الاريل بيرازول و وثلاثى الاريل بيرازولين **Va-d** و **VIa-e** و **XIa-g** و **XII** و **XIII** و **XIV** و **XVa-c** و **XIXa-h.** وقد تم التأكد من التركيبات الكيميائية للمركبات المصنعة حديثًا باستخدام التحليل الطيفي والعنصري, وتقدير هذه المركبات للمقايسة المثبطة لـ COXs و LOX و sEH في المختبرومقارنتها بالنسبة إلى celecoxib و Zileuton و AUDA. بالإضافة إلى ذلك ، تم تقييم الأنشطة المضادة للالتهابات / المسكنات في الجسم الحي مقارنة بسيليكوكسيب مع حساب قيم ED_{50} ومؤشر القرحة للمركبات الأكثر فاعلية . **VIa,b,d** و **XIb,c,f** و **XVb,c** و. **XIXd** وأخيرًا ، تم إجراء دراسات النمزجة الجزيئية لمركبات معينة.

تتكون هذه الرسالة من الأجزاء التالية:

1. **المقدمة**
قدم في هذا الجزء مراجعة حول النظرة البيولوجية للالتهاب والأدوية المختلفة المستخدمة في علاجه.

2. **الهدف من الرسالة**
تضمنت أهداف البحث والأهداف الرئيسية التى يقوم عليها هذا البحث.

3. **المناقشه**
عرض هذا القسم الطرق التجريبية العديدة التي يمكن استخدامها لتحضير المركبات الجديده كما اشتمل هذا الجزء على اثبات صحة المركبات المحضرة حديثا بطرق مختلفة بما في ذلك البيانات التحليلية الدقيقة والأشعة تحت الحمراء والكتلة وأطياف ^{1}H NMR و ^{13}C NMR.

4. **الجزء العملي**
يشرح هذا الجزء الإجراءات العملية المستخدمة في تحضير المركبات المصنعة حديثًا كما أنه يحتوي على بياناتهم التحليلية الدقيقة الطيفية والعنصرية.

وفيما يالى المركبات المحضره فى الرسالة :

اولا : مركبات وسيطة موجوده بالتراث

- 4- ميثان سلفونيل فنيل هيدرازين هيدروكلوريد (**I**).
- 1-(1-(4- كلوروفنيل) ايثيليدين)-2-(4-(ميثيل سلفونيل)فنيل)هيدرازين (**III**).
- 3-(4- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سلفونيل) فنيل)-H¹- بيرازول-4- كاربالدهيد(**IV**) .
- 1-(3- نيتروفنيل)-3- فنيل بروب-2-اين-1-اون . **(IXa)**
- 3-(4- كلوروفنيل)-1-(3- نيتروفنيل) بروب -2- اين-1- اون (**IXb**).
- 3-(4- فلوروفنيل)-1-(3- نيتروفنيل) بروب -2- اين-1- اون (**IXc**).
- 1-(3- نيتروفنيل)-3-(بارا- توليل) بروب -2- اين-1- اون (**IXd**).
- 3-(4- ميثوكسى فنيل)-1-(3- نيتروفنيل) بروب -2- اين-1- اون (**IXe**).
- 3-(2- كلوروفنيل)-1-(3- نيتروفنيل) بروب -2- اين-1- اون (**IXf**).
- 3-(فيوران-2- يل)-1-(3- نيتروفنيل) بروب -2- اين-1- اون (**IXg**).
- بارا- سالفامويل فنيل هيدرازين هيدراكلوريد (**X**).
- 1-(4- نيتروفنيل) بيوتان -1و3- داى اون (**XVIIIa**).
- 1-(3- نيتروفنيل) بيوتان – 1و3- داى اون (**XVIIIb**).
- 1-(4- امينوفنيل) بيوتان – 1و3- داى اون (**XVIIIc**).
- 1-(3و4- دايميثوكسى فنيل) بيوتان – 1و3- داى اون (**XVIIId**).

ثانيا : مركبات وسيطة جديدة (غير موجوده بالتراث)

- 3-(4- كلورو فنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول -4- كاربوكسيلك اسيد (**XII**).
- مثيل 3-(4- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول -4- كاربوكسيلات (**XIII**).
- 3-(4- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول -4- كاربوهيدرازيد (**XIV**).

ثالثا : مركبات نهائيه جديدة (غير موجوده بالتراث)

- 4))-3))-N- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول-4- يل)ميثيلين)انيلين (**Va**).
- 4))-3))- N- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول-4- يل)ميثيلين)-4- ميثوكسى انيلين (**Vb**).
- 4))-3))- N- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول-4- يل)ميثيلين)-4- ميثيل انيلين (**Vc**).
- 4- كلورو- 4))-3))-N- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول-4- يل)ميثيلين)انيلين (**Vd**).
- 1-(4- كلوروفنيل)-3-(3-(4- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول-4- يل) بروب -2- اين-1- اون (**VIa**).
- 3-(3-(4- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول-4- يل)-1-(4- نيتروفنيل) بروب -2- اين-1- اون (**VIb**).
- 3-(3-(4- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول-4- يل)-1-(4- هيدروكسى فنيل) بروب -2- اين-1- اون (**VIc**).
- 3-(3-(4- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول-4- يل)-1-(3و4- داى ميثوكسى فنيل) بروب -2- اين-1- اون (**VId**).
- 3-(3-(4- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل) فنيل)- H¹ – بيرازول-4- يل)-1-بارا- توليل بروب -2- اين-1- اون (**VIe**).
- 4-(3-(3- نيتروفنيل)-5- فنيل-4و5- داي هيدرو- H¹ – بيرازول-1- يل) بنزين سالفوناميد (**XIa**).
- 4-(5-(4- كلوروفنيل)-3-(3- نيتروفنيل)-4و5- داى هيدرو- H¹ – بيرازول-1- يل) بنزين سالفوناميد (**XIb**).

- 4-(5-(4- فلوروفنيل)-3-(3- نيتروفنيل)-4و5- داى هيدرو- ^{1}H – بيرازول-1- يل) بنزين سالفوناميد (**XIc**).
- 4-(3-(3- نيتروفنيل)-5- بارا- توليل -4و5- داى هيدرو- ^{1}H – بيرازول-1- يل) بنزين سالفوناميد (**XId**).
- 4-(5-(4- ميثوكسى فنيل) -3-(3- نيتروفنيل)-4و5- داى هيدرو- ^{1}H – بيرازول-1- يل) بنزين سالفوناميد (**XIe**).
- 4-(5-(2- كلوروفنيل) -3-(3- نيتروفنيل)-4و5- داى هيدرو- ^{1}H – بيرازول-1- يل) بنزين سالفوناميد (**XIf**).
- 4-(5-(فيوران-2- يل) -3-(3- نيتروفنيل)-4و5- داى هيدرو- ^{1}H – بيرازول-1- يل) بنزين سالفوناميد (**XIg**).
- N- بنزيليدين -3-(4- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل)فنيل)- ^{1}H – بيرازول-4- كاربوهيدرازيد (**XVa**).
- 4)-N- كلورو بنزيليدين)-3-(4- كلوروفنيل)-1-(4-(ميثيل سالفونيل)فنيل)- ^{1}H – بيرازول-4- كاربوهيدرازيد (**XVb**).
- 3-(4- كلوروفنيل)- 4)-N- ميثيل بنزيليدين) -1-(4-(ميثيل سالفونيل)فنيل)- ^{1}H – بيرازول-4- كاربوهيدرازيد (**XVc**).
- 3- ميثيل -1-(ميثيل سالفونيل)فنيل)-5-(4- نيتروفنيل) - ^{1}H – بيرازول (**XIXa**).
- 3- ميثيل -1-(ميثيل سالفونيل)فنيل)-5-(3- نيتروفنيل) - ^{1}H – بيرازول (**XIXb**).
- 4-(3- ميثيل -1-(4- ميثيل سالفونيل)فنيل)- ^{1}H – بيرازول -5- يل) انيلين (**XIXc**).
- 5-(3و4- دايميثوكسى فنيل)-3- ميثيل-1-(ميثيل سالفونيل)فنيل)- ^{1}H – بيرازول(**XIXd**).
- 4-(3- ميثيل-5-(4- نيترو فنيل) - ^{1}H – بيرازول-1- يل) بنزين سالفوناميد(**XIXe**).
- 4-(3- ميثيل-5-(3- نيترو فنيل) - ^{1}H – بيرازول-1- يل) بنزين سالفوناميد (**XIXf**).
- 4-(5-(4- امينوفنيل)-3-ميثيل- ^{1}H – بيرازول-1- يل) بنزين سالفوناميد (**XIXg**).
- 4-(5-(3و4- دايميثوكسى فنيل)-3- ميثيل- ^{1}H – بيرازول-1- يل) بنزين سالفوناميد (**XIXh**).

5. الفحص البيولوجي

احتوى هذا الجزء على الطرق والنتائج المستخدمة في التقدير الدوائي في الجسم الحي وفي المختبر للمركبات المصنعة حديثًا. وهي تتضمن:

أ) التثبيط المختبري لـ COX-2:

تم تقدير جميع المركبات النهائية لتثبيطها في المختبر لأنشطة COX-1 و COX-2 باستخدام مجموعات المقايسة المناعية الإنزيمية من شركة Cayman Chemical Company.وتم تقدير المركبات الجديدة أخيرًا بسبب نشاطها المثبط لـ COX حيث أشارت إلى أفضل النتائج تجاه COX-2 عن COX-1.

ب) اختبار تثبيط إنزيم الليبوكسجيناز (LOX-5) في المختبر:

تم تقدير أكثر المركبات نشاطًا (**VIb,d** و **XIb,c**) لقدرتها على تثبيط إنزيم ليبوكسجيناز باستخدام مجموعة فحص إنزيم LOX. فيما يتعلق بالنشاط المثبط LOX-5 ، كانت المركبات VId و XIc هي الأكثر نشاطًا كمثبطات 5-LOX (IC$_{50}$ 1.33 and 0.79 mM, ، على التوالي) مقارنة بالعقار القياسي Zileuton (IC$_{50}$ = 0.61 µM).

ج) اختبار sEH IC$_{50}$ فى المختبر:

تم تقدير المركبات Vd و VIa و VIb و VId و XIb و XIc و XIf و XVb و XVc و XIXd و XIXe لقدرتها على تثبيط النشاط ضد sEH باستخدام مقايسة sEH IC$_{50}$.وقد أظهرت جميع المركبات نشاطًا مثبطًا معتدلاً

ضد sEH بنطاق IC_{50} 38.16-275.2)) ميكروغرام /مل مقارنةً بـ AUDA (IC_{50} = 24.39) ميكروغرام / مل) كمرجع لمثبط sEH باستثناء مركبين VId و XIf مما أدى إلى تثبيط جيد لـ sEH مع IC_{50} = 43.71 و 38.16 ميكروغرام / مل على التوالي.

د) دراسة مضادات اللالتهابات في الجسم الحي:

تم قياس تقدير النشاط المضاد للالتهابات للمركبات المستهدفة Va-d و VIa-e و XIa-g و XII و XIII و XIV و XVa-c و XIXa-h بواسطة طريقة قياس ايثارة التهابات فى القدم التي يسببها الكاراجينان في الجرذان ومقارنتها بعقار سيليكوكسيب كمرجع.

أشارت المركبات التي تم اختبارها Va-d و VIa-e و XIa-g و XII و XIII و XIV و XVa-c و XIXa-h إلى أنشطة مضادات اللالتهابات تختلف بشكل كبيرمن المتوسط إلى القوي وتزداد مع مرور الوقت. أيضا ، وتم تقييم قيمة ED_{50} للمركبات الأكثر نشاطا ومقارنتها بالنسبة للسيليكوكسيب.

هـ) دراسة المسئولية عن تكوين القرحة المعدية:

تم قياس المركبات النهائية الأكثر فاعلية VIa و VIb و VId و XIb و XIc و XIf و XVb و XVc و XIXd قدرتها على التقرح المعدي في الفئران. ومقارنة التأثير التقرحي مع السيليكوكسيب (عقار مثبط COX-2 الانتقائي) والأسبرين (كمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الكلاسيكية). كانت جميع المركبات أقل قرحة من الأسبرين وكانت المركبات XIb و XIc أقل قرحة من السيليكوكسيب. كما أثبتت النتائج سلامة المعدة عند استخدام المركبات المصنعة حديثًا.

و) نشاط مسكن:

تم تقدير المركبات النهائية الأكثر فاعلية VIa و VIb و VId و XIb و XIc و XIf و XVb و XVc و XIXd لاختبار زمن انتقال الصفيحة الساخنة. وتمت مقارنة التأثير المسكن مع السيليكوكسيب. أظهرت جميع المركبات نشاطًا مسكنًا متوسطًا إلى مرتفع مقارنةً بسيليكوكسيب.

ز) تقييم القلب والأوعية الدموية:

تم اختبار تأثير المركبات الأكثر فاعلية Vd و VId و XIf و XVb على القلب والأوعية الدموية من خلال تثبيط كل من إنزيمات COX-2 و sEH ، حيث أظهرت المركبات قدرة وقائية جيدة ضد مثبطات COX-2 المرتبطة باضطرابات القلب والأوعية الدموية.

6. النمزجة الجزيئية:

جريت دراسات النمزجة الجزيئية باستخدام الإصدار 2551 من برنامج بيئة التشغيل الجزيئ (MOE). تم تثبيت المركبات الأكثر نشاطًا في الجسم الحي في كل من إنزيم (sEH/COX-2) لتفسير النتائج البيولوجية.

7. المراجع:

تضمن هذا الجزء 213 مرجعاً تغطي الفترة 1927-2021.