تشيد بعض الحلقات الغير متجانسه المتصلة بأحماض أمينية ذات الأهمية الصيدلية

رسالة مقدمة من

خالد عبدالحى محمود بدر اغا

كجزء من متطلبات الحصول على درجة

الماجستير فى العلوم الصيدلية
كيمياء عضوية صيدلية

تحت إشراف

أ.د/ إعتدال حسن عبدالعال

أستاذ الكيمياء العضوية الصيدلية
كلية الصيدلة – جامعة الزقازيق

د/ نادر المغاورى مصطفى ابوديه

مدرس الكيمياء العضوية الصيدلية

كلية الصيدلة – جامعة الزقازيق

د/ طارق محمد صلاح رشاد

مدرس الكيمياء العضوية الصيدلية

كلية الصيدلة – جامعة الزقازيق

قسم الكيمياء العضوية الصيدلية
كلية الصيدلة
جامعة الزقازيق
جمهورية مصر العربية

2016

الملخص العربى

تشييد بعض الحلقات الغير متجانسة المتصلة بأحماض أمينية ذات الأهمية الصيدلية

لقد وجد للبنزوتريازول العديد من التطبيقات كعامل مساعد فعال فى تفاعلات الأوساط السائله والأسطح الصلبه، لذلك فقد تم تحديد الهدف من هذه الرسالة ليكون تطوير طريقة عملية جديدة ذات أهميه كبيره فى تشييد المركبات الصيدلية الهامة باستخدام ن-اسيل بنزوتريازول.

وقد تم تقديم هذه الرسالة فى ثلاثة فصول:

الفصل الأول:

يبدأ بوصف الأستعمالات المختلفة لمركبات ن- اسيل بنزوتريازول كعامل مؤسيل مميز ومفيد فى تفاعلات الأسيلة للنيتروجين والكربون والكبريت والأكسجين بالأضافه لوصف إستخدامات ن-أسيل بنزوتريازول فى تشييد أشباه البيبتيدات كالأذا بيبتيدات والأوكساأذا بيبتيدات والديبسى بيبتيدات.

ويعرض بعد ذلك طريقة جديدة لتحضير ن-اسيل بنزوتريازولات ويستعملها فى تنشيط المجموعات المختلفة للأحماض الكربوكسيلية ويوضح فى هذا الفصل المميزات المختلفة للطريقة الجديدة.

وقد تم تحضير ن-اسيل بنزوتريازول لمركبات حامض 3-امينو بنزويك وكذلك لحامض 4-امينوبنزويك بدون وجود مجموعات حامية لمجموعة الأمينو بالطريقة الجديدة. وكذلك فى المعالجه الأختيارية للأحماض ثنائى الكربوكسيل. وقد تم استعمال الطريقه الجديدة فى تحضير عقار الفرينوستات المثبط لأنزيم دى استيليز الهيستون والمستعمل فى علاج سرطان البروستاتا والثدى بكميات ممتازة مقارنة بالطرق المستعملة فى تحضيره فى السابق.

الفصل الثانى

يشمل هذا الفصل على شرح التقسيمات المختلفه للمضادات الحيويه من مجموعة البيتا لاكتام ثم يشير للحاجة الملحه لتشيد المضادات الحيويه الجديدة. كذلك يتم شرح الطرق المستعمله فى تصميم المضادات الحيوية الجديدة.

وقد تم تشييد مشتقات جديدة من السيفالكسين **IXa-k'** المنتمى للجيل الاول من عائلة السيفالوسبورين المشيدة إعتمادا على أسيلة السيفالكسين بطريقه البينوتريازول

وقد تم قياس التأثير المضاد للبكتريا للمركبات **IXa-j** على استفيلوكوكس اوريس، بينوباسيلس بوليمكسيا، ايشيريشيا كولاى وسيدومونس اريجونوزا بطريقة الأجار كمقياس لحساسية المركبات وبطريقة تخفيف المرق لقياس التأثير الأدنى للمركبات الجديده فى تثبيط البكتريا وباستعمال السيفالكسين كماده معياريه.

وقد حافظت جميع المركبات على فاعليه السيفالكسين تجاه استفيلوكوكس اوريس. واظهر المركبان **IXb و IXg** مجال واسع فى الفاعليه تجاه جميع البكتريا المستعمله مقارنة بالسيفالكسين.

الفصل الثالث

فى هذا الفصل يتم تشييد مشتقات جديده من النيكوتيناميد. وقد تم تشيد المشتقات الجديده عن طريق تنشيط حامض النيكوتينك بطريقة البينزوتريازول ثم يفاعل الناتج مع حامض 3-امينو بينزويك لتكوين مركب **X** والذى يتم تنشيطه للتفاعل مع أحماض امينيه واميناات مختلفة بواسطة طريقه البينزوتريازول. ليعطينا المركبات المستهدفه **XIa-m.**

وقد تم قياس السميه الخاصه بالمركبات الجديدة على كل من سرطان الثدى (MIC-7)، القولون(HCT-116) والبروستاتا (DU145, PC3), واستعمال عقار 5-فلويوراسيل وعقار ايماتينب كمعيار للتجربه.

اظهرت مركبات **XIh, XIj, XIk** فاعليه عاليه على سرطان الثدى اعلى من 5-فلورويوراسيل. كما ان نفس الثلاث مركبات بالأضافه الى **XII** اظهرت فاعلية عالية على سرطان القولون اعلى من 5-فلورويوراسيل وايماتينيب.

اظهرت غالبية المركبات فاعليه عاليه على سرطان البروستاتا DU145, PC3 حيث كانت المركبات **XIa-d, XIh, XIj, XIk** هى الافضل على خلايا DU145 وأتى مركب **XIb** بنتائج رائعه اعلى من عشره اضعاف تاثير عقار الايماتينيب

افضل فاعلية اخذت على خلايا PC3 كانت مع المركبات **XIh XIi, XIj, XIk** والتى اظهرت فاعلية بأكثر من ثلاثة أضعاف فاعلية ال 5-فلورويوراسيل والايماتينيب.