

## تشبيد مشتقات البيرازولو[3,4-d]بيريميدين الجديدة المتوقع لها فاعلية ضد الأورام

رسالة مقدمة من

الماجستير/ فيبي فرج الله لمعي

ماجستير العلوم الصيدليه (كيمياء عضوية)

جامعة القاهرة (٢٠٠٩)

للحصول على درجة الدكتوراة الفلسفية في العلوم الصيدلية

(كيمياء عضوية صيدلية)

جامعة بنى سويف

### الملخص العربي

تتضمن الرسالة أربعة أجزاء:

- الجزء الأول: و هو عبارة عن مقدمة تحتوي على استخدام المركبات المحتوية على نواة البيرازولو[3,4-d]بيريميدين كمضادات للأورام وكذلك عرض مختصر للطرق الجديدة لتشبيدها.
- الجزء الثاني: و يتناول الهدف من البحث و عرض للمخططات التي توضح الطرق العملية للوصول الى تحضير هذه المركبات الجديد.
- الجزء الثالث: يوضح المناقشه النظرية للجزء العملي في تحضير المركبات الأولية III-I<sub>a-d</sub>. فعند تفاعل III بالتسخين مع الهيدرازين هيدرات أو علي البارد مع مختلف الامينات الاولية الحلقية أدى الى تكوين IV و V<sub>a-c</sub>, بالترتيب.
- من ناحية أخرى، التحلل الحمضي للمركب II نتج عنه VI. تفاعل VI مع داي ايثيل مالونات أعطي البيرازولو[3,4-d]بيريميدين VII و التي بها مجموعة استر. ومن ثم التحلل بالهيدرازين للمركب VII أدى الى الحصول على الهيدرازيد VIII. بالإضافة الى ذلك، استخدام كلورو أسيتيل كلورايد مع VI أعطى IX.
- تكوين حلقة البيرازول على الكربون رقم ٤ في البيرازولو[3,4-d]بيريميدين في المركبات X<sub>a-d</sub> و XI تم تحضيره من IV. كما حضر XII و XIII<sub>a-d</sub> من تفاعل IV مع ايثيل اسيتواسيتات ومختلف الألهيدات الأروماتيه، بالتتابع.
- من ناحية أخرى، المركب V<sub>b</sub> تم تفاعله مع حمض الفورميك، الأسيتيك أنهيدريد أو ميثوكسي ميثيلين أو ايثوكسي ايثيلدين مالونونيتريل معطيا XIV<sub>a&b</sub>. كذلك قد تم الحصول على المركبات XV<sub>a-e</sub>، XVI<sub>a&b</sub>، XVII، XVIII، XIX، XX، XXI و XXII من تفاعل V<sub>b</sub> مع كل من الألهيدات الأروماتيه المختلفه، مشتقات الأيزوثيوسينات، داي ايثيل أكسالات، داي ايثيل مالونات، كلورواسيتيل كلورايد، ايثيل سيانواسيتات، صوديوم نيتريت و أكساليل الكلورايد، بالترتيب.

بالإضافة الى ذلك، تم تفاعل الهيدرازيد VIII مع الألدهيدات الأروماتيه المختلفه و كربون داي سلفيد للحصول على XXIII<sub>a-e</sub> و XXIV ، بالترتيب.

تفاعل XXIV مع هاليدات الألكيل نتج عنه XXV<sub>a-d</sub> بينما تسخين XXIV مع الهيدرازين هيدرات أعطي XXVI. أيضا ، مركب VIII عرض لظروف تكوين الدايزونيم لينتج XXVII. كما ان تكوين مشتق الفثالاميد XXVIII نتج من تفاعل VIII مع الفثاليك أنهيدريد. تفاعل VIII مع فينيل أيزوثيوسينات أعطي XXIX. اغلاق XXIX اما في وسط حامضي أو تحت ظروف قاعديه أدى الى تكوين XXX و

XXXI ، بالتتابع. بينما XXXII نتج من تفاعل VIII مع الاثيل أيزوثيوسينات. بالإضافة الي ذلك، تفاعل المركب VIII مع الاريليدينات المختلفه أعطي المركبات XXXIII<sub>a-c</sub>.

مركب IX أخضع لتفاعلات الاستبدال النيوكليوفيليه للحصول على XXXIV<sub>a-d</sub> ومنها تحضير XXXV<sub>a-d</sub>. كذلك تحضير XXXVI<sub>a-c</sub> و XXXVII<sub>a-c</sub> من IX.

ادخال مجموعة الألكيل على IX أعطى XXXVIII<sub>a&b</sub>. أستبدال ذرة الكلورين في IX بمجموعة الثيول في XXXIX ثم استخدام هاليدات الألكيل أو مشتقات الكلورو أسيتانيليد نتج عنه XXXX<sub>a&b</sub> و XXXXI<sub>a&b</sub> ، بالتتابع.

قد تم تدعيم اثبات المركبات المشيدة عن طريق التحليل العنصري الدقيق و استعمال أطيف الأشعه تحت الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي للبروتون و طيف الكتلة.

بالإضافة الى ذلك، تم شرح وصفا موجزا عن دراسة الأرساء الجزيئي من خلال مقارنة الشكل المتحد المناسب مع النتائج العملية.

الجزء الرابع: يحتوي على الاجزاء العمليه التي اتبعت لتشبيد المركبات و الطرق المفصلة لتحضير المركبات الأوليه III-I<sub>a-d</sub> و المركبات الوسيطه IV, V<sub>b</sub> و VI - IX.

بالإضافة الى مركبات البيرازولو بيريميدين الجديدة V<sub>a&c</sub>, X<sub>a-d</sub> - XIII<sub>a-d</sub> و XV<sub>b-e</sub> - XXXXI<sub>a&b</sub>. بالإضافة الى الخواص الفيزيائية و النتائج المفصلة للتحليل العنصرى المركبات.

كما انه تم القاء الضوء على نشاط تسعة و ثلاثين مركب من المركبات الجديده كمضادات للأورام مقارنة بالميثوتريكسات و قد أوضحت النتائج وجود خمسة مركبات و هم XXXIV<sub>b</sub> ، XXXVIII<sub>a</sub> ، XXXX<sub>b</sub> و XXXXI<sub>a&b</sub> الاكثر فاعليه كمضادات للأورام. و يوضح هذا الارتباط بين نتائج الأرساء الجزيئي و تقييم المركبات كمضادات للأورام. و كان هناك نوعا من التوافق بين نتائج الأرساء الجزيئي و الدراسات البيولوجيه للمركبات كمضادات للأورام.

القائم بأعمال رئيس قسم الكيمياء العضوية الصيدلانية

أ.م.د/ إيمان كمال أحمد

يعتمد

عميد الكلية

أ.د./ هبه فاروق سالم