في كل يوم تركز الابحاث العلمية عن الاهمية المتزايدة لاكتشاف مضادات للالتهاب جديدة وامنة وذلك للتحكم في استجابة الخلايا للالتهاب. ولقد تم من خلال هذا البحث تصميم وتشييد العديد من مشتقات البيرازول المتفرعة **VIIa-h**، **VIIIa-f**، **XIIa,b**، **XIIIa,b** و **XIVa-d**. ولقد تفاعل ٤-ميثان سلفونيل فينيل هيدرازين هيدروكلورايد **III** مع اثنين من مشتقات اسيتوفينون **IVa,b** ونتج عن هذا التفاعل تكون مشتقات فينيل هيدرازين **Va,b**. ولقد تعرضت المركبات الناتجة **Va,b** الي تفاعل فيلز ماير ليتكون مشتقات الكاربالدهيد **VIa,b** والتي خضعت بدورها الي مسارين. المسار الاول ادي الي انتاج مركبات شيفز جديدة **VIIa-h** من خلال تفاعل مشتقات الكاربالدهيد **VIa,b** مع مركبات الامين. اما المسار الثاني تعرضت مشتقات الكاربالدهيد **VIa,b** الي التفاعل مع مشتقات الكيتون والذي نتج عنه تكوين المركبات الجديدة **VIIIa-f**. كما تم اكسدة مشتقات الكاربالدهيد **VIa,b** الي مركبات الكاربوكسيل **IXa,b** والتي بدورها خضعت للاسترة لانتاج المركبات **Xa,b**. ثم بعد ذلك تفاعلت مركبات الاستر **Xa,b** مع الهيدرازين هيدرات لانتاج مركبات الهيدرازيد **XIa,b**. والتي تم تفاعلها مع الكربون ثنائي السلفات او الايثيل اسيتواسيتات او البينزالدهيد او الفيرفورال لانتاج المركبات النهائية **XIIa,b**، **XIIIa,b** و **XIVa-d** علي التوالي. وقد تم توصيف الشكل الكيميائي للمركبات الجديدة وذلك عن طريق طرق التحليل الطيفي والتحليل الدقيق للعناصر. كما تم اختبار قدرة هذه المركبات علي تثبيط انزيمات الاكسدة الحلقية (السيكلواوكسجينيز) ومعالجة الالتهابات. ثم بعد ذلك تم قياس متوسط الجرعة الفاعلة وايضا حساب معامل التعرض للقرحة المعدية للمركبات الاكثر فاعلية مقارنة بالcelecoxib.

تتكون الرسالة من الاجزاء التالية:

المقدمة:

تتضمن نبذة مختصرة عن بيولوجيا الالتهاب وطرق معالجته ودراسة العديد من الانشطة البيولوجية لنواة البيرازول وكذلك بعض الطرق المستخدمة في تشييدها.

الهدف من البحث:

ويشتمل علي الاهداف الرئيسية التي يقوم عليها هذا البحث.

مناقشة الجزء العملي:

وقد تم في هذا الجزء عرض الطرق المختلفة المستعملة مسبقا فى اتمام تفاعلات معروفة و محاولة الاستفاده منها في هذا البحث من خلال اجراء تفاعلات مشابهة. كما تم شرح نتائج التحاليل الطيفية المختلفة للمركبات الجديدة بصورة موجزة.

الجزء العملي:

وقد تناول هذا الجزء العرض التفصيلي للطرق العملية المستخدمة فى تشييد المركبات كما اشتمل هذا الجزء ايضا على ظروف التفاعلات، طرق الفصل، عرض الخصائص الطبيعية، تحليل العناصر و النتائج التفصيلية للتحاليل الطيفية المختلفة بإستخدام التحليل الدقيق للعناصر و استعمال الاشعة تحت الحمراء و الرنين النووى المغناطيسى و مطياف الكتلة.

ولقد تم في هذا البحث تشييد ٢٢ مركبا جديدا تنقسم الى ٥ سلاسل جديدة من نواة البيرازول.

اولا : مركبات وسيطة موجوده بالتراث

- ١- (١- (٤- ميثوكسي فينيل)ايثليد ين) -٢-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)هيدرازين **(Va)**.
- ١- (١- (٤- بروموفينيل)ايثليد ين) -٢-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)هيدرازين **(Vb)**.
- ٣-(٤- بروموفينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H- بيرازول-٤-كاربالدهيد **(VIb)**.

ثانيا : مركبات وسيطة جديدة (غير موجوده بالتراث)

- ٣-(٤- ميثوكسي فينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H- بيرازول-٤-كاربالدهيد **(VIa)**.
- ٣-(٤- ميثوكسي فينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H- بيرازول-٤-كاربوكسيلك اسد **(IXa)**.
- ٣-(٤- بروموفينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H- بيرازول-٤-كاربوكسيلك اسد **(IXb)**.
- ميثيل ٣-(٤- ميثوكسي فينيل)-١- (٤- ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-كاربوكسليت **(Xa)**.
- ميثيل ٣-(٤- بروموفينيل)-١- (٤- ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-كاربوكسليت **(Xb)**.
- ٣-(٤- ميثوكسي فينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H- بيرازول-٤-كاربوهيدرازيد **(XIa)**.
- ٣-(٤- بروموفينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H- بيرازول-٤-كاربوهيدرازيد **(XIb)**.

ثالثا : مركبات نهائيه جديدة (غير موجوده بالتراث)

وتشتمل على ٢٢مركبا جديدا تنقسم الى ٥ سلاسل على النحو التالى

١- تتضمن السلسلة الأولى:

- N-((٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)ميثيلين)انيلين **(VIIa)**.
- ٤-كلورو-N-((٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)ميثيلين)انيلين **(VIIb)**.
- ٤-(((٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)ميثيلين)امينو)فينول **(VIIc)**.
- ٤-ميثوكسي-N-((٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)ميثيلين)انيلين **(VIId)**.
- N-((٣-(٤-بروموفينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)ميثيلين)انيلين **(VIIe)**.
- N-((٣-(٤-بروموفينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)ميثيلين)-٤-كلورو انيلين **(VIIf)**.
- ٤-(((٣-(٤-بروموفينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)ميثيلين)امينو)فينول **(VIIg)**.
- N-((٣-(٤-بروموفينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)ميثيلين)-٤-ميثوكسي انيلين **(VIIh)**.

٢- تتضمن السلسلة الثانية:

- ٣-(٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٤-ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)-١-فينيل بروب-٢-اين-١-اون **(VIIIa)**.
- ١-(٤-كلوروفينيل)-٣-(٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٤-ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)-١-فينيل بروب-٢-اين-١-اون **(VIIIb)**.
- ١-(٤-ميثوكسي فينيل)-٣-(٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٤-ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)-١-فينيل بروب-٢-اين-١-اون **(VIIIc)**.
- ٣-(٣-(٤-بروموفينيل)-١-(٤-ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)-١-فينيل بروب-٢-اين-١-اون **(VIIId)**.
- ٣-(٣-(٤-بروموفينيل)-١-(٤-ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)-١-(٤-كلوروفينيل)بروب-٢-اين-١-اون **(VIIIe)**.

- ٣-(٣-(٤-بروموفينيل)-١-(٤-ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)-١-(٤-ميثوكسي فينيل)بروب-٢-اين-١-اون **(VIIIf)**.

٣- تتضمن السلسلة الثالثة:

- ٥-(٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٤-ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)-١،٣،٤-اوكساديازول-٢(3H)-ثيون **(XIIa)**.
- ٥-(٣-(٤-بروموفينيل)-١-(٤-ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-ايل)-١،٣،٤-اوكساديازول-٢(3H)-ثيون **(XIIb)**.

٤- تتضمن السلسلة الرابعة:

- ١-(٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-كاربونيل)-٣-ميثيل-1H-بيرازول-٥(4H)-اون **(XIIIa)**.
- ١-(٣-(٤-بروموفينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-كاربونيل)-٣-ميثيل-1H-بيرازول-٥(4H)-اون **(XIIIb)**.

٥- تتضمن السلسلة الخامسة:

- N-بنزيلدين-٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-كربوهيدرازيد **(XIVa)**.
- N-بنزيلدين-٣-(٤-بروموفينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-كربوهيدرازيد **(XIVb)**.
- N-(فيوران-٢-ايل ميثيلين)-٣-(٤-ميثوكسي فينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-كربوهيدرازايد **(XIVc)**.
- N-(فيوران-٢-ايل ميثيلين)-٣-(٤-بروموفينيل)-١-(٤-(ميثيل سلفونيل)فينيل)-1H-بيرازول-٤-كربوهيدرازايد **(XIVd)**.

المسح الاقربازينى:

وفيه تم اختبار تأثير المركبات الجديدة داخل المختبر وفى الوسط الحيوى عن طريق قياس قدرة هذه المركبات على تثبيط انزيمات الأكسدة الحلقية (السيكلواوكسجينيز) وكذلك معالجة الالتهابات. واثبتت النتائج فاعيلة المركبات الجديدة مقارنة بالدواء المرجعى celecoxib.

ثم تم انتقاء تسعة مركبات من المركبات الجديدة لقياس متوسط الجرعة الفاعلة وكذلك حساب معامل التعرض للقرحة المعدية مقارنة بالدواء المرجعي. وقد أثبتت هذه الإختبارات فاعلية المركبات الجديدة وكذلك معدل التأثير الآمن لها على المعدة.

الإرساء الجزيئى:

في هذا الجزء تم اختيار تسعة من المركبات التي اظهرت فاعلية وذلك لدراسة ارتباط هذه المركبات بالاحماض الامينية في الموقع النشط لانزيم السيكلواوكسجينيز-٢ مقارنة بالدواء المرجعي celecoxib.

المراجع:

هذا الجزء يشتمل على قائمة المجلات العلمية التى تم ادراجها فى الرسالة و يبلغ عددها ١٥٦ مرجعا والتى تغطى الفترة من ١٩٠١ الى ٢٠١٨.