

تشبيد مشتقات البنزوثيازول و البنزوكسازول التي لها فاعلية ضد الاورام

رسالة مقدمة من

الماجستير/ جون نافع فيليبس

ماجستير العلوم الصيدلية (كيمياء عضوية)

جامعة القاهرة (2008)

للحصول على درجة دكتوراة الفلسفة في العلوم الصيدلية

(كيمياء عضوية صيدلية)

جامعة بنى سويف

الملخص العربي

تتضمن الرسالة أربعة أجزاء: الجزء الأول عبارة عن مقدمة تحتوي على عرض مختصر لمختلف الطرق المؤدية لتشبيد ٢- مشتقات البنزوثيازول و ٢- مشتقات البنزوكسازول، بالإضافة الى استخدامها كمضادات للأورام.

الجزء الثانى يتناول الهدف من البحث وعرض للمخططات التى توضح الطرق العملية للوصول الى تحضير المركبات الأولية والمركبات الجديدة المحتوية على البنزوثيازول، البنزوكسازول، البيرازول، البيريميدين، الكينازولين و المركبات المحتوية على البنزوتريازين.

الجزء الثالث يوضح المناقشة النظرية للجزء العملى فى تحضير المركبات الأولية $V_{a\&b}$ و $I_{a\&b}$.

فعند تفاعل المركبات $I_{a\&b}$ مع ترائى ايثيل اورثوفورمات و مالونونيتريل اعطى المركبات الوسيطة $II_{a\&b}$ التي عند تفاعلها مع الهيدرازين هيدرات ادى الى تكوين $III_{a\&b}$. بالإضافة الى ذلك، المركب II_a تفاعل يعطى $IV_{a\&b}$ من خلال تفاعله مع بعض الأيزوسيانات المحددة.

أيضاً، استبدال الأيوديد فى المركبات $V_{a\&b}$ بواسطة ايون السيانيد أعطى $VI_{a\&b}$ ومنه $VII_{a\&b}$ ، $VIII_{a\&b}$ و $IX_{a\&b}$ تم تحضيرهم باستخدام عناصر الأسيل المختلفة كالأستيتك أنهيدريد، ٤-كلوروبنزويل كلوريد وكلورواسيتيل كلوريد، بالتتابع. كما تم امتداد لما سبق، تفاعل الاستبدال النيوكليوفيلى لمشتقات الكلوريد $IX_{a\&b}$ بواسطة مختلف الأمينات سواء كانت أولية أو ثانوية اعطى X_{a-d} . بالإضافة الى ذلك، التحلل المائى لمركبات السيانو $VI_{a\&b}$ اما فى وسط قاعدى أو حمضى أعطى كلا من الأحماض الكربوكسيلية $XI_{a\&b}$ ، مركبات الكربوكساميد $XII_{a\&b}$ ، بالترتيب.

تكوين حلقة الكينازولين شُيدت بواسطة تفاعل $VI_{a\&b}$ مع متفاعلات مختلفة كالفينيل أيزوثيوسيانات ، الفورماميد وحمض الفورميك يعطى $XIII_{a\&b}$ ، $XIV_{a\&b}$ ، $XV_{a\&b}$ ، بنفس الترتيب. تفاعل $XV_{a\&b}$ مع فوسفورس اوكسى كلوريد كون مشتقات الكلور $XVI_{a\&b}$ ، الذى تفاعل بالاستبدال النيوكليوفيلى مع أمينات أروماتية مختلفة

لتعطى XVII_{a-c}. ومن ناحية أخرى، تفاعل النيتروجين الموجودة بنواة البيريبيدين في XV_{a&b} مع هاليدات الألكيل المختلفة نتج عنه المركبات XVIII_{a&b}.

وبداية من المركبات XII_{a&b} كونت مشتقات الكينازولين XIX_{a&b}، XX_{a-d}، XXI_{a-d}، بواسطة التفاعل مع كربون داي سلفيد، مختلف الألهيدات الأروماتية وبعض الايزوثيوسيانات، على التوالي. بالإضافة الى ذلك، تسخين المركبات XII_{a&b} في الاسيتيك أنهيدريد أدى الى مشتقات كلا من الاوكسازينون XXII_{a&b} والبيريبيدينون XXIII_{a&b}. بالإضافة الى ذلك، تفاعل المركبات XII_{a&b} مع كل من سيكلوبنتانون و سيكلوهيكسانون اعطى XXIV_{a-d}. اخيراً، مشتقات البنزوتريازين XXV_{a&b} تكونت بواسطة تعريض المركبات XII_{a&b} لظروف تفاعل الديازونيم.

وقد تم تدعيم اثبات المركبات المشيدة الجديدة عن طريق التحليل العنصرى الدقيق باستعمال اطياف الأشعة تحت الحمراء والرنين النووى المغناطيسى وطيف الكتلة. بالإضافة الى ذلك، تم شرح وصف موجز عن دراسة الارساء الجزيئى من خلال مقارنة الشكل المناسب مع النشاط المضاد للأورام.

الجزء الرابع يحتوى على الأجزاء العملية التى اتبعت لتشبيد المركبات والطرق المفصلة لتحضير المركبات الأولية I_{a&b} و V_{a&b}، المركبات الوسيطة II_{a&b}، VI_{a&b}، IX_{a&b}، XII_{a&b}، XV_{a&b} و XVI_{a&b}. بالإضافة الى المركبات النهائية المستهدفة III_{a&b}، IV_{a&b}، VII_{a&b}، VIII، X_{a-d}، XI_{a&b}، XIII_{a&b} و XIV_{a&b}، XVII_{a-c}، XVIII_{a&b}، XIX_{a&b}، XX_{a-d}، XXI_{a-d}، XXII_{a&b}، XXIII_{a&b}، XXIV_{a-d} و XXV_{a&b}.

هذا الجزء يحتوى ايضا على نشاط ستة وعشرون مركب من المركبات الجديدة كمضادات للأورام مقارنة بالمركب I_b ويوضح الارتباط بين الارساء الجزيئى وتقييم المركبات كمضادات للأورام. وكان هناك نوعا من التوافق بين نتائج الارساء الجزيئى والدراسات البيولوجية للمركبات كمضادات للأورام. وقد أوضحت النتائج أن المركب XVII_c هو الاعلى فى الارساء الجزيئى (-21.34 Kcal/mol) و الأعلى فى الفاعلية كمضاد للأورام (IC₅₀ = 0.009 µM)، بينما المركبات XI_a و XXIV_a اوضحت نتائج متوسطة فى الارساء الجزيئى من - (16.79 Kcal/mol) الى (-15.75 Kcal/mol) و نتائج متوسطة الفاعلية كمضاد للأورام (IC₅₀ = 0.066 µM و 0.067 µM)، بالترتيب. ومن ناحية أخرى، XXV_a اوضح نتيجة ضعيفة فى الارساء الجزيئى -15.46 Kcal/mol و أوضح اقل نتيجة من حيث فاعليته كمضاد للأورام (IC₅₀ = 0.074 µM).

رئيس قسم الكيمياء العضوية الصيدلانية

أ.د/ إيمان كمال أحمد

يعتمد،،

عميد الكلية

أ.د./ هبه فاروق سالم