تشييد بعض المشتقات الجديده من المركبات النيتروجينيه الحلقيه الغير متجانسه ذات فاعليه بيولوجيه متنوعه

مقدمه من

احمد محمود جوده سعيد

ماجيستير العلوم الصيدليه

(جامعة بنى سويف)

للحصول علي درجه دكتوراة الفلسفه في العلوم الصيدليه

(كيمياء صيدليه)

تحت اشراف

الأستاذ الدكتور / صافيناز السيد عباس

استاذ الكيمياء الصيدليه

(كليه الصيدلة ـ جامعة القاهره)

دكتور / فادى محسن عوض الله

مدرس الكيمياء الصيدليه

(كليه الصيدلة ـ جامعة القاهره)

دكتور / نشوى احمد ابراهيم

مدرس الكيمياء الصيدليه

(كليه الصيدلة ـ جامعة بنى سويف)

قسم الكيمياء الصيدليه

كلية الصيدلة ـ جامعة بنى سويف

٢٠٠٩

تتكون الرساله من

المقدمه:

تتضمن نبذة مختصرة عن النشاط البيولوجى المتنوع لنواة البيروليزين و الذى يشتمل على فعاليات مختلفة كمضادات الالتهابات والمسكنات, منشط للدورة الدموية بالمخ, مضاد للصرع, مضادات السرطان, مبيدات للافات و الحشرات, مخدر موضعى, مضادات لارتفاع ضغط الدم, موسعات الاوعية التاجية, مقويات عضلة القلب, مضادات التجلط, مضادات البكتريا و الفيروسات, مضادات للتقلصات و مضاد للقىء.

الهدف من البحث:

تم فى هذا البحث اجراء محاولات عديده لتصميم و تشييد مركبات جديدة مشابهة لمركبات موجودة و معروف لها فعالية كمضادات للالتهابات و مضادات للصرع فى محاولة للاستفادة من التشابه البنائى للحصول على مركبات جديدة اكثر فعالية.

مناقشة الجزء العملى:

و قد تم فى هذا الجزء عرض الطرق المختلفة المستعملة مسبقا فى اتمام تفاعلات معروفة و محاولة الاستفاده منها هذا البحث من خلال اجراء تفاعلات مشابهة. كما تم شرح نتائج الامتصاصات الطيفية المختلفه المؤكدة لفصل المركبات الجديده.

الجزء العملى:

وفيه تناولنا بالسرد الطرق و الكميات المختلفة المستعملة فى عمليات التشييد كما اشتمل هذا الجزء ايضا على ظروف التفاعلات, طرق الفصل, و عرض الخصائص الطبيعية, تحليل العناصر و النتائج التفصيلية للامتصاصات الطيفية المختلفة.

المسح الاقربازينى:

- وفيه تم تقسيم المركبات الجديدة الى مجموعتين اجرى على المجموعة الاولى مسح للنشاط المضاد للالتهابات و مقارنتها بالعقار المرجعى (الكيتورولاك) ووجد ان اكثرها فعالية (**VIIa-c, IXa-c Xa-c, XIa-c,**) وتبع ذلك تقييم الاثار الجانبية لجميع المركبات على المعدة. اما المجموعه الثانيه فقد تم تقييمها كمضادات للصرع و مقارنتها بالعقار المرجعى (الفينوباربيتون) ووجد ان لثلاث مركبات منها (**XVIa-c**) نشاط متوسط.

تشييد بعض المشتقات الجديدة من المركبات النيتروجينية الحلقية الغير متجانسه ذات فاعلية بيولوجية متنوعة

تم في هذا البحث تشيد٤٢ مركبا جديد تنقسم الى ١٢ سلسله جديدة من نواة البيروليزين كمركبات يحتمل ان يكون لها فاعلية بيولوجية.

المركبات المشيدة مشابهة لمركبات معروف لها فعالية كمضادت للالتهبات و الصرع و سبق تحضيرها من قبل و من هنا بزغت فكرة هذا البحث لدراسة العلاقة بين التركيب البنائى و الفعالية البيولوجية.

وقد تم تقسيم المركبات النهائيه الى مجموعتين:

- المجموعه الاولى تشمل سبعه و عشرون مركبا تقع فى سبع سلاسل تمثل مشتقات من البيروليزينات و البيرميدوبيروليزينات لدراسة النشاط المضاد للالتهبات لهذه المركبات وقد وجد ان لاربع سلاسل منها فعاليه جيده.

- المجموعه الثانيه تشمل ثمانية عشر مركبا تقع فى ستة سلاسل تمثل مشتقات من البيروليزينات والديازيبينو[٢,٣- ب]بيروليزين لدراسة النشاط المضاد للصرع لهذه المركبات وقد وجد ان لثلاث مركبات (منها فعاليه متوسطه.

المركبات التى تم تخليقها فى هذا البحث

اولا : ما هو موجود بالتراث

- ٢- كلورو - ن- فينيل- اسيتاميد.
- ٢- كلورو - ن - (٤ - ميثيل فينيل) اسيتاميد.
- ٢- كلورو - ن - (٤ - كلورو فينيل) اسيتاميد.
- ٢- كلورو - ن - (٤ - نيترو فينيل) اسيتاميد.
- ٢- كلورو - ن - (٤ - هيدروكسى فينيل) اسيتاميد.
- ٤-(٢- كلورو-اسيتيل امينو)- حامض بنزويك.
- ٢- بيروليدين-٢- أ يلدين- مالونونيتريل.
- ٦-امينو-٧- سيانو- ن- فينيل- ٢,٣- ثنائي هيدرو- ١ يد- بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.
- ٦- امينو-٧- سيانو- ن- (٤-ميثل فينيل) - ٣,٢- ثنائي هيدرو- ١ يد- بيروليزين - ٥- كاربوكساميد.
- ٦- امينو-٧- سيانو- ن- (٤- كلوروفينيل) - ٣,٢- ثنائي هيدرو- ١ يد- بيروليزين - ٥- كاربوكساميد.
- ٦-(٢- كلورواسيتيل امينو)-٧- سيانو- ن - فينيل- ٣,٢- ثنائي هيدرو- ١ يد- بيروليزين - ٥- كاربوكساميد.
- ٦-(٢-كلورواسيتيل امينو)-٧- سيانو-ن-(٤- ميثل فينيل)- ٣,٢- ثنائي هيدرو-١يد- بيروليزين - ٥- كاربوكساميد.
- ٦-(٢- كلورواسيتيل امينو)-٧- سيانو- ن - (٤- كلوروفينيل) - ٣,٢- ثنائي هيدرو- ١ يد- بيروليزين - ٥- كاربوكساميد.

ثانياً : ما هو غير وارد بالتراث (مركبات نهائية جديده)

وتشتمل على ٤٢ مركبا جديد تنقسم الى ١٢ سلسله على النحو التالى

١- تتضمن السلسله الأولى:

- ٦- امينو-٧- سيانو- ن-(٤- نيترو فينيل) - ٢ , ٣- ثنائي هيدرو- ١ يد- بيرو ليزين-٥- كاربوكساميد.
- ٦- امينو-٧- سيانو- ن-(٤-هيدروكسى فينيل) - ٢ , ٣- ثنائي هيدرو- ١ يد- بيرو ليزين- ٥- كاربوكساميد.
- ٤- [(٦- امينو-٧- سيانو- ٢ , ٣- ثنائي هيدرو- ١ يد- بيرو ليزين -٥- كاربونيل)- امينو]- حامض البنزويك.

٢- تتضمن السلسله الثانيه:

- ٧- سيانو- ٦-[(٤- ميثوكسى - بنزيلدين)- امينو]- ن- فينيل- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو- ١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.
- ٧- سيانو- ٦-[(٤- ميثوكسى - بنزيلدين)- امينو]- ن-(٤- ميثل فينيل)- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو- ١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.
- ٧- سيانو- ٦-[(٤- ميثوكسى - بنزيلدين)- امينو]- ن -(٤- كلورو فينيل)- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو- ١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.
- ٧- سيانو- ٦-[(٤- هيدروكسى-٣- ميثوكسى - بنزيلدين)- امينو]- ن- فينيل- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.
- ٧- سيانو- ٦-[(٤- هيدروكسى-٣- ميثوكسى - بنزيلدين)- امينو]- ن-(٤- ميثل فينيل)- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.
- ٧- سيانو- ٦-[(٤- هيدروكسى-٣- ميثوكسى - بنزيلدين)- امينو]- ن-(٤- كلوروفينيل)- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.

٣ ـ تتضمن السلسله الثالثه:

- ٧- سيانو- ٦- (٢-(٤- ايزوبيوتيل- فينيل) - بروبيونيل - امينو]- ن- فينيل- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.

- ٧- سيانو- ٦- (٢-(٤- ايزوبيوتيل- فينيل) - بروبيونيل - امينو]- ن- (٤- ميثل فينيل)- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.

- ٧- سيانو- ٦- (٢-(٤- ايزوبيوتيل- فينيل) - بروبيونيل - امينو]- ن-(٤- كلورو فينيل) - ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.

- ٧- سيانو- ٦- (٢-(٣- بينزويل- فينيل) - بروبيونيل - امينو]- ن- فينيل- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.

- ٧- سيانو- ٦- (٢-(٣- بينزويل- فينيل) - بروبيونيل - امينو]- ن-(٤- ميثيل فينيل)- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.

- ٧- سيانو- ٦- (٢-(٣- بينزويل- فينيل) - بروبيونيل - امينو]- ن-(٤-كلورو فينيل) - ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.

٤ ـ تتضمن السلسله الرابعه:

- ٧- سيانو-ن- فينيل-٦-(١,٣- ثنائى اوكسو - ايزواندولين-٢- ايل) - ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين-٥- كاربوكساميد.

- ٧- سيانو-ن-(٤- ميثيل فينيل) -٦-(١,٣- ثنائى اوكسو - ايزواندولين-٢- ايل) - ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين-٥- كاربوكساميد.

- ٧- سيانو-ن-(٤-كلورو فينيل)-٦-(١,٣- ثنائى اوكسو - ايزواندولين-٢- ايل) - ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين-٥- كاربوكساميد.

٥ ـ تتضمن السلسله الخامسه:

- ١٣,٧- ثنائى اوكسو- ٥ ن - فينيل-٢ ,٣ ,٧ , ١٣- رباعى هيدرو- ١ يد - بيروليزينو[١َ , ٢َ:٥ , ٦ بيرمييدو[٢ , ١,ا] ايزواندول - ٥ - كاربوكساميد.

- ١٣,٧- ثنائى اوكسو- ٥ ن - (٤- ميثيل فينيل) -٢ ,٣ ,٧ , ١٣- رباعى هيدرو- ١ يد - بيروليزينو [١َ , ٢َ:٥ , ٦] بيرمييدو[٢ , ١,ا] ايزواندول - ٥ - كاربوكساميد.

- ١٣,٧- ثنائى اوكسو- ٥ ن - (٤- كلورو فينيل) -٢ ,٣ ,٧ , ١٣- رباعى هيدرو- ١ يد - بيروليزينو[١َ , ٢َ:٥ , ٦] بيرمييدو[٢ , ١,ا] ايزواندول - ٥ - كاربوكساميد.

٦ ـ تتضمن السلسله السادسه:

- ٣-(٤- اوكسو-٩- فينيل كاربامويل - ٤ , ٥ , ٦ , ٧- ٧ - رباعى هيدرو -٣ يد- بيرميدو [٥ , ٤- ا] بيرولزين - ٢- ايل)- حامض اكريلك.

- ٣-(٤- اوكسو-٩-(٤- ميثل فينيل كاربامويل) - ٤ , ٥ , ٦ , ٧ - رباعى هيدرو -٣ يد - بيرميدو[٥ , ٤- ا] بيرولزين - ٢- ايل)- حامض اكريلك.

- ٣-(٤- اوكسو-٩-(٤- كلور فينيل كاربامويل) - ٤ , ٥ , ٦ , ٧- رباعى هيدرو-٣ يد - بيرميدو[٥ , ٤- ا] بيرولزين - ٢- ايل)- حامض اكريلك.

٧ ـتتضمن السلسله السابعه:

- **٣**-(٤- اوكسو-٩- فينيل كاربامويل - ٤ , ٥ , ٦ , ٧- رباعى هيدرو -٣ يد- بيرميدو[٥ , ٤- ا] بيرولزين - ٢- ايل) - حامض بروبيونيك.

- **٣**-(٤- اوكسو-٩- (٤- ميثل فينيل كاربامويل) - ٤ , ٥ , ٦ , ٧- رباعى هيدرو -٣ يد- بيرميدو[٥ , ٤- ا] بيرولزين -٢- ايل) - حامض بروبيونيك.

- **٣**-(٤- اوكسو-٩- (٤- كلورو فينيل كاربامويل) - ٤ , ٥ , ٦ , ٧ - رباعى هيدرو -٣ يد- بيرميدو [٥ , ٤- ا] بيرولزين -٢- ايل) - حامض بروبيونيك.

٨ ـ تتضمن السلسله الثامنه:

- ٤- فينيل - ٢,٥- ثنائى اوكسو-١ , ٢ , ٣ , ٤ , ٥ , ٧ , ٨ , ٩ - ثمانى هيدرو - [١ , ٤] ديازيبينو[٥ , ٦- ب]بيروليزين - ١٠- كاربونيتريل.

- ٤-(٤- ميثل فينيل) - ٢,٥- ثنائى اوكسو-١ , ٢ , ٣ , ٤ , ٥ , ٧ , ٨ , ٩ - ثمانى هيدرو - [١ , ٤] ديازيبينو[٥ , ٦- ب]بيروليزين - ١٠- كاربونيتريل.

- ٤-(٤- كلورو فينيل) - ٢,٥- ثنائى اوكسو-١ , ٢ , ٣ , ٤ , ٥ , ٧ , ٨ , ٩ - ثمانى هيدرو - [١ , ٤] ديازيبينو[٥ , ٦- ب]بيروليزين - ١٠- كاربونيتريل.

٩ ـ تتضمن السلسله التاسعه:

- ١- ميثيل- ٤- فينيل - ٢,٥- ثنائى اوكسو-١ , ٢ , ٣ , ٤ , ٥ , ٧ , ٨ , ٩ - ثمانى هيدرو - [١ , ٤] ديازيبينو[٥ , ٦- ب]بيروليزين - ١٠- كاربونيتريل.

- ١- ميثيل- ٤-(٤- ميثل فينيل) - ٢,٥- ثنائى اوكسو-١ , ٢ , ٣ , ٤ , ٥ , ٧ , ٨ , ٩ - ثمانى هيدرو - [١ , ٤] ديازيبينو[٥ , ٦- ب]بيروليزين - ١٠- كاربونيتريل.

- ١- ميثيل- ٤-(٤- كلورو فينيل) - ٢,٥- ثنائى اوكسو-١ , ٢ , ٣ , ٤ , ٥ , ٧ , ٨ , ٩ - ثمانى هيدرو - [١ , ٤] ديازيبينو[٥ , ٦- ب]بيروليزين - ١٠- كاربونيتريل.

١٠ ـ تتضمن السلسله العاشره:

- ٦-(٤- كلورو- بيوتريل امينو)-٧ - سيانو- ن- فينيل- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.

- ٦-(٤- كلورو- بيوتريل امينو)-٧ - سيانو- ن-(٤- ميثل فينيل)- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.

- ٦-(٤- كلورو- بيوتريل امينو)-٧ - سيانو- ن-(٤- كلورو فينيل)- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١ يد - بيروليزين- ٥- كاربوكساميد.

١١ ـ تتضمن السلسله الحادية عشر:

- ٦ - (٢- اوكسو بيروليدين - ١ - ايل) - ٧ - سيانو - ن- فينيل- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو- ١ يد - بيروليزين- ٥ - كاربوكساميد.

- ٦ - (٢- اوكسو بيروليدين - ١ - ايل) - ٧ - سيانو - ن- (٤- ميثل فينيل) - ٢ , ٣- ثنائى هيدرو- ١ يد - بيروليزين- ٥ - كاربوكساميد.

- ٦ - (٢- اوكسو بيروليدين - ١ - ايل) - ٧ - سيانو - ن-(٤- كلوروفينيل)- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو- ١ يد - بيروليزين- ٥ - كاربوكساميد.

١٢ ـ تتضمن السلسله الثانيه عشر:

- ن,ن′ - ثنائى- (٧- سيانو-٥- فينيل كارباموبل- ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١يد- بيروليزين-٦-ايل)- اوكساميد.

- ن,ن′ - ثنائى- (٧- سيانو-٥-(٤- ميثل فينيل كارباموبل) - ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١يد- بيروليزين-٦- ايل)- اوكساميد.

- ن,ن′- ثنائى- (٧- سيانو-٥- (٤-كلورو فينيل كارباموبل) - ٢ , ٣- ثنائى هيدرو-١يد- بيروليزين-٦- ايل)- اوكساميد.