تشيد أشباه البيبتيدات الجديدة ذات الأهمية الصيدلية

مقدمة من الماجستير

خالد عبدالحى محمود بدر أغا

المدرس المساعد بقسم الكيمياء العضوية والدوائية ـ كلية الصيدلة ـ جامعة الفيوم

كجزء من متطلبات الحصول على درجة دكتوراه الفلسفة فى الكيمياء العضوية الصيدلية
(كيمياء عضوية صيدلية)

تحت إشراف

أ.د/ زكريا كامل عبد السميع

أستاذ الكيمياء العضوية الصيدلية
كلية الصيدلة – جامعة الزقازيق

أ.د/ إعتدال حسن عبدالعال

أستاذ الكيمياء العضوية الصيدلية
كلية الصيدلة – جامعة الزقازيق

قسم الكيمياء العضوية الصيدلية
كلية الصيدلة
جامعة الزقازيق
جمهورية مصر العربية

2021

الملخص العربى

تشيد أشباه البيبتيدات الجديدة ذات الأهمية الصيدلية

لقد وجد لأشباه البيبتيدات اهمية كبيرة في تشيد وتصميم العديد من الأدوية والمركبات ذات الأهمية الصيدلية، لذلك فقد تم تحديد الهدف من هذه الرسالة ليكون تطوير طريقة عملية جديدة تساعد فى تشييد أشباه البيبتيدات واستخدامها في تشيد العديد من أشباه البيبتيدات ذات فاعلية في علاج بعض الأمراض.

وقد تم تقديم هذه الرسالة فى أربعة فصول:

الفصل الأول:

يبدأ بوصف تركيب البروتين وأهمية أشباه البيبتيدات في تصميم الأدوية كما يعرض التقسيمات المختلفه لأشباه البيبتيدات وطرق تصميمها وينتهي بوصف إستخدام ن-أسيل بنزوتريازولات فى تشييد بعض أشباه البيبتيدات.

الفصل الثانى

يعرض هذا الفصل طريقة جديدة لمعالجة الأمينات ثنائية الأمين بواسطة ن-أسيل بنزوتريازولات وسرد الطرق السابقة في تحضير أحادية الامين واهمية تلك المعالجة الأختيارية في تشيد مركبات صيدلية هامة كأشباه البيبتيدات. وقد تم استعمال هذه الطريقة في تشيد المركبات **IIIa-t** بكميات جيدة % 94 -69 دون الحاجة الي اجراء حماية لاحدي مجموعات الأمين وبطريقة استخلاص سهلة.

الفصل الثالث

يشمل هذا الفصل على شرح أهمية وجود أدوية جديدة لزيادة القدرات الذهنية لعلاج بعض الأمراض كالزهايمر ويبدأ بشرح أهمية مستقبل NMDA في زيادة القدرات الذهنية والمركبات ذات التأثير الايجابي عليه وكذلك المخاطر المحتملة من النشاط المفرط لهذا المستقبل. كما يقوم بشرح اهمية الاستيل كولين في زيادة الأدراك والنشاط الذهني ويعرض بعد ذلك الهدف من البحث وهو استعمال مركب السينوفرام ذات التأثير المنشط لمستقبل NMDA في تصميم مركبات جديدة تحافظ علي قدر من الفاعلية المفيدة علي مستقبل NMDA دون افراط في النشاط المسبب للتأثير السلبي وزيادة الفاعلية ليشمل تثبيط انزيم الاستيل كولين استيراز مما يساعد علي زيادة مستوي الاستيل كولين وبالتالي زيادة النشاط الذهني.

وقد تم تشييد مشتقات جديدة من السينوفرام **VIa-k** من خلال التحكم في اسيلة البيبرازين باستعمال ن-اسيل بنزوتريازول وتم قياس تأثير المركبات الجديدة في زيادة افراز الاستيل كولين من خلايا A549 وقد اثبتت فاعلية المركبات في زيادة الافراز خاصة مركبات **VIg, VIe,** **VIj**. وكذلك تم قياس تأثير المركبات المشيدة علي انزيم الاستيل كولين استيراز وقد تم اثبات قدرة هذه المركبات علي تثبيط هذا الانزيم خاصة مركب **VIg** الذي اثبت فاعلية اكبر من عقار دونبيزل لذلك قد تم اختبار هذا المركب **VIg** لقياس مدي تأثيره علي زيادة مستوي الاستيل كولين في عقول الفئران وقد اثبت فاعلية مماثلة لعقار تاكرين المستعمل في علاج الزهايمر.

الفصل الرابع

فى هذا الفصل يتم شرح التأثير السلبي لعقار سيسبلاتين علي الكلي واهمية مضادات الأكسدة في حماية الخلايا. يبرز هذا الفصل أهمية الأحماض الأمينيه والبيبتيدات في حماية الكلي من تأثير سيسبلاتين الضار ثم يتم تشييد بيبتيدات جديده محتوية علي المثيونين بهدف حماية الكلي من

التأثير الضار لسيسبلاتين. وقد تم تشيد المشتقات الجديده **VIIIa-g** بكمبات جيده بواسطة ادماج الحمض الاميني ميثيونين بأجماض امينيه أخري مضادة للأكسده باستعمال البنزوتريازول كعامل مساعج في عملية التشيد.

وقد تم قياس مدي حماية المركبات **VIIa, VIIIa-g**على الخلايا الكلوية (LLC-PK1)، المعرضة لعقار سيسبلاتين وقد اظهرت المركبات **VIIIg, VIIa, VIIIb** فاعليه عاليه على حماية الخلايا من التأثير المدمر لعقار سيسبلاتين وقدره علي استعادة مستويات جيده من GSH/GSSG, SOD وتقليل مستوي MDA, ROS مما يبرز قدرتها علي حماية الكلي من تأثير سيسبلاتين. في النهاية تم اختيار افضل مركب **VIIIg** لقياس قدرته علي حماية الفئران من تأثير سيسبلاتين المدمر علي الكلي .وقد اظهرت النتائج فاعلية هذا المركب علي حماية الفئران واظهرت تحاليل وظائف الكلي والفحص الهستوباثولوجي تلك القدرة.