جامعة الموصل/ كلية التربية للبنات

قسم الكيمياء

تحضير ودراسة حركية لبعض مشتقات النابروكسين

ندى جمال عبد الكريم صالح

رسالة ماجستير

علوم في الكيمياء

بإشراف

أ.د. محمد سلمان العجيلي

أ.م.د. نهى محمد يحيى

1443هـ

2021 م

المستخلص بلغة الرسالة

تضمنت الرسالة تحضير مشتقات دوائية من المركب (S-Naproxen) الى مركبات الأستر والأمايد عن طريق مفاعلة هاليد النابروكسين (Naproxen Chloride) مع بارا امينو فينول (P-Amino Phenol) للحصول على Prodrug 1 إذ إن كلمة Prodrug تعني شبيه الدواء وليس الدواء نفسه (مشتقة الدواء)، ولقد حُضّرَتْ أسترات النبروكسين و المتمثلة بالمثيل و البيوتيل أستر ليعطي Prodrug 2 و Prodrug 3 على التوالي. وكذلك حُضّر الامايد للنابروكسين باستعمال طريقة الاقتران باستخدام الـDCC (داي سايكلو هكسان كاربون داي امين) والـ NHS (N–هيدروكسي سكسنامايد) للحصول على مشتقة الباراسيتامول للنابروكسين والمتمثل بـ Prodrug 4 وشُخَصَتْ هذه المركبات باستخدام طيف Infrared .ولدراسة تحلل المركبات المحضرة اختُبرتْ حركية التحلل المائي للمشتقات المحضرة في أوساط حامضية مختلفة عند الدالات الحامضية (1.0، 5.8، 6.4، 7.4)، التي تقابل الدالات الحامضية لكل من المعدة والأمعاء الدقيقة والأمعاء الغليظة والدم على التوالي، وذلك باستخدام محاليل الفوسفات المنظمة عند درجة حرارة ($37^{o}C$) ولمدة ساعتين ونصف. وتمت هذه الدراسة بقياس الامتصاصية بجهاز مطيافية الأشعة فوق البنفسجية .ولقد لوحظ أن تحلل المشتقات المحضرة حركيا تتبع تفاعلاً من المرتبة الاولى الظاهرية، وكذلك لوحظ من رسم العلاقة بين الدالة الحامضية مقابل لوغارتم ثابت سرعة التحلل تبين أن المركب Prodrug 1 يقل عند (pH 5.8) ثم يزداد التحلل عند (pH 6.4, 7.4) ، بينما المركب Prodrug2 نلاحظ التحلل يقل عند (pH 5.8 ,6.4) ثم يزداد عند(pH7.4) ، و بالنسبة للمركب Prodrug 3 نلاحظ ان التحلل يزداد بزيادة قيمة الـ pH ، وأن المركب Prodrug 4 نلاحظ ثبوتية في التحلل عند كل من (pH 1.0, 5.8, 6.4) ثم زاد التحلل عند (pH 7.4). وكما يتوضح من قيم فترة عمر النصف $t_{1/2}$ للمركب Prodrug 1 عند (pH 7.4) بانها تعاني من تحللاً ، وكذلك بالنسبة للمركب Prodrug 2 يعاني تحلل عند (pH 7.4) وأن المركب Prodrug 3 ايضاً يعاني من تحلل عند (pH 7.4) ، وبشكل مغاير فأن المركبات التي تمتلك فترة عمر النصف لها اعلى من 17 ساعة (فترة عمر النصف للنابروكسين بين 12–17 ساعة) فأنها تعاني تحللاً بطيئاً.

تأييد المشرف

أؤيد بأن مستخلص الاستمارة مطابق لمستخلص في الرسالة

الاسم: محمد سلمان عبد العجيلي

الاسم : نهى محمد يحيى

توقيع مسؤول الدراسات العليا

أ.م.د. محمد اسماعيل محمد

Abstract

The thesis included the preparation of pharmaceutical derivatives from the compound (S-Naproxen) to ester and amide derivatives through the Halide (Naproxen Chloride) with (P-Amino Phenol) to Prodrug 1. The word Prodrug means similar to the Parent drug but it is not active in vitro , so it become active in vivo . Naproxen ester represented by Prodrug 2 and Prodrug 3 were also Prepared as Methyl and Butyl esters , respectively .As well amid of Naproxen was Prepared , using the DCC and NHS of Conjugating Method , to obtain Paracetamol Derivative of Naproxen of Prodrug 4. These Compounds of Prodrugs were investigated Using Infrared Spectrum.

To study the decomposition of the prepared compounds , the hydrolysis of prepared derivatives were tested in different pH (1.0,5.8, 6.4, 7.4) which correspond to pH of stomach small intestines , large intestines and blood, respectively. By Using phosphate solution organized at a temperature (37^{o}C) for two and an half hours. this study measures absorption using the UV spectroscopy at maximum wave length of 231 nm.

It has been observed that hydrolysis of prepared Naproxen derivatives Kinetically follow a first order reaction , as well as observed from the plot of the relationship between the acidity function versus the logarithm of the decomposition speed constant it was found that the compound Prodrug 1 decreases at (pH 5.8) than ,the decomposition increased at (pH 6.4 ,7.4). well the compound Prodrug 2 we note the decomposition decreases at (pH 5.8, 6.4) than increases at (pH 7.4) , and for the compound Prodrug 3 we note that the decomposition increases with an increases in the pH value, and

that the compound Prodrug 4 we note Stability in decomposition at (pH 1.0 ,5.8, 6.4) then the decomposition increased at (pH 7.4)

As shown by the values of the half-life of $t_{1/2}$ for Naproxen derivatives Of Prodrug 1 at (pH 7.4) that it suffers from decomposition , as well as for the compound Prodrug 2 suffers from decomposition at (pH 7.4) and that the compound Prodrug 3 also suffers from decomposition at (pH7.4) and in adifferent way compound with a half-life greate than 17 hours (the half-life for Naproxen is 12-17 hours) have slow degradation.

Republic of Iraq

University of Mosul

College for Education for Girls

Department of Chemistry

Preparation and Kinetic Study of Some Naproxen Derivatives

Nada Jamal Abdulkareem Saleh

Chemistry Science

Supervised by

Prof.
Dr. Mohammed Salman Al-Ajely

Assis. Prof.
Dr. Noha Mohammed Yahya

2021 A.D. **1443 A.H.**