Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Chemistry

Design, Synthesis and Biological Evaluation of Some New Benzopyridine Derivatives

A Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy

In

Pharmaceutical Sciences (Pharmaceutical Chemistry)

Presented by

Mohamed Gamal Bekhit Hussein

B. Pharm. Sci., 2010
M. Pharm. Sci. (Pharmaceutical Chemistry), 2015

Faculty of Pharmacy,
Alexandria University

Egypt

2019

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of :
Serial No : 688
Classification : 615.19

الملخص العربي

مركبات الكينولين ، الإيزوكينولين مع مختلف المشتقات الحلقية الغير المتجانسة تشغل مساحه واسعه من الجزيئات النشطة بيولوجيا في مجالات مضادات للالتهاب ، المسكنات ، مضادات الأكسدة ، مضادات الميكروبات ، مضادات الأورام ، مضادات للفيروسات ، مضادات للملاريا و مضاد للطفيليات

حفزت هذه الحقيقة اهتمامنا في التحقيق الحالي لتصميم وتشييد مركبات جديدة تشتمل على شواهد متغيرة تضم الكينولين والإيزوكينولين من خلال روابط مختلفة. تم فحص المركبات المصنّعة حديثًا لمعرفه أنشطتها المضادة للبكتيريا والفطريات والمضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة.

يمكن تصنيف العمل في الفرضيات الحالية على النحو التالي:

الفصل الاول:

المقدمه

قدم هذا الفصل نبذه عن الدراسة الاستقصائيه حول بعض أنشطة الكينولين و أيزوكينولين النشطة بيولوجيًا ، أيزوكسازول ، بيرازول ، ديازيبين ، تريازول ، أوكساديازول ، ثياديازول وثيازوليدينون كمركبات مضادة للميكروبات ، والاكسدة والالتهابات.

الفصل الثاني:

أهداف البحث:

فيما يتعلق بالأنشطة المضادة للالتهابات ومضادات الميكروبات ومضادات الأكسدة لمختلف الكينولين والإيزوكينولين ، يتناول هذا الفصل الهدف من العمل والأساس المنطقي الذي تم بناء عليه تشييد المركبات الجديدة لدراسة أنشطتها المضادة للميكروبات ومضادات الأكسدة والمضادة للالتهابات

الفصل الثالث:

المناقشه:

تضمن هذا الباب شرحا وافيا للطرق المعملية التي أتبعت لتحضير المركبات الأولية و الوسيطة والنهائية التي استهدفها البحث وكذلك استعراضا للطرق المختلفة المتبعة في المراجع العلمية لتشييد مثل هذه المركبات ومحاولة تحسينها. ويحتوي هذا الباب علي سته مخططات تبين سير التفاعلات التي أتبعت للوصول للمركبات النهائية المنشودة.تحتوي المناقشة على المخططات السته التالية:

المخطط الاول:

تم تحضير حمض-٢-ميثيل سنكونينيك من ايزونيتروز اسيتانيليد تبعًا لتفاعل فيتزينجر باستخدام الأسيتون في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم. ثم تم انتاج إيثيل -٢-ميثيل سينكونينات ايستر والذى تفاعل مع المورفالين لإعطاء ٦ برومو -٢ ميثيل ٤-مورفولينوكربونيل كوينينولين الذي تم أكسده لاحقًا بواسطة التسخين مع ثاني أكسيد السيلينيوم إلى ٦-برومو -٤ - (مورفولين -٤-ييل كربونيل) الكينولين -٢ الكربالديهايد. تم تكثيف ٦ برومو ٤- (مورفولين -٤-ييل كربونيل) الكينولين -٢ كاربالديهايد ليتفاعل الألدهيد بعد ذلك مع الأسيتوفينون المستبدل تحت التكثيف الذي وفر الشالكونات ٣-(٦-برومو-٤-(مورفيلين-٤-كاربونيل)كينولين-٢-يل)-١-(٤ -فينيل)بروب-٢-اين-١-اون

ثم إنتاج مركبات أخرى من حولقه مع هيدروكلوريد لتوفير (٦-برومو-٢-(٥-(٤-فينيل) ٥،٤- ثنائي هيدروايزوكسزول-٣-يل)كينولين-٤-يل)(مورفولينو)ميثانون وبالإضافة إلى إعطاء فينيل هيدرازين حمض الهيدروكلوريك (٦-برومو ٢- (٣- (٤-فينيل) -١-فينيل -٤ -٥-هيدرو -١-هيدرو-بيرازول-٥-ييل) كينولين-٤-يول) (مورفولينو) ميثانون . وعلاوة على ذلك حولقه مع اوكسي فينيلين داي امين المنتجة (٦-برومو-٢-(٤-(٤- مشتقات -فينيل)-١هيدرو-بينزو -ب-[١،٤] دايزبين-٢-يل)كينولين-٤-يل)(مورفولينو)ميثانون بالإضافة إلى ذلك ٢-(بينزيل امينوا)-١-(٤-فينيل)-٢-اوكسو ايثيل ٦-بدائل-٢-ميثيل كينولين-٤-كاربوسيلات. بواسطة طريقة باسيريني التي تنطوي على مكون أوكسو ، إيزوسيانيد ، ونيوكليوفيل في خطوة واحدة.

المخطط الثاني:

تم تفاعل الإستر المحضر مع هيدرازين لإنتاج ٢-ميثيل كينولين-٤-كربوهيدرازيد ثم ٢-ميثيل كوينولين -٤-كاربوهيدرانيد ثم ن-اريل٢-(٢-ميثيل كينولين-٤-كربونيل)هيدرازين-١-كاربوثيوميد من تفاعل حمض الهيدرازيد-٢-ميثيل حمض سيكونينيك هيدرازيد في كحول ايثانول مع كميه متساويه من اريل ايزو سايانات نتج عن ذلك حولقه ثيوسيمي كاربازيد مع هيدروكسيد الصوديوم اعطت ٥-(٦-برومو-٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-٤-(٤-اريل)-١-(٤-اريل) ٤،٢،١ ترايزول-٣-ثيول بينما مع حمض الكبرتيك و حمض الاسيتات اعطي ٥-(٦-برومو-٢-ميثيل-كينولين-٤-يل)-ن-(٤-اريل)١ ٤،٣،١ ثياديازول-٢-امين ايضا مع اكسيد الزنبق اعطي ٥-(٦-برومو-٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-ن-(٤-اريل)-١،٣،٤-اوكساديزول-٢-امين وحولقه مع حمض الاستيك اعطي ٦-برومو-٤)-٣)-ن-اريل)٤اوكسوثيازولدين-٢-يليدين)-٢-ميثيل كينولين-٤- كربوهيدرازيد.

المخطط الثالث:

علاوه علي ما سبق ,تشييد ٦-برومو-ن-(٥-٢ديوكسوبيرولودين-١-يل)-٢-ميثييل كينولين-٤-كاربوكساميد , وايضا ن-(١،٣دياكسوايزواندولين-٢-يل)٦-بديل-٢-ميثيل كينولين -٤-كربوهيدرازيد وايضا ٦-برومو-ن-(٢-اوكسواندولين-٣-يلبدين)-٢-ميثيل كينولين-٤-كربوهيدرزيد ومركب ٦- برومو-ن-(٤-بينزيليدين)-٢-ميثيل كينولين-٤-كاربوهيدرازيد بتفاعل هيدرازيد الحمض مع أنهيدريد السكسينك ، أنهيدريد الفثاليك ، الأيزاتين والألدهيدات التي تشكل رابط الأميد مع الحلقات المقابلة على التوالي.

المخطط الرابع:

يُظهر التشييد من ٦ برومو - ن - فورميل - ٢ - ميثيل كينولين - ٤ - كربوهيدرازيد من حمض هيدرازيد من خلال التفاعل مع حمض الفورميك والذي تم بعد ذلك حولقته باستخدام أوكسي كلوريد الفوسفور لإعطاء ٢- (٦ برومو - ٢ - ميثيل كينولين-٤-يل)-١،٣،٤- اوكساديزول علاوة على ذلك ، ٢- (٦ برومو -٢ ميثيل كينولين-٤-كاربونيل) هيدرازين -١ كاربوداي ثيوات تشكلت من خلال تفاعل هيدرازيد مع الكربون دايسلفيد في وجود هيدروكسيد بوتاسيوم ويخضع العديد من تفاعلات الحولقه مع الفينوايسيل بروميد أو بروموفيناسيل بروميد ، وحمض الصلفوريك وهيدرازين هيدرات ٦-برومو-ن- (٤- (٤ - فينيل) - ٢ - ثيوكوثيايازول-٣ (٢-٢- ((ميثيل كينولين-٤-كربوكساميد ، وايضا ٥-(٦-برمو-٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-٤،٣،١ ثياديازول-٢-(٣هيدرو)-ثيون بالاضافه الى (٦-برومو -٢-ميثيل كوينولين -٤-يل) -٢ ، ٤-هيدرو -٣ -٤،٢،١-تريازول-٣-ثيون على التوالي.

المخطط الخامس:

تم انتاج عدة مشتقات من وسيط رئيسي ٣-(٦-برومو-٢- ميثيل كينولين-٤-يل)-٦-(٤-فينيل)-١،٨-ثنائي هيدرو ٧-هيدرو(١،٢،٤) ترايزولو (٣،٤ب)(١،٣،٤)ثياديازين-٦(٧هايدرو)-اون الذي يتفاعل مع بروميد الفيناسيل وبارا برومو فيناسيل بروميد و ايثيل برومو اسيتات ، ألدهيدات، كلوروفورمات ميثيل وأيزوثيوكنيلات أريل والتى انتج منها ٣-(٦-برومو-٢-ميثيل كينولين -٤-يل)١١،٨ -ثنائي هيدرو -٥-هيدرو-(٤،٢،١) تراي ازولو (٣،٤ب)(١،٣،٤)ثياديازين-٦(٧هيدرو)-اون وايضا ٥-(٦-برومو-٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-٤-((بينزيليدين)امينو)-٢،٤- ثنائي هيدرو-٣هيدرو-٤،٢،١ ترايزول-٣-ثيون

كما تم انتاج ميثيل(٣-(٦-بروموـ٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-٥-ثيوكسو-٥،١-ثنائي هيدرو -٤-هيدرو-٤،٢،١ ترايزول-٤-يل)كاربامات وبالاضافه الى ١-)٣-)٦-بروموـ٢-ميثيل كينولين-٤-يل(-٥-ثياكسوا-٥،١-ثنائي هيدرو-٤-٤،٢،١ ترايزول٤-يل)-٣- ثيوبوريا على التوالى.

المخطط السادس:

ويوضح هذا المخطط إيثيل ٤-هيدروكسي -١-أوكسو -٢-ثنائي هيدروبسوكوينولين-٣-كربوكسيل من تفاعل الإيثيل ٢ - (١،٣-ديوكسوبزوبندولين-٢-ييل) مع أسيتات الصوديوم ثم مع هيدرازين هيدرات لإعطاء ٤-هيدروكسي-١-أوكسو -٢-ثنائي هيدروبسوكوينولين-٣-كربوهيدرازيد الذي ساعد في تكوين ٢- (١،٤-هيدروكسي ايزوكينولين-٣-كاربونيل) -ن- الهيدرازين-١- كاربوثيميد ثم الحولقه باستخدام ثيوسيميكاربيزيد مع هيدروكسيد الصوديوم وفر ٤-هيدروكسي-٣-(٥-ميركابتو-٤هيدرو-٤،٢،١-ترايزول-٣-يل)ايزوكينولين-١(٢هيدرو)-اون بينما مع حمض الكبرتيك و حمض الاسيتيك انتج ٤- هيدروكسي-٣-(٥-(ب-امينو)-٤،٣،١-ثيادياز ول-٢-يل)ايزوكينولين-١(٢هيدرو)-اون ومع اكسيد الزنبق المنتج ٤-هيدروكسي-٣-(٥-(ب-امينو)-٤،٣،١-اوكسديازول-٢-يل)ايزوكينولين-١(٢هيدرو)-اون.

من ناحية أخرى ، حولقه مع (كربوكسي ميثيل) كربونات ، أسفر عن ٤- هيدروكسي-١-اوكسو-ن-(٤-اوكسو-٢-ثيواوكثياز ولدين-٣-يل)-١،٢ثنائي هيدرو ايزوكينولين-٣-كربوكساميد. علاوة على ذلك ، تكثيف الميثيلين النشط للمركب مع الألدهيد المناسب مع الإيثانول اعطى ن-(٥-(٤_بديل بينزيلدين)-٤-اوكسو-٢-ثيوكستيازولدين-٣-يل)-٤-هيدروكسي-١-اوكسو-٢،١ ثنائي هيدروايزوكينولين-٣-كربوكساميد

الفصل الرابع:

التجارب المعملية :

وصف هذا القسم الإجراءات التجريبية التفصيلية المعتمدة لتشييد المواد الأولية والوسيطة والمركبات النهائية. تم تأكيد تراكيب المركبات المُشيدة بواسطة و دراسة أطياف الأشعة دون الحمراء، و كذلك إستخدام الرنين النووي المغناطيسي لنواة الهيدروجين لجميع المركبات ذلك إلي جانب دراسة الكربون[١٣] و أطياف الكتلة لبعض المركبات.

تم إدراج المركبات المعدة في هذا القسم كالتالي:

المخطط الأول:

- ايزونيتروزو اسيتانيليد
- ايزاتين
- ٢-ميثيل حمض سينكونينيك
- ايثيل -٢-ميثيل سينكونينات
- ٦-بروموـ٢-ميثيل-٤-(مورفولين-٤-يل)كاربونيل كينولين
- ٦-بروموـ٢-فورميل-٤-(مورفولين-٤-يل)كاربونيل كينولين-٢-كاربالدهيد
- ٣-(٦-بروموـ٤-(مورفيلين-٤-كاربونيل)كينولين-٢-يل)-١-(٤ -فينيل)بروب-٢-اين-١-اون
- (٦-بروموـ٢-(٥-(٤-فينيل) ٤،٥- ثنائي هيدروايزوكسزول-٣-يل)كينولين-٤-يل)(مورفولينو)ميثانون
- (٦-بروموـ٢-(٣-(٤-فينيل)-١-فينيل-٤،٥ثنائي هيدروـ-هيدروـ-بيرازول-٥-يل)كينولين-٤-يل)(مورفولينو)ميثانون
- (٦-بروموـ٢-(٤-(٤- مشتقات -فينيل)-١هيدروـ-بينزو -ب-] ١،٤[دايزبين-٢-يل)كينولين-٤-يل)(مورفولينو)ميثانون
- ٢-(بينزيل امينوا)-١-(٤-فينيل)-٢-اوكسو ايثيل ٦-بدائل-٢-ميثيل كينولين-٤- كاربوسيلات

المخطط الثاني:

- ٢-ميثيل سينوكنينك كينولين-حمض هيدرازيد
- ن-اريل-٢-(٢-ميثيل كينولين-٤-كاربونيل)هيدرازين-١-كربوثيواميد
- ٥-(٦-بروموـ٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-٤-(٤-اريل)-٤,٢,١ ترايزول-٣-ثيول
- ٥-(٦-بروموـ٢-ميثيل-كينولين-٤-يل)-ن-(٤-اريل)٤,٣,١ ثياديازول-٢-امين
- ٥-(٦-بروموـ٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-ن-(٤-اريل)-١,٣,٤-اوكساديزول-٢-امين
- ٥-(٦-بروموـ٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-ن-(٤-اريل)-٢-ميثيل كينولين-٤-كربوهيدرزيد
- ٦-بروموـن-(٣-(٤-اريل)-٤-اوكسوثيازولدين)-٢-ميثيل كينولين-٤-كربوهيدرزيد

المخطط الثالث:

- ٦-بروموـن-(٢,٥-ديأوكسوبيروليدين-١-يل)-٢-ميثيل كينولين-٤-كاربوكساميد
- ن-(١,٣ ديوايزوايندولين-٢-يل)-٦-بديل-٢-ميثيل كينولين-٤-كاربوكسميد
- ٦-بروموـن-(٢-اوكسواندولين-٣-يليدين)-٢-ميثيل كينولين ٤-كربوهيدرزيد
- ٦-بروموـن-(٤-بينزيليدين)-٢-ميثيل كينولين-٤-كاربوهيدرازيد

المخطط الرابع:

- ٦-بروموـن-فورميل-٢-ميثيل كينولين-٤-كربوهيدراذيد
- ٢-(٦-بروموـ٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-٤,٣,١ اوكسديازول
- ٢-(٦-بروموـ٢-ميثيل كينولين-٤-كاربونيل)هيدرازين-١-كربوداي ثيوات
- ٦-بروموـن-(٤-(٤-فينيل) -٢-ثيوكسوثيازول-٣-(٢هيدرو)-يل-٢- ميثيل كينولين-٤-كربوكساميد
- ٥-(٦-برموـ٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-٤,٣,١ ثياديازول-٢-(٣هيدرو)-ثيون
- ٤امينو-٥-(٦-بروموـميثيل كينولن-٤-يل)٤,٢ ثناني هيدرو-٣-هيدرو-١,٢,٤ ترايزول-٣-ثيون

المخطط الخامس:

- ٣-(٦-بروموـ٢- ميثيل كينولين-٤-يل)-٦-(٤-فينيل)-١,٨-ثناني هيدرو ٧-هيدرو(١,٢,٤) ترايزولو (٣,٤ب)(١,٣,٤)ثياديازين-٦(٧هايدرو)-اون
- ٣-(٦-بروموـ٢-ميثيل كينولين -٤-يل)١١,٨ -ثناني هيدرو -٥-هيدرو-(٤,٢,١) تراي ازولو (٣,٤ب)(١,٣,٤)ثياديازين-٦(٧هيدرو)-اون
- ٥-(٦-بروموـ٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-٤-((بينزيليدين)امينو)-٢,٤- ثناني هيدرو-٣هيدرو-٤,٢,١ ترايزول-٣-ثيون
- ميثيل(٣-(٦-بروموـ٢-ميثيل كينولين-٤-يل)-٥-ثيوكسو-٥,١ ثناني هيدرو -٤-هيدرو-٤,٢,١ ترايزول-٤-يل)كاربامات
- ١-)٣-)٦-بروموـ٢-ميثيل كينولين-٤-يل(-٥-ثياكسو-٥,١ ثناني هيدرو-٤-٤,٢,١ ترايزول٤-يل)-٣- مشتقات ثيوبوريا

المخطط السادس :

- ايثيل٢-(١,٣-داي اوكسوايزوايندولين-٢-يل) اسيتات
- ايثيل٤-هيدروكسي-١-اوكسو-١,٢-ثناني هيدروايزوكينولين-٣-كربوكسيلات
- ٤-هيدروكسي-١-اوكسو-١,٢ ثناني هيدرو ايزو كينولين-٣-كربوهيدرازي
- ٢-(٤,١-ثناني هيدرواكسي ايزوكينولين-٣-كربونيل)-ن-هيدرازين-١-كربوثيواميد
- ٤-هيدروكسي-٣-(٥-ميركابتو-٤هيدرو-٤,٢,١-ترايزول-٣-يل)ايزوكينولين-١(٢هيدرو)-اون

- ٤-هيدروكسي-٣-(٥-(ب-امينو)-١,٣,٤-ثياديازول-٢-يل)ايزوكينولين-١(٢هيدرو)-اون
- ٤-هيدروكسي-٣-(٥-(ب-امينو)-١,٣,٤-اوكسديازول-٢-يل)ايزوكينولين-١(٢هيدرو)-اون
- ٤-هيدروكسي-١-اوكسو-ن-(٤-اوكسو-٢-ثيواوكثيازولدين-٣-يل)-١,٢ثنائي هيدرو ايزوكينولين-٣-كربوكساميد
- ن-(٥-(٤-بينزيلدين)-٤-اوكسو-٢-ثيوكسثيازولدين-٣-يل)-٤-هيدروكسي-١-اوكسو-٢,١ ثنائي هيدروايزوكينولين-٣-كربوكساميد

الفصل الخامس:

المسح البيولوجي:

أ- إختبار الفعاليه ضد البكتيريا و الفطريات

تم تقييم جميع المركبات التي تم تصنيعها حديثًا لنشاطها المضاد للبكتيريا في المختبر ضد المكورات العنقودية الذهبية والبكتريا الرقيقة كممثلين للبكتيريا إيجابية الجرام ، الإشريكية القولونية والبكتريا سودوموناس ارجينوسا كممثلين للبكتيريا سالبة الجرام. تم تقييم هذه المركبات أيضًا لنشاطها المضاد للفطريات ضد كانديدا البيكانز. أظهرت النتائج أن جميع المركبات التي تم اختبارها تفتقر إلى أي نشاط مضاد للجراثيم أو مضاد للفطريات ضد السلالات المرضية التي تم اختبارها باستثناء المركبات VIIIa و VIIIb و VIIIc و XVb و XXIX و XXXa و XXXI و XXXIIb أظهرت نشاطًا مضادًا للبكتيريا ضد ايشيريشيا كولاى.

ب- إختبار الفعاليه كمضادات للأكسده

تم فحص جميع المركبات التي تم تصنيعها حديثًا لنشاطها كمضادات للأكسدة باستخدام مقايسة مسح الجذور الحرة DPPH. أظهرت النتائج انها بشكل عام ، المركبات المختبرة ذات النشاط المضاد للأكسدة تحتوي NH والتي قد تفسر نشاطها عن طريق قدرة ذرة الهيدروجين على التبرع. أظهرت المركبات XIIIa-e نشاطًا مضادًا للأكسدة أعلى من نشاط الترلوكس. أظهرت المركبات XXXV و XLa نشاطًا معتدلًا بينما أظهرت المركبات XVc نشاطًا ضعيفًا مضادًا للأكسدة

ج- المسح للخواص المضادة للإلتهابات

تم فحص جميع المركبات المصنعة حديثًا لنشاطها المضاد للالتهابات. أشار تفسير النشاط المضاد للالتهابات للمركبات التي تم اختبارها إلى أنه من بين المركبات التي تم اختبارها اظهر XIIIb و XIVb و XIVe و XVIb و XXII نماذج رائعة مضادة للالتهابات.

د- النمذجة الجزئية

شرح هذا الجزء إجراء الإرساء للمركبات الأكثر نشاطًا المضادة للالتهابات وهي: XIIIb و XIVb و XIVe و XVIb و XXII داخل الجيب الخاص للتعرف عليها كموانع للانزيم المستهدف من أجل فهم طريقة تفاعل هذه المركبات باستخدام برنامج بيئة التشغيل الجزيئي.

المراجع العلمية :

إحتوى هذا الباب علي حصر لجميع المراجع و الدوريات التي تم الإستعانة بها أثناء التخطيط لهذا البحث و كذلك أثناء إجراء التجارب المعملية و قد بلغ عددها ١٩٩ مرجعا مرتبا طبقا لظهورها في محتوى الرسالة.

و قد ذيلت هذه الرسالة بملخص عام باللغة الإنجليزية لجميع فصول الرسالة و كذلك ملخص آخر باللغة العربية.