جامعة الإسكندرية
ALEXANDRIA
UNIVERSITY

Faculty of Pharmacy, Alexandria University
Department of Pharmaceutical Chemistry

Synthesis of New Derivatives of Some Fused Heterocyclic Ring Systems of Potential Therapeutic Activity

A Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science

In

Pharmaceutical Sciences

(Pharmaceutical Chemistry)

Presented by

Samir Magdy Youssef Sedra

**B. Pharm. Sci., Faculty of Pharmacy,
Alexandria University, Egypt, 2009**

2020

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of
Serial No: 589
Classification: 615.19

الملخص العربي

من الحقائق الثابتة ما تواتر في المراجع العلمية أن مركبات الثيينوبيريميدين تحظى بنشاط بيولوجي متعدد الجوانب ولعل ابرز هذه الجوانب هو الجانب الخاص بعلاج الأورام الخبيثة. وقد حفل التراث العلمي بالعديد من المركبات التي تحتوي على حلقة الثيينوبيريميدين المتصلة أو المدمجة مع حلقات غير متجانسة والتي ثبت لها فاعلية ضد الكثير من الأورام الخبيثة كسرطان الثدي.

وقد دفعت هذه الحقائق إلي تصميم وتشييد مركبات جديدة من الثيينوبيريميدين المضادة لسرطان الثدي. وإحتوت المركبات المستهدف تحضيرها علي مشتقات مختلفة على هيئة سلاسل مفتوحة أو متصلة أو مدمجة بحلقات خماسية غير متجانسة.

واشتملت الرسالة على الخطوات التي اتبعت لتصميم وتحضير المركبات المستهدفة وتقييمها بيولوجيا، وقد تم عرض هذه الدراسات على النحو التالي:

الباب الأول: المقدمة

تتضمن عرضاً موجزاً لما ورد في التراث العلمي عن الأورام الخبيثة وخاصة سرطان الثدي وأنواعه وطرق علاجه المختلفة وكذلك عرضاً موجزاً لمشتقات الثيينوبيريميدين في التراث العلمي والتي ثبتت فاعليتها ضد نمو خلايا سرطان الثدي وغيرها من الأورام الخبيثة.

الباب الثاني: أهداف البحث

يناقش هذا الباب الغرض من البحث والأسس العلمية المتبعة لتصميم وتحضير مشتقات الثيينوبيريميدين الجديدة لتقييمها حيوياً كمضادات لسرطان الثدي. ويحتوي هذا الجزء على أربعة مخططات استخدمت لتحضير المركبات المستهدفة.

الباب الثالث: النتائج والمناقشة

يحتوي هذا الباب على شرح وافٍ للطرق المختلفة المتبعة في المراجع العلمية لتشييد المركبات الأولية والوسيطة والنهائية التي استهدفها البحث في هذه الرسالة كما يستعرض اثبات التركيب البنائي للمركبات المشيدة باستخدام التحليل الدقي لعناصرها ودراسة أطياف الأشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي لنواة الهيدروجين ونواة الكربون[13] المشع فضلاً عن طيف الكتلة.

وينقسم هذا الباب إلي أربعة أجزاء كما يلي:

الجزء الأول: (المخطط الأول)

يناقش هذا المخطط تشييد المركب الوسيط الأساسي الأول:4-هيدرازينيل-7-فينيل ثيينو[2,3-د]بيريميدين **(6)** باتباع إحدى الطرق المذكورة في المراجع العلمية وذلك بإستخدام البنزيل سيانيد في تحضير ملح 3-هيدروكسي-2-فينيل اكريلونيتريل الصوديوم **(1)** ثم تحويله إلي 2-سيانو-2-فينيل بنزين سلفونات **(2)** وذلك باستخدام البنزين سلفونيل كلوريد ويتبع ذلك تحضير حلقة الثيوفين عن طريق تفاعل المركب الوسيط **(2)** مع إيثيل ثيوجليكولات لينتج عنه ميثيل 3-امينو-4-فينيل ثيوفين-2-كربوكسيلات **(3)** الذي يتم حلقنته لتحضير 7-فينيل-ثيينو[2,3-د]بيريميدين-4-اون **(4)** ثم تفاعل الناتج مع

أوكسي ثلاي كلوريد الفوسفور لتحضير 4-كلورو-7-فينيل ثيينو[2,3-د]بيريميدين **(5)** والذي بتفاعله مع الهيدرازين هيدرات يتحول إل المركب الوسيط الأساسي 4-هيدرازينيل-7-فينيل ثيينو[2,3-د]بيريميدين **(6)**.

وتمت مناقشة الدراسات الطيفية المختلفة للتأكد من التركيب البنائي للمركبات المشيدة بما في ذلك الأشعة تحت الحمراء لجميع المركبات والرنين النووي المغناطيسي لنواة الهيدروجين للمركب النهائي المستهدف تحضيره في هذا المخطط.

الجزء الثاني : (المخطط الثاني)

يستعرض هذا المخطط الأسس النظرية والطرق المعملية المتبعة لتوظيف المركب **(6)** لتحضير سلسلة من مشتقات الهيدرازون المستبدلة وذلك عن طريق تفاعلات التكثيف مع بعض الألديهيدات لتحضير مركبات **(7أ-و)** والكيتونات للحصول على مركبات **(8أ-د)** والسلفونايل كلوريدات لتحضير المركبات **(9أ،ب)** و ختاماً يتطرق هذا الجزء إلي وصفٍ موجزٍ لتحضير بعض مشتقات الحلقة الخماسية الغير متجانسة 7-فينيل ثيينو[3,2-هـ][4,2,1]ترايازولو [3,4-ج]بيريميدين **(10أ-ج)**.

تضمن هذا الجزء التعرف على التركيب البنائي للنواتج باستخدام الأشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي لنواة الهيدروجين لجميع المركبات والرنين المغناطيسي لنواة الكربون[13] المشع وطيف الكتلة لبعض المشتقات.

الجزء الثالث : (المخطط الثالث)

يستعرض هذا الجزء شرحاً وافياً للأسس النظرية والطرق المعملية المتبعة لتوظيف المركب **(6)** لتحضير المركبات الوسيطة الثانية وهي مشتقات الثيوكاربامويل هيدرازينيل-7-فينيل ثيينو[2,3-د]بيريميدين **(11أ-ج)** وذلك عن طريق التفاعل مع مشتقات الايزوثيوسيانات. يتضمن كذلك شرحاً لتفاعل إيثيل بروموأسيتات مع المركب الوسيط الثاني **(11أ)** لتحضير 3-انيلينو-7-فينيل ثيينو[3,2-هـ][4,2,1]ترايازولو[3,4-ج]بيريميدين **(12)** وكذلك أمكن توظيف المركب الوسيط **(11ج)** لتحضير 3-4-(ن-3-بنزيل-4-أوكساثيازوليدين-2-إيليدين)هيدرازينيل)-7-فينيل ثيينو[2,3-د]بيريميدين **(13)**. كما يتضمن الحصول على مشتقات الثيازولين **(14أ-د)** بالتفاعل مع فيناسيل البروميدات المختلفة.

وقد تضمن أيضاً التعرف على التركيب البنائي للنواتج باستخدام الأشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي لنواة الهيدروجين لجميع المركبات والرنين المغناطيسي لنواة الكربون[13] المشع وطيف الكتلة لبعض المشتقات.

الجزء الرابع : (المخطط الرابع)

يشرح هذا الجزء تحضير المركب الوسيط الثالث وهو 7-فينيل-3-ثيوكسوثيينو[3,2-هـ][4,2,1]ترايازولو-[3,4-ج]بيريميدين **(15)** ويتضمن شرحاً تفصيلياً لتفاعلات الألكلة لهذا المركب الوسيط للحصول على المشتقات المؤلكلة **(16أ،ب)** عن طريق التفاعل مع ألكيل هاليدات مختلفة و 3-كربوكسي ميثيل سلفانيل الثيينو ترايازولوبيريميدين **(17)** بالتفاعل مع حمض كلورواسيتات وكذلك 3-سيانو ميثيل سلفانيل الثيينو ترايازولوبيريميدين **(18)** و 3-إيثوكسي كاربونيل ميثيل سلفانيل الثيينو ترايازولوبيريميدين **(19)** و كذلك الألكلة مع فيناسيل البروميدات المختلفة للحصول على **(20أ،ب)**.

وتضمن هذا الجزء التعرف على التركيب البنائي للنواتج باستخدام الأشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي لنواة الهيدروجين لجميع المركبات والرنين المغناطيسي لنواة الكربون[13] المشع وطيف الكتلة لبعض المشتقات.

الباب الرابع : التجارب العملية

يحتوي هذا الباب على وصف تفصيلي للتجارب المعملية التي أجريت لتحضير جميع المركبات التي استهدفها البحث في هذه الرسالة بالإضافة إلي رصد الخواص الطبيعية ونتائج التحليل الدقي لعناصر المركبات الجديدة وتحاليل أطياف الأشعة تحت الحمراء والرنين المغناطيسي لنواة الهيدروجين لكل المركبات الجديدة بالإضافة إلي الرنين المغناطيسي لنواة الكربون^{13} المشع وطيف الكتلة لبعض المركبات.

الباب الخامس : المسح البيولوجي

يصف هذا الجزء المفهوم العلمي والمنهجية المتبعة للتقييم البيولوجي, كما يناقش النتائج من منظور علاقة التركيب البنائي بالنشاط البيولوجي للمركبات المشيدة.

وقد أجريت هذه الدراسات على النحو التالي:

- **تقييم التأثير المثبط لنمو الخلايا السرطانية**

يتطرق هذا الجزء للخطوات المعملية المتبعة لتقييم تأثير ثلاثة وثلاثين مركباً جديداً على نمو نوعين من الخلايا السرطانية المسببة لسرطان الثدي (MCF-7 , MDA-MB-231) مقارنة بالمرجعيين إرلوتينيب والبيكتليسيب وذلك باستخدام اختبار MTT. كما تضمن أيضاً النتائج التي تم الحصول عليها. وقد اثبتت النتائج أن لجميع المركبات المختبرة فعالية عالية كمثبطات لنمو الخلايا السرطانية (MCF-7 , MDA-MB-231), كما ثبت أن المركبات **7د, 8ب, 8ج, 10ج** و **20ب** هي الأكثر فاعلية ضد نمو الخلايا السرطانية MCF-7 في حين أن المركبات **14ب, 14د, 16ب, 17** و **18** هي الأكثر فاعلية ضد نمو الخلايا السرطانية MDA-MB-231, علماً بأن فاعلية هذه المركبات فاقت فاعلية المرجعين إرلوتينيب والبيكتليسيب. واجتازت المركبات الأكثر فاعلية عدة اختبارات على إنزيم الأروماتيز ARO وإنزيم EGFR والكاسبيز للتعرف على كيفية عملها كمثبطات لنمو الخلايا السرطانية كما تم التعرف على الخلايا في الأطوار المختلفة للدورة الخلوية (Cell cycle analysis , Apoptosis) باستخدام Flow Cytometry لتحليل DNA.

- **النمذجة الجزيئية والإرساء**

تم تصميم دراسة الإرساء باستخدام برنامج النمذجة الجزيئية (MOE) لتعيين أسلوب ارتباط مشتقات الثيينوبيريميدين الجديدة الأعلى فاعلية بالمستقبلات المناظرة.

المراجع العلمية:

يحتوي هذا الجزء على بعض المراجع والدوريات التي تم الإستعانة بها في الرسالة وعددها 270 مرجعاً وهي مرتبة طبقاً لورودها في متن الرسالة.