الجمهورية اليمنية

جامعة صنعاء

نيابة الدراسات العليا والبحث العلمي

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الدوائية والتحليلية والعضوية الصيدلانية

تصميم وتشييد وتقييم بعض مشتقات مركبات ٣,٢,١-ترايزولو[٤,٥-د] بيريميدين

كمضادات للسرطان

بحث مقدم إلى كلية الصيدلة – جامعة صنعاء كاستيفاء جزئي لمتطلبات الحصول على درجة الماجستير في العلوم الصيدلانية - (تخصص كيمياء دوائية)

مقدمة من:

الطالب / عبد الله عبده احمد الهاشمي

بكالوريوس صيدلة -كلية الصيدلة -جامعة صنعاء - ٢٠٠٩

تحت اشراف:

أ.د./ توفيق احمد علي يحيى

أستاذ الكيمياء الدوائية

قسم الكيمياء الدوائية والتحليلية والعضوية الصيدلانية – كلية الصيدلة -جامعة صنعاء

أ.د./شذى حسن ياسين

أستاذ الكيمياء الدوائية

قسم الكيمياء الدوائية والتحليلية والعضوية الصيدلانية – كلية الصيدلة -جامعة صنعاء

د./امال عبد الله محمد التهامي

أستاذ الكيمياء الدوائية المساعد

قسم الكيمياء الدوائية والتحليلية والعضوية الصيدلانية – كلية الصيدلة– جامعة صنعاء

٢٠٢٤م – ١٤٤٥ه

الملخص العربي

تشييد والفاعلية المضادة للسرطان لبعض مشتقات -ترايزولو بيريميدين المستبدلة العديد من مشتقات ترايزولو بيريميدين معروفة جيداً بأنها تمتلك أنشطة مثبطة للسرطان ولانزيم VEGFR2. وبناءً على ذلك، تتناول هذه الدراسة تشييد مركبات ، ٣،٢،١-ترازول[٤،٥-د] بيرميدين عبر تفاعله مع أي من: المركبات الفينولية للحصول على XIa-e و-XIIa e.

تم دراسة تأثير هذه المركبات على تثبيط انزيم VEGFR2 بالاضافة الي دراسة فعالية بعض هذه المشتقات على نوع من الخلايا السرطانية: سرطان القولون (HCT 116) بالنسبة إلى sorefenibكمركب مرجعي.

علاوة على ذلك، أجريت نمذجة جزيئية لدراسة الارساء الجزيئي لبعض المركبات الجديدة المختارة مع الموقع النشط للانزيم.

وتشمل الرسالة الأجزاء التالية:

١. المقدمة:

وتتضمن هذة المقدمة سردا مختصرا عن مشتقات الترازولوا بيريميدين التي لها فاعلية كمضادات للسرطان وتم تقسيمهم تبعا لطريقة عملهم.

٢. الهدف من البحث:

هذا الجزء يشمل الاهداف التي تم على اساسها تصميم المركبات المشيدة.

٣. المناقشة النظرية للجزء العملي:

ويتضمن هذا الجزء مناقشة الطرق المعملية المذكورة فى الدوريات العلمية والمستخدمة في تشييد المركبات الوسطية والنهائية واختيار المناسب منها لتطبيقه فى هذا البحث وكذلك مناقشة طرق التأكد من التركيب البنائي للمركبات المشيدة.

٤. الجزء العملي:

يتناول هذا الجزء شرح تفصيلي للطرق العلمية المستخدمة لتحضير المركبات الوسيطة والنهائية المعروفة وكذلك المركبات النهائية الجديدة مع سرد الخصائص الفيزيائية للمركبات ونتائج التحاليل الطيفية (طيف الأشعة تحت الحمراء، طيف الكتلة، الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين.

٥. القياسات البيولوجية:

يتضمن هذا الجزء نتائج دراسة وتقييم المركبات المستهدفة لنشاط تثبيط VEGFR2 باستخدام sorefenibكمركب مرجعي. كذلك تم إخضاع المركبات التي تظهر نشاطاً مثبطاً لخلايا EGFR للنشاط الخلوي المثبط ضد HCT 116 (القولون) باستخدام sorefenibكمركب مرجعي.

٦. الإرساء الجزيئي:

يشمل هذا الجزء على دراسة الارساء الجزيئي للمركبات الأعلي فاعلية لتثبيط انزيم EGFRوعددها ٦مركبات على الموقع النشط من الانزيم باستخدام برنامج (MOE) وذلك لايجاد علاقة بين النشاط المثبط للانزيم وقدرة المركبات على الارتباط بالأحماض الأمينية التي تكون روابط مع الدواء المرجعي sorefenib وذلك لايجاد علاقة بين النشاط البيولوجي كمضاد للسرطان مع القدرة على تثبيط انزيم EGFR كآلية عمل لهذه المركبات.

٧. الخاتمة:

يغطي هذا الجزء استنتاجًا موجزًا حول نتائج هذه الدراسة.

٨. المراجع العلمية:

تحتوي الرسالة على عدد 178مرجعا محليا وعالميا تغطي الفترة من عام 1956 الي عام 2023.

Republic of Yemen
Sana'a University
Postgraduate Studies and Sientific Research
Faculty of Pharmacy
Department of Medicinal, Analytical and Pharmaceutical Organic Chemistry

Design, Synthesis and Evaluation of Some 1, 2, 3-triazolo[4, 5-d] Pyrimidine derivatives As Anticancer Agents

Thesis Submitted to Faculty of Pharmacy – Sana'a University in Partial Fulfillment of the Requirements of the Master Degree in Pharmaceutical Sciences (Medicinal Chemistry Department)

By:

Abduallah Abdo Ahmed Alhashmi

B.Sc. in Pharmacy, 2009

Faculty of Pharmacy – Sana'a University

Supervised by:

Prof. Dr. Tawfeek A. Yahya

Professor of Medicinal Chemistry
Department of Medicinal, Analytical and Pharmaceutical Organic Chemistry
- Faculty of Pharmacy – Sana'a University

Prof. Dr.Shada Hassan Yassin

Professor of Medicinal Chemistry
Department of Medicinal, Analytical and Pharmaceutical Organic Chemistry
- Faculty of Pharmacy – Sana'a University

Dr.Amal Abdullah Mohammed Al-Tahami

Assistant Professor of Medicinal Chemistry
Department of Medicinal, Analytical and Pharmaceutical Organic Chemistry
- Faculty of Pharmacy – Sana'a University

1445^{AH} – 2024^{AD}

Abstract

In our effort to develop potent anticancer agents with potential inhibitory activities toward VEGFR-2, novel series of triazolo pyrimidine derivatives bearing diaryl urea and chloro diaryl urea derivative with different linkers (spacers) were designed and synthesized. Molecular docking studies carried out to investigate binding patterns of the designed compounds with VEGFR-2 active sites. The final newly synthesized compounds were evaluated *in vitro* for their cytotoxic activities against a panel of one human cancer cell lines namely; colorectal carcinoma (HCT-116).

Moreover, the most active compounds were tested for their VEGFR-2 inhibitory abilities. Sorafenib were used as standard anticancer drugs.

The thesis consists of the following parts:

1-Introduction:

This section includes a brief survey about cancer, its causes, with a focus on VEGFR-2 inhibitors, as well as, the anticancer activities of different triazolopyrimidine.

2-Research objectives:

This part implicates the rationale upon which the synthesized target compounds were chosen and designed. Three schemes were given to illustrate the adopted synthesis pathways.

3-Theoretical discussion:

It deals with the discussion of the experimental methods adopted for synthesis of the target derivatives. It also includes summarized data about the spectral methods adopted for verification of the structures of the prepared compounds.

4-Experimental:

This part describes the practical procedures used for synthesis of the intermediates and the new final compounds. The structures of the prepared compounds were confirmed using various spectroscopic tools (IR, ^{1}H NMR, and mass spectra).

4.1. Known intermediates:

1) 1-Azido -4-nitrobenzene **(I)**

2) 5-amino-1-(4-nitrophenyl)-1H-1, 2, 3-triazole-4-carboxamide **(II)**

3) 3-(4-nitrophenyl)-3H-[1, 2, 3] triazolo [4, 5-d] pyrimidin-7-ol (**III)**

4) 7-chloro-3-(4-nitrophenyl)-3H-[1, 2, 3] triazolo [4, 5-d] pyrimidine **(IV)**

5) Ethyl (4-nitrophenyl) carbamate **(V)**

6) Ethyl (2-chloro-4-nitrophenyl) carbamate **(VI)**

7) 1-(4-nitrophenyl)-3- phenylurea **(VIIa)**

8)1-(4-nitrophenyl)-3- (chloro phenyl) urea **(VIIb)**

9)1-(4-nitrophenyl)-3- (bromo phenyl) urea **(VIIc)**

10)1-(4-nitrophenyl)-3- (p- toluidine) urea **(VIId)**

11)1-(4-nitrophenyl)-3- (o- toluidine) urea **(VIIe)**

12) 1-(2 -chloro-4-nitrophenyl)-3- phenyl urea **(VIIIa)**

13)1-(2 -chloro-4-nitrophenyl)-3- (chloro phenyl) urea **(VIIIb)**

14)1-(2 -chloro-4-nitrophenyl)-3- (bromo phenyl) urea **(VIIIc)**

15)1-(2 -chloro-4-nitrophenyl)-3-(p- toluidine) urea **(VIIId)**

16)1-(2 -chloro-4-nitrophenyl)-3- (o- toluidine) urea **(VIIIe)**

17) 1-(4-aminophenyl)-3- phenyl urea **(IX a)**

18)1-(4-aminophenyl)-3- chloro phenyl urea **(IX b)**

19)1-(4-aminophenyl)-3- bromo phenyl urea **(IX c)**

20)1-(4-aminophenyl)-3 p- toluidine urea **(IX d)**

21)1-(4-aminophenyl)-3- o- toluidine urea **(IX e)**

22) 1-(4-amino-2-chlorophenyl)-3-phenylurea **(X a)**

23)1-(4-amino-2-chlorophenyl)-3- chloro phenyl urea **(X b)**

24)1-(4-amino-2-chlorophenyl)-3-bromo phenylurea **(X c)**

25)1-(4-amino-2-chlorophenyl)-3- p- toluidine lurea **(X d)**

26)1-(4-amino-2-chlorophenyl)-3 -o- toluidine **(X e)**

4.2-New final compounds:

1)1-(4-((3-(4-nitrophenyl)-3H-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-d]pyrimidin-7-yl) amino) phenyl)-3-phenyl urea **(XI a)**

2)1-(4-chlorophenyl)-3-(4-((3-(4-nitrophenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl) amino) phenyl)urea**(XIb)**

3)1-(4-bromophenyl)-3-(4-((3-(4-nitrophenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl) amino) phenyl)urea**(XIc)**

4) 1-(4-((3-(4-nitrophenyl)-3H-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-d]pyrimidin-7-yl) amino) phenyl)-3-(p-tolyl) urea **(XI d)**

5)1-(4-((3-(4-nitrophenyl)-3H-[1, 2, 3] triazolo[4, 5-d]pyrimidin-7-yl) amino) phenyl)-3-(o-tolyl) urea **(XI e)**

6)1-(2-chloro-4-((3-(4-nitrophenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)amino) phenyl)-3-phenylurea**(XIIa)**

7)1-(2-chloro-4-((3-(4-nitrophenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)amino)phenyl)-3-(4-chlorophenyl)urea**(XIIb)**

8)1-(4-bromophenyl)-3-(2-chloro-4-((3-(4-nitrophenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d] pyrimidin -7-yl)amino)phenyl)urea**(XII c)**

9)1-(2-chloro-4-((3-(4-nitrophenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)amino) phenyl) -3-(p-tolyl)urea **(XII d)**

10)1-(2-chloro-4-((3-(4-nitrophenyl)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl)amino) phenyl) -3-(o-tolyl)urea**(XIIe)**

5-biological evalution:

This part includes screening the target compounds for their EGFR inhibitory activity using sorafinib as a reference compound. Compounds showing superior EGFR inhibitory activity were further subjected to *in vitro* cytotoxic activity against colorectal carcinoma (HCT-116). Using sorafinib as a reference compound.

6-Molecular Modeling:

This part discusses the possible binding interactions of the target compounds with VEGFR-2 active sites using the crystal structure of VEGFR-2 downloaded from the Protein Data Bank (PDB ID: 4ASD) using MOE-2014-0901 software. The obtained results

indicated that, most of the studied ligands showed similar position and orientation inside the binding site of VEGFR-2 to that of sorafenib as a standard anticancer drug.

6-Biological Testing:

This part comprises the evaluation of the *in vitro* inhibitory activities of the target compounds against a panel of human cancer cell lines namely colorectal carcinoma (HCT-116) using sorafenib as standard anticancer drugs. Among all the tested members, compounds **XI c**, **XI e**, **XIIb** and **XIIe** were found to be the most potent derivatives showing very strong activities against tested cell lines(IC_{50} = **10.13** ±0.49, **7.06** ± 0.34, **2.199** ± 0.11 and**10.72** ± 0.52 μg/ml, respectively). In particular, compound **XIIb** was found to be the most potent counterpart as it was 3.13 times more active than doxorubicin (IC_{50} = **6.89**±0.34μg/ml) and 1.88 times more potent than sorafenib (IC_{50} = **4.142** ± 0.2μg/ml) against HCT-116 cell line.

Besides, compounds **XI a** and **XIIc**; possessed strong antiproliferative activities against HCT-116 cell line (IC_{50} = **19.91** ± 0.97, and **16.49** ±0.81μg/ml, respectively) which were less than the used reference drug; sorafenib (IC_{50} = **4.142** ± 0.2μg/ml μg/ml) while compound **XIe** showed nearly the same activity of doxorubicin. On the other hand, two compounds showed moderate antiproliferative activities against one tested cell lines (**XII a and XIId)**. Finally, compound **XIb** appeared to be weak antiproliferative activities against tested cell lines.

The tested compounds displayed good to moderate inhibitory activity with IC_{50} values ranging from 0.0667 – 0.756 μg/ml. Among them, compounds **XIIc** potently inhibited VEGFR-2 at lower IC_{50} values (0.066 μg/ml, than the reference drug; sorafenib (0.099 μg/ml) . Also, compound **XIc** possessed submicromolar IC_{50} value (0.094 μg/ml) and showed nearly the same VEGFR-2 inhibitory activity of sorafenib (0.099 μM).

7-References:

The thesis includes 178 references.

8-Arabic summary