الكينازولينونات والكينازولينثايونات كمثبطات لأنزيم الفوسفات ثنائى الاستريز٧ كمضادات محتملة للالتهابات

مقدمة من:

شيرين محمد عبد الحي الفقي

بحث مقدم لنيل درجة الدكتوراه في العلوم/ الكيمياء العضوية

تحت إشراف

أ.د. طارق رشاد على سبحي **أ.د. مجدي محمد محمود جنينه**

المستخلص

لقد أظهرت العديد من الدراسات السابقة، أن مركبات الكينازولينون هي ذات أهمية خاصة كمثبطات لأنزيم الفوسفات ثنائي الاستريز ٧ ، كما أظهرت الدراسات أن تلك المركبات ذات أهمية فائقة كمضادات للالتهابات. ومن المعروف أن الاحتياج الدائم لأجيال جديدة من مضادات الالتهابات ذات الانتقائية العالية وذات الآثار السلبية المحدودة، هو أمر لا يمكن انكاره. وعليه، فانه من خلال هذا العمل تم تصميم وتحضير خمسة وأربعين مركبا جديدا من مركبات الكينازولينون ومتماثلاتها الكبريتية، لدراسة قدرتها على تثبيط أنزيم الفوسفات ثنائي الاستريز ٧ . وقد تم تحضير تلك المركبات من خلال عدد من الخطوات. كما تم اثبات التركيب البنائى لتلك المركبات باستخدام التحاليل الدقيقة، والرنين النووي المغناطيسي، وطيف الكتلة. وقد استخدمت النمذجة الجزيئية لدراسة نمط ارتباط المركبات بالأنزيم بالمقارنة بالمركبات المرجعية وأظهرت المركبات قدرة عالية على الارتباط بالأنزيم بطريقة مثبطة. كما تمت دراسة قدرة المركبات على تثبيط أنزيم الفوسفات ثنائي الاستريز ٧ على مستوي الخلايا، حيث أظهرت المركبات القدرة على تثبيط الأنزيم عند تركيزات منخفضة بالمقارنة بالمركبات المرجعية وهو ما يؤكد فعالياتها كمثبطات للأنزيم.

Quinazolinones and quinazolinethiones as potential phosphodiesterase 7 inhibitors anti-inflammatory agents

By

Sherin Mohamed Abd El Hai El Feky

A thesis submitted for the requirements of the degree of Doctor of Philosophy

[Organic Chemistry]

Supervised By

Prof. Tariq R. Sobahi **Prof. Magdy M. Gineinah**

ABSTRACT

Literature revealed the importance of quinazolinones and their thio isosteres as Phosphodiesterase 7 inhibitors and Anti-inflammatory agents. There is a continuous need for new anti-inflammatory agents with high selectivity and minimal undesirable side effects. In the present work, forty-five novel quinazoline derivatives in five different classes were prepared namely, Dihydroisoindoloquinazolin-5,11-diones **127a-j**, Quinazolin-2,4-diones **143a-h**, Quinazolin-2,4-dithiones **144a-f**, 1,2-disubstituted quinazolin-4(1*H*)-ones **155a-i** and 2-thioquinazolin-4-ones(thiones) **165, 167** and **168**. The target compounds were synthesized adopting several routes. One-pot ultrasound promoted multicomponent reaction of substituted isatoic anhydrides **17a, b**, 2-formylbenzoic acid **27** and different amines **126a-e** was used to prepare 3-substituted 6-aryldihydroisoindolo[2,1-a]quinazoline-5,11-diones **127a-j**. Ultrasound promoted one-pot synthesis of 3-aryl quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones **143a-h** was achieved through reaction of substituted isatoicanhydrides **17a-c** and different amines **126a-e**. Thionation of 3-arylquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones **143a-h** using lawesson`s reagent afforded 3-arylquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dithiones **144a-f**. Intermediates 1,2-disubstituted-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones **154a-l** were prepared from condensation reaction of *N*-substituted anthranilamides **153a, b** with different aldehydes. These intermediates were oxidized using potassium permanganate to acquire 1,2-disubstituted quinazolin-4(1*H*)-ones **155a-l**. The cyclocondensation and molecular cyclization of thiourea with anthranilic acid derivatives **164a-c** was used to prepare 2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones **165a-c** which were *S*-alkylated using benzyl bromide in DMF in presence of potassium carbonate to afford disubstituted 2-benzylthio quinazolin-4(3*H*)-ones **167a-c**. Compounds **167a-c** were thionated using lawesson`s reagent to obtain disubstituted 2-benzylthio quinazoline-4(3*H*)-thiones **168a-c**. The structures of the newly synthesized compounds were confirmed through microanalysis, IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and mass spectrometry. Molecular docking was performed for the proposed compounds **127-168**, to evaluate their recognition profiles at the PDE7A1 binding-pocket. Twenty compounds fitted perfectly at the enzyme binding site and were capable of binding in an inhibitory mode. These compounds are **127b, c, d, h, I , 143b, c, d, g**, **144a, c**, **155b, d, e, g, h, i**,

and **165a-c**. These compounds formed the proper interactions with the conserved amino acids at the pocket of the enzyme and showed high affinity to bind with PDE7A1 enzyme at its binding site. Compounds **127i** and **143d** showed the highest enzyme recognition compared to reference compound BRL50481.Twenty-eight compounds **127a-j**, **143a-g**, **144a, d**, **155b, d, e, g-i** and **165a-c** were screened for in vitro inhibitory activity of recombinant PDE7 enzyme. All the compounds showed good inhibitory activity at micromolar level compared to BRL50481. Among the tested compounds, five compounds **127c, 127f, 127i, 143d and 143e** showed highest inhibitory activity of recombinant PDE7 enzyme and were further screened for their PDE7A inhibitory activity against Jurkat, Clone E6-1 cell line. The compounds showed moderate inhibitory activity compared to rofluimilast in the cell line study. It is recommended that the compounds be subjected for in vivo analysis as anti-inflammatory agents in autoimmune disease and other chronic inflammations to examine their activity as well as their bioavailability.