Republic of Iraq

Ministry of Higher Education

and Scientific Research

University of Mosul / College of Science

Chemistry Department

Ultrasonic Preparation, study of molecular docking and their effect on bladder cancer of some new heterocyclic compounds derived from ethyl coumarilate

Karm Anez Khalaf Al-Dakhi

M.Sc. Thesis in

Chemistry Science / Organic Chemistry

Supervised by

Professor Dr. Adnan O. Omer

1445 A.H. **2023 A.D.**

SUMMARY

This study involved the environmentally friendly synthesis of various new heterocyclic compounds. These compounds are derived from ethyl Coumarilate (K1) and substituted with different groups, such as ethyl 7-methoxybenzofuran-2-carboxylate (K2) and ethyl 5,7-dinitrobenzofuran-2-carboxylate (K3). The heterocyclic compounds prepared include pyrazole and pyrimidine compounds. The first series involves the preparation of five-member ring compounds through the reaction of ethyl coumarilate (K1, K2, K3) with ammonia derivatives such as hydrazine, phenylhydrazine, semicarbazide, and thiosemicarbazide which afforded pyrazoline derivatives (K1a,b,c,d K2a,b,c,d K3a,b,c,d). On the other hand, the second series involves the preparation of Six-member ring compounds through the reaction of ethyl coumarilate (K1, K2, K3) with ammonia derivatives like urea, thiourea, and guanidine nitrate afforded pyrimidine derivatives (K1e,f,g, K2e,f,g, K3e,f,g). The structures of the products were identified according to their physical properties and spectral data (FTIR, ^{1}H-NMR, and ^{13}C-NMR). Moreover, the suggested mechanism for these reactions was investigated depending on the spectral evidence. According to the docking, the biological evaluation of twenty-one new organic compounds derived from ethyl coumarilate was studying their effects on bladder cancer in experimental mice. Out of the twenty-one compounds, only five were chosen following a docking program analysis. It opted for the compound displaying the most negative ΔG value, indicating strong interaction and effective inhibition of three important enzymes: TNF-alpha, COX-2, and IL-6. These enzymes are responsible for inflammation in the body. The results showed that the prepared organic compounds exhibited strong binding and inhibition towards these enzymes.

As a result, a study involving 85 male mice was undertaken. They were evenly distributed among seven groups, with each group comprising five mice. The first group acted as the control, receiving a standard diet and distilled water. Groups 2 to 7 were administered doses of N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) for 4 months at a dose of 0.05% in drinking water. Then,

group 3 animals were treated with three different doses of compound K2a (0.5-1-1.5 mg/kg) via intraperitoneal injection for 21 days. The same work was done for groups 4 with compound K2b, 5 with compound K2c, 6 with compound K1d, and 7 with compound K1f. All compounds were administered at three different doses (0.5-1-1.5 mg/kg) via intraperitoneal injection for 21 days. Unfortunately, all the mice in group 7 died when this compound was used, even at different doses, due to the high dose of the compound.

Biochemical results showed that compound K2b exhibited interesting anticancer activity, significantly reducing the increase in TNF-alpha levels in BBN-induced acute bladder inflammation and lowering the elevated levels of COX-2 and IL-6, thereby reversing bladder cancer injury. These compounds showed promising ability to inhibit these enzymes. Additionally, a histopathological examination of the bladder revealed significant improvement. It was found that Compound K2b caused the complete disappearance of cancer in the bladder.

الخلاصة

تتضمن هذه الدراسة تركيب مركبات حلقية جديدة متنوعة بطريقة الخضراء. تم تحضير هذه المركبات من الإيثيل كوماريلات (K1) واستبدالها بمجموعات مختلفة مثل الإيثيل ٧-ميثوكسي بنزوفوران-٢-كربوكسيلات (K2) والإيثيل ٥،٧-دينيترو بنزوفوران-٢-كربوكسيلات (K3). المركبات الحلقية المحضرة تتضمن مركبات البيرازول والبيريميدين. تشمل السلسلة الأولى تحضير مركبات حلقية ذات حلقة خماسية عن طريق تفاعل الإيثيل كوماريلات (K1، K2، K3) مع مشتقات الأمونيا مثل الهيدرازين، فينيلهيدرازين، سيميكاربازيد، وثيوسيميكاربازيد، مما أدى إلى تكوين مشتقات البيروزولين (K1a،b،c،d K2a،b،c،d K3a،b،c،d). ومن ناحية أخرى، تتضمن السلسلة الثانية تحضير مركبات حلقية ذات حلقة سداسية عن طريق تفاعل الإيثيل كوماريلات (K1، K2، K3) مع مشتقات الأمونيا مثل اليوريا، الثيويوريا، ونترات الكوانيدين مما أدى إلى تكوين مشتقات البيريميدين (K1e،f،g، K2e،f،g، K3e،f،g). تم تحديد هياكل المنتجات وفقًا لخصائصها الفيزيائية والبيانات الطيفية (FTIR، H-NMR'، و C-NMR١٣).

وبالإضافة إلى ذلك، تمت دراسة آلية هذه التفاعلات استنادًا إلى الأدلة الطيفية. وبناءً على الاندماج، تمت دراسة التقييم البيولوجي لمركبات العضوية جديد مشتق من الإيثيل كوماريلات و تأثيرها في سرطان المثانة في الفئران التجريبية. من بين جميع المركبات، تم اختيار خمسة فقط بناءً على تحليل برنامج الترابط الجزيئي. تم اختيار المركب الذي يظهر أكبر قيمة ΔG سالبة، مشيرة إلى تفاعل قوي وتثبيط فعّال لثلاثة إنزيمات مهمة: TNF-alpha، COX-2، وIL-6، وهذه الإنزيمات مسؤولة عن الالتهاب في الجسم. أظهرت النتائج أن المركبات العضوية المحضرة ترتبط بشدة وتثبط هذه الإنزيمات. وبناءً على ذلك، تم إجراء دراسة تشمل ٨٥ فأرًا ذكوراً، تم توزيعهم بالتساوي على سبع مجموعات، حيث تتكون كل مجموعة من خمسة فئران. تعمل المجموعة الأولى كمجموعة ضابطة وتتلقى نظامًا غذائيًا قياسيًا وماء.

تم إعطاء المجموعات من ٢ إلى ٧ جرعات من نترات N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) لمدة ٤ أشهر بجرعة ٠.٠٠٥٪ في ماء الشرب. ثم تم علاج الحيوانات في المجموعة ٣ بثلاث جرعات مختلفة من المركب K2a (٠.٥-١-١.٥ ملغ/كغ) عن طريق الحقن داخل التجويف البريتوني لمدة ٢١ يومًا. ثم تم تكرار نفس العملية مع المجموعات الأربع البقية، حيث استُخدم المركب K2b في المجموعة ٤، المركب K2c في المجموعة ٥، المركب K1d في المجموعة ٦، والمركب K1f في المجموعة ٧. تم إعطاء جميع المركبات بثلاث جرعات مختلفة (٠.٥-١-١.٥

ملغ/كغ) عن طريق الحقن في التجويف البريتوني لمدة ٢١ يومًا. للأسف، توفيت جميع الفئران في المجموعة ٧ عند استخدام هذا المركب، حتى عند استخدام جرعات مختلفة. من الممكن أن يكون ذلك بسبب الجرعة العالية للمركب.

أظهرت النتائج الكيميوحيوية أن المركب K2b أظهر نشاطًا مضادًا للسرطان ملحوظًا، حيث قلص بشكل كبير زيادة مستويات TNF-alpha في الالتهاب الحاد الناجم عن BBN وقلص مستويات COX-2 و IL-6 المرتفعة، مما أدى إلى عكس إصابة سرطان المثانة. هذه المركبات أظهرت قدرة واعدة على تثبيط هذه الإنزيمات. بالإضافة إلى ذلك، أظهر الفحص النسيجي للمثانة تحسنًا كبيرًا، وكشف عن أن المركب K2b أدى إلى اختفاء تام للسرطان في المثانة."

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل / كلية العلوم
قسم الكيمياء

التحضير بالامواج فوق الصوتية، دراسة الارتباط الجزيئي وتأثيره على سرطان المثانه لبعض المركبات الحلقية غير المتجانسة الجديدة المشتقه من أيثل كومارليت

كارم عنز خلف الدخي

رسالة ماجستير
علوم الكيمياء / الكيمياء العضوية

بإشراف
الأستاذ الدكتور عدنان عثمان عمر

١٤٤٥هـ ٢٠٢٣م