



Synthesis And Preliminary Evaluation of Potential Highly Selective COX-2 Inhibitors of Some Non-Steroidal Anti-Inflammatory Derivatives

A Thesis Submitted by
Mohammed Abdulrahman Abdulkader Alherwi

**To The Deanship of Postgraduate Studies and Scientific
Research, University of Science and Technology, in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master in
Pharmaceutical Sciences (Pharmaceutical Chemistry)**

Supervised by

Prof. Sadik Ahmed Al-Mekhlafi

**Professor of Medicinal Chemistry
Department of Chemistry and Natural Compounds
Faculty of Pharmacy – University of Science and Technology**

Dr. Abdulghany Hamed Ahmed

**Assistant Professor of Organic Chemistry
Department of Chemistry and Natural Compounds
Faculty of Pharmacy – University of Science and Technology**

Sana'a

May, 2016

Abstract

The pocket in COX-1 or Cox-2 isoenzyme which accommodates the Coxibs series is different and sterically specific and sensitive to the size and isomeric variation on the Coxibs group. This isomeric variation may play a role in directing the compound toward one of two isomers of COX enzymes (COX2). The aim of the study is to synthesize novel NSAI compounds (Aspirin, diflunisal and Ketoprofen derivatives) as a potential highly selective COX-2 inhibitors, and to evaluate their anti-inflammatory, safety and G.I.T. side effects. The conversion of Carboxyl group of Aspirin, diflunisal and Ketoprofen to a carboxamide group through conjugating it with specifically selected moiety of heterocyclic rings: 3-methyl-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-isoxazamine, 4-(4-Fluorophenyl)isoxazol-5-amine, 2-amino-6-chloro1,3benzothiazole, 2-Amino-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazole and 2-Amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole, may impart an effect toward selective COX-2 inhibitors with lower side effects, because these conjugates will make aspirin, diflunisal and ketoprofen are similar to that of the isosteric functional group of previous Coxibs and its derivatives with selective COX-2 inhibitors. Six compounds were synthesized, (compound 2 and 3) from aspirin with 4-(4-Fluorophenyl)isoxazol-5-amine and 6-chloro2-aminobenzothiazole, (compound 6 and 7) from diflunisal with 4-(4-Fluorophenyl) isoxazol-5-amine and 3-methyl-4-[3-(trifluoromethyl) phenyl]-5-isoxazamine, and (compound 9 and 10) from Ketoprofen with 2-Amino-5-(trifluoromethyl)1,3,4-thiadiazole and 2-Amino-5-ethyl 1,3,4-thiadiazole. The synthesized derivatives were analyzed to assure that consistent of chemical structure as proposed by IR and ¹H-NMR spectrum, and their purity was checked by a melting point and a measurement of R_f. After that, two pharmacological tests were carried out ; the anti-inflammatory activity was done by the ovalbumin paw edema method and the effect on GIT by measuring the ulcer index screen comparing it to the control and

standard. Analysis by IR and ¹H-NMR was performed and was consistent with the proposed synthesized structures. The preliminary pharmacological evaluations of the anti-inflammatory activity test and the ulcerogenic index screen were performed. From results of both test, it was definitely seen that most derivatives showed a good anti-inflammatory activity that ranged from 46.5% (compound 2) to 36.2% (compound 9) when compared to 41% (standard) as %paw edema inhibition, but compound 2 and compound 6 showed ulcer index analogous to celecoxib (selective COX-2 inhibitors) as a safe standard of gastric irritation. The derivativazition of carboxylic acid group of aspirin, diflunisal and Ketoprofen to the carboxamide group by conjugating the selected moiety of heterocyclic may produce new non-steroidal anti-inflammatory agents with expected selectivity against COX- 2 inhibition and hence with less gastric irritation. The preliminary evaluation was proved that the compound (2) showed a maximal therapeutic anti-inflammatory action with little gastric effects, and compound (6) showed a good anti-inflammatory activity with lowest ulcer index. The bulky structure of 2 and 6 derivatives which have a similar heterocyclic nucleus(4-(4-Fluorophenyl)isoxazol-5-amine) may enhance a good liability to occupy the side pocket of COX-2 enzyme with the maintenance of anti-inflammatory activity.

Keywords: NSAIDs., COX-1, COX-2, Selectivity.

الملخص

إن موقع الارتباط الفعال في إنزيم السيكلو أوكسيجيناز (١) أو (٢) يختلف تركيباً و فراغياً، وتكون أكثر حساسية وتوجه إلى المركبات الدوائية الأكبر في الحجم كما في مركبات مجموعة الكوكسب التي ترتبط فقط مع إنزيم السيكلو أوكسيجيناز (٢) فقط وليس مع السيكلو أوكسيجيناز (١) المسؤول عن كثير من الآثار الجانبية للأدوية الغير انتقائية (التقليدية)، هذا الاختلاف في الحجم يلعب دوراً أساسياً في توجيه المركب إلى الارتباط والتفاعل مع واحد فقط من هذه الإنزيمات المتناظرة. الغرض من هذا الدراسة تحضير مركبات مضادة للتهابات غير ستيرويدية جديدة مصنعة من الأسبرين، الديفلونيسال والكتوبروفين، لها احتمالية انتقائية عالية لتثبيط إنزيم السيكلو أوكسيجيناز (٢)، إثبات شكل المركبات المحضرة عن طريق الأشعة المطيافية تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين، كذلك فحوصات دوائية أولية وتقييم فعالية المركبات كمضادة للتهاب وفحص تأثيرها على المعدة. تحويل مجموعة الكربوكسيل في أدوية الأسبرين، الديفلونيسال والكتوبروفين إلى مجموعة الكربوكسيميد باقترانها مع حلقات كيميائية بنائية غير متجانسة تم اختيارها بدقة، تؤدي إلى تغيير في حجمها وشكلها الفراغي بحيث يجعلها مشابهة لمجموعة الكوكسب كفعالية وأقل تأثيرات جانبية. ستة مركبات كيميائية سيتم تحضيرها وهي: المركب (٢ و ٣) محضرة من الأسبرين مع حلقتين: {٤-(فلوروفينيل)إيزوكسازول-٥-إمين} و {٦-كلورو-2-امينوبنزو ثيازول}، والمركب (٦ و ٧) محضرة من الديفلونيسال مع حلقتين: {٤-(فلوروفينيل)إيزوكسازول-٥-إمين} و {٣-ميثيل-٤-[(٣-تراي فلوروميثيل)فينيل]-٥-إيزوكسازول أمين}، والمركب (٩ و ١٠) محضرة من الكيتوبروفين مع حلقتين: {٢-أمينو-٥-(تراي فلورو ميثايل) ٤،٣،١ ثياديازول} و {٢-أمينو-٥-إيثايل ٤،٣،١ ثياديازول}. إن إثبات توافق ومطابقة أشكال المركبات المحضرة بواسطة أشعة الطيف تحت الحمراء (إي.أر) والرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين، (إتش.أن.إم.أر)، فحص نقاوة المركبات تم بقياس درجة الانصهار وقياس معامل الانحباس (أر.إف)، بعد ذلك يتم فحص أولي وتقييم الفعالية الدوائية للمركبات بإجراء فحص الفعالية ضد الالتهابات وفحص قياس دليل التفرح على حيوانات التجربة، ومقارنتها مع معيار (استندر) ومجموعة مراقبة (كنترول). نتائج التحليل الطيفي لأشعة الطيف تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين أثبتت الشكل الكيميائي للمركبات المحضرة كما تم افتراضها، إن فحوصات الفعالية الدوائية قد أجريت وأظهرت فعالية جيدة كمضادة للتهابات، ومدى فعاليتها تراوح بين ٤٦،٥٪ (للمركب ٢) و ٣٦،٢٪ (للمركب ٩) مقارنة مع الاستندر ديكلوفيناك الصوديوم ٤١٪ كنسبة تثبيط استسقاء (الوذمة) في قدم حيوان التجربة، أما المركبين (٢ و ٦) فقد أظهرت فعالية عالية وأمان جيد بقيمة ٥،٨٪ و ٥،٦٪ على التوالي مشابهاً للمقياس المستخدم السيليكوكسب لفحص دليل التفرح. إن عملية اشتقاق وتحويل مجموعة الكربوكسيل إلى مجموعة الكربوكسيميد لمركبات الأسبرين، الديفلونيسال والكتوبروفين بواسطة ربطها واقترانها مع حلقات بنائية غير متجانسة تعطي مركبات مضادة للالتهابات ذات احتمال تثبيط انتقائي عالي لإنزيم السيكلو أوكسيجيناز (٢)، بالتالي فإن التأثيرات الجانبية تكون أقل مما هي عليه في مضادات الالتهاب الانتقائية. إن الفحوصات الأولية الدوائية أظهرت أن المركب (٢) له فعالية أفضل مضاد للالتهاب وأقل تأثيراً على معدة حيوانات التجربة، أما المركب (٦) فله فعالية جيدة كمضاد للتهابات وأقل قيمة لدليل التفرح. إن الشكل الكيميائي والفراغي للمركبين (٢ و ٦) والذي لهما نفس الحلقة المضافة {٤-(٤-فلوروفينيل)إيزوكسازول-٥-إمين} قد يكون السبب الأساسي والمعزز لارتباط المركبين بموقع الارتباط الفعال بإنزيم السيكلو أوكسيجيناز (٢) مع الحفاظ على الفعالية الأساسية للمركبات كمضادات للتهاب.

كلمات البحث: مضادات الالتهاب الغير ستيرويدية، السيكلو أوكسيجيناز (١)، السيكلو أوكسيجيناز (٢)، الانتقائية.



جامعة العلوم والتكنولوجيا
عمادة الدراسات العليا والبحث العلمي

تخليق وتقييم أولي لمشتقات بعض مضادات الالتهابات الغير استيرويدية المحتمل تثبيطها انتقائيا لإنزيم كوكس-٢

رسالة مقدمة من

محمد عبدالرحمن عبدالقادر الحروي

إلى عمادة الدراسات العليا والبحث العلمي، جامعة العلوم والتكنولوجيا
كجزء من متطلبات الحصول على درجة الماجستير
في العلوم الصيدلانية (كيمياء صيدلانية)

إشراف

أ.د. صادق أحمد المخلافي

أستاذ الكيمياء الدوائية والصيدلانية
قسم الكيمياء والعلوم الطبيعية – كلية الصيدلة
جامعة العلوم والتكنولوجيا

د. عبدالغني حميد أحمد

أستاذ الكيمياء العضوية المساعد
قسم الكيمياء والعلوم الطبيعية – كلية الصيدلة
جامعة العلوم والتكنولوجيا

صنعاء

مايو، 2016م