

# مشتقات كلورينيتيد 4-هايدروكسي-2-كوينولون-3-كاربوكساميد كمثبطات الفسفوانوسيتايد-3-كاينز الفا

إعداد

روان عامر هارون

المشرف

د. ديما صباح

جامعة الزيتونة الأردنية - 2020

برز الفوسفونوسيتيد-كيناز ألفا (PI3K $\alpha$ ) كهدف واعد لتصميم وتطوير العقاقير المضادة للسرطان. تم تصميم و توليف سلسلة من مشتقات 6-كلورو-4-هيدروكسي-2-كوينولون-3-كاربوكساميد (35a) و 35r وتم تحديد التركيب الكيميائي للمركبات الناتجة بواسطة FT-IR و ( $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ) NMR. أظهرت السلسلة الناتجة نشاطاً تثبيطياً انتقائياً ضد انتشار الخلايا السرطانية الغدية (Caco-2) و القولونية (HCT-116). أظهرت المركبات (35a) المرتبطة بالبنزول أمين (التركيز التثبيطي = 13.8 مايكرو مولار) أو (35e) بالميثوكسي فينيل (التركيز التثبيطي = 14.1 مايكرو مولار) أعلى نشاطاً تثبيطياً ضد الخلايا السرطانية الغدية (Caco-2) مما يدل أن استطالة رابط الكربوكساميد الذي سيوجه (35a) و (35e) عميقاً داخل جيب الارتباط. بينما المشتقات التي تحتوي في تصميمها على *m*-COOH (35i) (التركيز التثبيطي = 3.3 مايكرو مولار)، *o*-F (35m) (التركيز التثبيطي = 5.3 مايكرو مولار) و *p*-F (35o) (التركيز التثبيطي = 4.9 مايكرو مولار) أثبتت نشاطاً تثبيطياً أعلى ضد انتشار الخلايا السرطانية في القولون (HCT-116)، توضح هذه النتائج أهمية الرابطة الهيدروجينية بين إنزيم الفوسفونوسيتيد-كيناز ألفا و المركب.

كما كشفت نتائج الفحص الحيوي أن المشتقات المصنعة ((35j) (التركيز التثبيطي = 8.9 مايكرو مولار)، (35i) (التركيز التثبيطي = 3.3 مايكرو مولار)، (35m) (التركيز التثبيطي = 5.3 مايكرو مولار)، (35o) (التركيز التثبيطي = 4.9 مايكرو مولار)، (35r) (التركيز التثبيطي = 10.5 مايكرو مولار)) امتازت بنشاط انتقائي موجه لتثبيط الانزيم المحتوي على الطفرة (H1047R). كما أوضحت دراسات الالتحام المستحث (IFD) ان المركبات ارتبطت بجيب الكاينز بروابط هيدروجينية.

الكلمات المفتاحية: داء السرطان، مثبطات الفوسفونوسيتيد-كيناز ألفا الإنتقائية،العقاقير المضادة للسرطان.