السلفونااميدات العطرية المرتبطة بأورثو–ثلاثي فلوروميثيل كمثبطات محتملة للبروتين الناقل للكوليستيريل إستر

إعداد

روان جمال حماده

المشرف

أ.د ريما أبو خلف

جامعة الزيتونة الأردنية، 2024

الملخص

تم ربط العديد من الأمراض، بما في ذلك عُسر شحميات الدم وتصلب الشرايين وأمراض القلب والأوعية الدموية، بارتفاع مستويات الدهون كعامل خطر رئيسي. كان التركيز الرئيسي للدراسات الحديثة هو تحديد البروتين المسمى البروتين الناقل للكوليستيريل إستر، أو CETP، الذي يساهم في آلية النقل العكسي للكوليسترول. يتم نقل إسترات الكولسترول بواسطة البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) إلى البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) والبروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا (VLDL) في هذا المسار. من الممكن رفع مستويات HDL وخفض مستويات LDL عن طريق تثبيط عمل CETP دوائيًا، مما قد يؤدي إلى تحسين مستويات الدهون في الجسم.

إن الهدف الرئيسي لهذا العمل هو تصنيع السلفونااميدات العطرية المرتبطة بأورثو–ثلاثي فلوروميثيل كمثبطات محتملة للبروتين الناقل للكوليستيريل إستر. نظرًا للإرتباط الوثيق بين أمراض القلب ومستويات الكوليسترول ، فإن تثبيط البروتين الناقل للكوليستيريل استر سيزيد من مستوى كوليستيرول HDL ويقلل LDL، مما يقلل من أمراض القلب والأوعية الدموية.

للتعمق أكثر في البحث، تم تصنيع سلسلة من عشرة مشتقات سلفوناميد مرتبطة بأورثو–ثلاثي فلوروميثيل **6a–6j** عن طريق تفاعل 4–أورثو–ثلاثي فلوروميثيل ثيو أنيلين **4** مع كلوريدات بنزين سلفونيل عديدة **5a–5j**. تمت بعد ذلك تنقية هذه المركبات المصنعة باستخدام كروماتوجرافيا العمود وتم التعرف الى خصائصها باستخدام التقنيات الطيفية مثل الأشعة تحت الحمراء، ^{1}H–NMR، و^{13}C–NMR، والتحليل الطيفي الكتلي عالي الدقة. تم إجراء تقييم بيولوجي في المختبر لتقييم فعالية هذه المركبات على تثبيط CETP. كشفت النتائج أن المركب **6f** أظهر أعلى فعالية تثبيطية، حيث حقق تثبيطًا ملحوظًا بنسبة 100% عند تركيز 10 ميكرومولار.

وجدت الدراسة أن وجود مجموعات ساحبة للإلكترونات، مثل الكلور والنيترو في موقع ميتا، كان الأكثر فعالية في تثبيط نشاط CETP. إن تطوير مركبات جديدة ذات خصائص مثبطة لـ CETP، وخاصة تلك المرتبطة بمجموعات ساحبة للإلكترونات، يُظهر نتائج واعدة للتدخلات المستقبلية لتنظيم مستويات الدهون.

الكلمات المفتاحية: اضطراب شحوم الدم، البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة، أمراض القلب والأوعية الدموية، خافضات الدهون، مثبطات البروتين الناقل للكوليستيريل استر.