

تصميم، تصنيع، والتقييم الحيوي لمشتقات 4-هايدروكسي-6-ميثيل-2-كوينولون-3-كاربوكساميد

### كمثبطات لانزيم الفسفوانوسيتايد-3- كاينز الفا

إعداد

شيماء عماد أحمد حسن

المشرف

د. ديماء عزام صباح

المشرف المشارك

د. ريماء أبو خلف

الملخص

فوسفاتيدلينوستول 3 كيناز (PI3K $\alpha$ ) يعتبر هدفا جذابا لتصميم مركبات مضادة للسرطان. في محاولة لتطوير مثبطات PI3K $\alpha$  جديدة، قمنا بتصميم و بناء سلسلة مركبات جديدة من 4- هيدروكسي -6- ميثيل-2- كوينولون -3- كاربوكس امايد عن طريق تصميم المركبات معتمدين على البناء التفصيلي للجيب الكاينزي (SBDD).

تم تحديد و تمييز هذه السلسلة الجديدة من المركبات عن طريق جهاز ال ( $^1\text{H}$  و  $^{13}\text{C}$ ) NMR.

أظهرت البيانات البيولوجية في خط الخلية البشرية لسرطان القولون (HCT-116) ان المركبات (37, 39-45) لها نشاط تثبيطي واضح في الخلايا السرطانية. المركبات التي تحمل هايدرازيد (42) تظهر نشاط تثبيطي عال للانزيم PI3K $\alpha$ .

من ناحية اخرى المشتقات التي تحمل اورثو كاربوكسيلك اسيد و بارا ميثيل (45) كانت فعالة. زيادة طول جزء الكاربوكسامايد عن طريق اضافة ( $\text{CH}_2$ ) (41) أظهر نشاط تثبيطي مشابه للمشتقة (39) بينما المركبين 43 و 44 فقدوا الفعالية. النشاط التثبيطي للمركب 40 يعزز دور الرابطة الدهنية على موقع البار. نتائج النمذجة و الدراسات الارتباطية توضح ان السلسلة ترتبط بالجيب الكاينزي بالاحماض الامينية التي توجت بانها الاساسية للتفاعل مع هذا الانزيم.