تحسين مشتقات 6-كلورو 4-هايدروكسي-2-كوينولون-3-كاربوكساميد كمثبطات الفسفوانوسيتايد-3- كاييز ألفا

إعداد

ساره جمال الدين مكناس

المشرف

د. ديما عزام صباح

المشرف المشارك

د. إيفين فوزي الشلبي

جامعة الزيتونة الأردنية - 2021

الملخص

لقد ظهر الفوسفوانوسيتايد-3-كيناز ألفا ($PI3K\alpha$) كهدف منشود لتصميم وتصنيع مركبات جديدة مضادة للسرطان. وبذلك صُنعت سلسلة جديدة من مشتقات 6-كلورو-4-هيدروكسي-2-كوينولون-3-كاربوكساميد و تم تحديد بينتها الكيميائية باستخدام الأشعة تحت الحمراء وطيف الرنين المغناطيسي النووي. مارست هذه المشتقات نشاطاً انتقائياً مضاداً للتكاثر في سلالات الخلايا السرطانية القولونية والمستقيم الظهارية البشرية (Caco-2) والسرطانية القولونية (HCT-116). وقد كان تأثير المركبات (36) (Caco-2) التركيز التثبيطي = 268 مايكرومولار، HCT-116 التركيز التثبيطي = 72 مايكرومولار)، (37) (Caco-2) التركيز التثبيطي < 300 مايكرومولار، HCT-116 التركيز التثبيطي = 100 مايكرومولار)، (44) (Caco-2) التركيز التثبيطي < 300 مايكرومولار، HCT-116 التركيز التثبيطي = 109 مايكرومولار)، (45) (Caco-2) التركيز التثبيطي < 300 مايكرومولار، HCT-116 التركيز التثبيطي = 103 مايكرومولار) تأثيراً مثبطاً انتقائياً للخلايا السرطانية القولونية HCT-116. كما تبين من نتائج الإرساء المستحث (IFD) أن السلسلة تستوعب مجال الفوسفوانوسيتايد-3-كيناز ألفا المتحول وترتبط مع الأحماض الأمينية الأساسية Ser 774 و Lys 802 و Asp 810 و Tyr 835 و Tyr 836 و Glu 849 و Ile 932 و Asp 933. برابطة هيدروجينية.

الكلمات المفتاحية: السرطان، مثبطات الفوسفوانوسيتايد-3-كيناز ألفا، مجال الكيناز، سرطان القولون والمستقيم.