

التصميم والتوليف والتقييم البيولوجي لمشتقات 7-نيتر و 4-هايدروكسي-2-كوينولون-  
3-كاربوكساميد كمثبطات الفسفوانوسيتايد-3- كاينز ألفا

إعداد

ريم أحمد إسماعيل إسليم

المشرف

د. ديما صباح

المشرف مشارك

أ.د. ريم أبو خلف

جامعة الزيتونة الأردنية - 2021

الملخص

تم تعريف الفوسفوانوسيتايد-3-كيناز ألفا ( $PI3K\alpha$ ) كهدف أساسي لتصميم وتطوير الادوية المضادة للسرطان و بناءا عليه، تم تصنيع مجموعة من مشتقات 7-نيتر و 4-هايدروكسي-2-كوينولون-3-كاربوكساميد (50-69) و تم تحديد بينها الكيميائية باستخدام الأشعة تحت الحمراء وطيف الرنين المغناطيسي النووي. أظهرت نتائج الاختبارات أن هذه المركبات تمتلك نشاطا مميزا مضادا للتكاثر في سلالات الخلايا السرطانية القولونية والمستقيم الظهارية البشرية (Caco-2) والسرطانية القولونية (HCT-116). من بين المركبات التي تم تصنيعها كان المركب (61) (التركيز التثبيطي HCT-116 = 22.95 مايكرومولار) يمتلك اقوى تأثير مثبت على خلايا HCT-116 بينما كان المركب (51) (التركيز التثبيطي Caco2 = 58.08 مايكرومولار) هو الاكثر تثبيطا لخلايا Caco2. أظهرت المركبات (60) (Caco-2) التركيز التثبيطي = 94.12 مايكرومولار، HCT-116 التركيز التثبيطي = 39.08 مايكرومولار)، (61) (Caco-2) التركيز التثبيطي = 84.01 مايكرومولار، HCT-116 التركيز التثبيطي = 22.95 مايكرومولار)، (62) (Caco-2) التركيز التثبيطي = 235.77 مايكرومولار، HCT-116 التركيز التثبيطي = 43.68 مايكرومولار) بالإضافة إلى (65) (Caco-2) التركيز التثبيطي = 199.26 مايكرومولار، HCT-116 التركيز التثبيطي = 51.93 مايكرومولار) تأثيراً مثبتاً انتقائياً للخلايا السرطانية القولونية HCT-116. كما تبين من نتائج الإرساء المستحث (IFD) أن السلسلة تتوضع بشكل ملائم لتكوين الروابط المفتاحية مع المكونات الاساسية الفوسفوانوسيتايد-3-كيناز ألفا والتي تؤهلها للعمل كمضاد لهذا الانزيم.

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