تحسين البنية الأساسية ل-4 -هايدروكسي-2-كوينولون كمركبات مضادة للسرطان

إعداد

هنا قاسم الصواف

المشرف

أ.د ديمه صباح

المشرف المشارك

أ.د كمال سويدان

جامعة الزيتونة الأردنية، 2023

الملخص

السرطان عبارة عن مجموعة معقدة من الأمراض الغير متجانسة والأكثر فتكًا تبعا للمعدلات الهائله من حيث الإصابة والوفيات. تعتبر الطفرات الجينية ومسارات الإشارات الشاذة أحد العوامل العديدة التي تؤهب لتطور السرطان. تم تصميم وتصنيع مشتقات 4-hydroxy-1،6-naphthyridin-2-one-3-carboxamide من أجل تحسين خواص 4-hydroxy-2-quinolone-3-carboxamide. تم تشخيص هوية النظائر المركبة باستخدام FT-IR، ^{1}H NMR، ^{13}C NMR، وتحليل الأولي. أظهرت التحقيقات البيولوجية ضد خلايا سرطان

القولون البشري ((HCT-116) وخلايا سرطان الثدي (MCF-7)) أن نظائرها تظهر نشاطًا مثبطًا قويًا وانتقائيًا. نظائرها المصممة مع جزء البنزيل (47) (IC50 HCT-116 = 43.30 ميكرومولر، IC50 MCF-7 = 88.98 ميكرومولر) مارست نشاطًا واعدًا مما يشير إلى أن مرونة السلسلة الجانبية للكربوكساميد التي تساعد في توجيه البنية الأساسية بعمق في مجال الربط للمستقبلات. المشتقات مع ذات شكل بنزيل البديل المتمثل في (IC50 HCT- o-F (49) 116 = 62.32 ميكرومولر، IC50 MCF-7 = 89.27 ميكرومولر)، (IC50 m-F (50) HCT-116 = 52.34 ميكرومولر، IC50 MCF-7 = 37.06 ميكرومولر) ، p-F (51) (IC50 HCT-116 = 50.48 ميكرومولر، IC50 MCF-7 = 20.0 ميكرومولر)، m- CF_3 (53) (IC50 HCT-116 = 88.50 ميكرومولر، IC50 MCF-7 = 33.0 ميكرومولر)، و p-CF_3 (54) (IC50 HCT-116 = 81.04 ميكرومولر، IC50 MCF-7 = 54.0 ميكرومولر) أن مرونة السلسلة الجانبية جنباً إلى جنب مع إدخال F- و/أو CF_3- تزيد من الفعاليه بشكل ملحوظ جدا . تتوقع النتائج أن السالبية الكهربائيه و/أو الخاصية الكارهة للماء تعمل على تحسين تفاعل الارتباط بين المركبات/المستقبل. كشفت دراسات إرساء الالتحام (ضد المستقبلات المحتملة مثل فوسفونوسيتيد-3-كيناز(PI3Kα) ، وهستون دياسيتيلاز (HDAC-II)، ومستقبلات هرمون الاستروجين (ER))عن درجات ربط مميزة ضد HDAC-II مما شجعنا على التعمق في دراسة المستوى الجزيئي للمركبات ودرجة ارتباطها مع المستقبلات لتحسين الترابط مع المستقبلات المحتملة بشكل أفضل.

الكلمات المفتاحية: الالتحام، السرطان، 4-هيدروكسي-1،6-نفثيريدين-2-واحد-3-كربوكساميد، خلايا سرطان الثدي، خلايا سرطان القولون.