

تشديد بعض البنزوكينولينات المستبدلة و بعض الحلقات المدمجة المشتقة منها و تقييم فعاليتها البيولوجية كمضادات للسرطان و مضادات للفيروسات

إعداد الطالب /

خالد مولاي أحمد الشيخ العافية

إشراف /

د حسن مصطفى فيض الله

أ.د طارق رشاد سبحي

المستخلص

تعتبر الإصابة بالأورام السرطانية من أكثر الأمراض خطورة و أشدها فتكا بصحة الانسان فى العصر الحديث حيث تحتل المرتبة الثانية كمسبب للوفاة بعد امراض القلب. هذا و تتركز الاستراتيجيات التقليدية لعلاج الأورام السرطانية فى الآتى: الاستئصال الجراحى، العلاج الاشعاعى، العلاج المناعى و أخيرا العلاج الكيمايى عن طريق تناول عقاقير اما مثبطة لنمو أو قاتلة للخلايا السرطانية. حتى وقتنا هذا ، ثبت أنه ٥٠% فقط من مرضى السرطان يتم شفائهم كليا باستخدام أى من هذه الطرق العلاجية بمفردها أو باستخدام مجموعات متلازمة منها. كل ما تقدم كان من شأنه توجيه الكثير من أبحاث الكيمايى الطبية فى اتجاه الحصول على مركبات جديدة رائدة يمكن الاعتماد عليها فى إنتاج مركبات دوائية فعالة للحد من انتشار هذا المرض للعين. على جانب آخر، فقد أثبتت آخر الإحصائيات العلمية أن فيروس التهاب الكبدى الوبائى-سى الخطير أخذ فى الانتشار بسرعة شديدة فى كافة أنحاء العالم و خاصة فى الدول النامية و منها منطقة الشرق الأوسط التى ننتمى إليها مما يؤدى للإصابة بأمراض الكبد الخطيرة الحادة و المزمنة مثل التليف، كما وجد أن لهذا الفيروس تأثير مسرطن على خلايا الكبد و بعض أنواع الخلايا الليمفاوية. هذا التفشي السريع للأمراض السرطانية و الكبدية له بالطبع العديد من التأثيرات السلبية صحيا و اجتماعيا و اقتصاديا مما يؤثر على أداء الأفراد و بالتالى على معدلات التنمية فى هذه الدول خاصة و أنه لم يتوفر حتى الآن علاجا رادعا لهذه الأمراض. و نظرا لتعدد الأنشطة البيولوجية لنواة البيريدين و كذلك الحلقات المدمجة المحتوية على ذات النواة مثل الكينولات و البنزوكينولات، فقد احتلت البيريدينات مكانا مرموقا فى تصميم و تشييد العديد من المركبات الكيمايية التى يمكن أن تستخدم كمضادات الميكروبات و الفيروسات و السرطان، و منها ما هو حاليا مستخدم بنجاح علاجيا. بناء على ما تقدم، و استكمالا لجهودنا فى البحث عن مركبات جديدة لها تأثير دوائى فعال و مجال واسع كمضادات لنمو الخلايا السرطانية و الميكروبات و الفيروسات مثل (فيروس HCV) فى تركيزات بالغة الدقة، فقد تم التخطيط فى هذا المشروع البحثى لتشييد مجموعات متنوعة من المركبات العضوية تحتوى كلها بصفة أساسية على نواة البنزوكينولين المحملة بمجموعات وظيفية مختلفة. وقد روعى عند تصميم هذه المركبات أن تحتوى على بعض الحلقات الأروماتية المختلفة فى التأثير الإلكتروني و الفراغى و كذلك بعض الأنوية المعروفة بفعاليتها البيولوجية كمضادات للسرطان و الفيروسات مثل البيورول و الثيوفين و الفيوران، مما قد يؤثر إيجابيا على فعاليتها البيولوجية المنشودة. وقد تم اثبات التركيب الكيمايى للمركبات المحضرة عن طريق دراسة اطيافها المختلفة مثل الرنين النووي المغناطيسى للبروتون و الكربون و طيف الاشعة الحمراء و الاشعة السينية و التحليل الكمي للعناصر. وكذلك تم تقييم الفاعلية البيولوجية لبعض هذه المركبات كمضادات للسرطان و مضادات للفيروسات .

Synthesis and Biological Evaluation of Some New Substituted Benzoquinolines and Derived Fused Ring Systems as Anticancer and Antiviral Agents

Presented By

Khaled Moulaye Ahmed Cheikh El Avia

Supervised By

Prof.Dr. Hassan M. Faidallah

Prof.Dr. Tariq R. Sobahi

ABSTRACT

Cancer is a growing public problem whose estimated worldwide new incidence is about 6 million cases per year. It is the second major cause of death after cardiovascular diseases and is characterized by unregulated proliferation of cells. Therefore, such rapid spread of cancer has stimulated an unprecedented level of medicinal chemistry research activity directed towards the search for new structure leads that may be of use in designing novel antitumor drugs. On the other hand, over the past decade, there has been growing interest in acute and chronic liver diseases that are caused by an infection with hepatitis-C virus (HCV), such as hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. HCV is believed to act as a carcinogen by virtue of the increased risk of hepatocellular carcinoma among persistently infected patients with chronic active hepatitis. To date, the only available therapy for chronic HCV infection is the treatment with interferon-alpha (Ifn- α) either alone or in combination with the nucleoside analog ribavirin, with a lot of undesirable side effects. Consequently, these facts highlight the importance and the urgent need to continue searching for new more potent, less toxic and more selective anticancer as well as anti-HCV agents. In this view, much interest has been focussed on quinoline and benzoquinoline systems since they are proved to be biological versatile compounds possessing variety of activities. Among these, wide range of

chemotherapeutic activities have been ascribed to benzoquinoline derivatives including the antimicrobial, antitubercular, antiamoebic, antiparasitic, antiviral and a variety of anticancer activities. Motivated by these facts, and in continuation in our search for new potentially active hemotherapeutic molecules, and our on-going interest in the chemistry of pyridines and quinolines, a series of benzo[h]quinoline derivatives comprising some biologically active rings such as aryl, pyrrolyl, furyl or thienyl moieties, were synthesized. This combination is suggested in an attempt to investigate the influence of such hybridization on the anticipated anticancer and/or antiviral activity, hoping to discover a new structure lead that would have a remarkable biological significance. The assigned structures were based on microanalysis and spectral data (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR and X-ray crystallography). Moreover, some of the target compounds were subjected to the Bioassay-Cell Culture laboratory, in vitro bioassays on human tumour cell lines for drug discovery unit, National Research Centre (NRC), Cairo, Egypt, to screen their anticancer activity. In the same time, twenty compounds were selected and investigated for their in vitro effect on the replication of hepatitis-C virus (HCV) in HepG2 hepatocellular carcinoma cell line infected with the virus using the reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) technique.