

تشبيد بعض مشتقات الديقازبين الديقية وبعض الأنظمة الالحقية الغير متجانسة من حمض
الديهيدروواسيتك و تقييم فعاليتها البيولوجية كمضادات للسرطان

إعداد

الطالبة /شمس ناحي عطية الله البلادي

بحث مقدم لنيل درجة الماجستير في العلوم (الكيمياء - الكيمياء العضوية)

إشراف

أ. د / حسن فيض الله / د / ليلى طيب

كلية العلوم
جامعة الملك عبدالعزيز
جدة - المملكة العربية السعودية
٢٠١٦ / ١٤٣٨ هـ

المستخلص

من الثابت علميا ان الاصابة بالأورام السرطانية من أكثر الأمراض خطورة و أشدها فتكا بصحة الانسان في العصر الحديث. و تتركز الاستراتيجيات التقليدية لعلاج الأورام السرطانية في الآتي: الاستئصال الجراحي، العلاج الاشعاعي، العلاج المناعي و أخيرا العلاج الكيميائي عن طريق تناول عقاقير اما مثبطة لنمو أو قاتلة للخلايا السرطانية. وقد ثبت أن كثير 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 الكيمياء الطبية في اتجاه الحصول على مركبات جديدة رائدة يمكن الاعتماد عليها في إنتاج مركبات دوائية فعالة للحد من انتشار هذا المرض اللعين. على جانب آخر، فقد ثبت في التراث العلمي ان لنواة الديازين وبعض الحلقات المدججة المشتقة منها دورا بارزا في تصميم و تشييد العديد من المركبات الكيميائية التي يمكن أن تستخدم كمضادات للقلق , للسرطان , للاكتئاب , الميكروبات وكذلك كمنومات ومهدئات و منها ما هو حاليا مستخدم بنجاح علاجيا.

بناء على ما تقدم، و استكمالا لجهودنا في البحث عن مركبات جديدة لها تأثير دوائى فعال و مجال واسع كمضادات لنمو الخلايا السرطانية و الميكروبات في تركيبات بالغة الدقة، فقد قامت الطالبة بتخليق العديد من مشتقات الديازين الجديدة وبعض الأنظمة الحلقية الغير متجانسة من حمض الديهيدرواسينك و تقييم فعاليتها البيولوجية كمضادات للسرطان. وقد روعى عند تصميم هذه المركبات أن تحتوى على بعض الحلقات الأروماتية المختلفة في التأثير الإلكتروني و الفراغى و كذلك بعض الأنوية المعروفة بفعاليتها البيولوجية كمضادات للسرطان و الفيروسات مثل الميثوكسي اريل والبيران و الثيوفين و الفيوران،والبيروول مما قد يؤثر إيجابيا على فعاليتها البيولوجية المنشودة. وقد تم اثبات التركيب الكيميائي للمركبات المحضرة عن طريق دراسة اطيافها المختلفة مثل الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون و طيف الاشعة الحمراء و طيف الاشعة السينية وايضا التحليل الكمي للعناصر. كذلك تمت دراسة النشاط البيولوجي لبعض هذه المركبات كمضادات لمرض السرطان الذي دل على أن بعض المركبات لها نشاط ملحوظ لسمية الخلايا.

Synthesis and Biological Evaluation of some new Diazepine derivatives and other Heterocyclic Systems Derived from Dehydroacetic acid as Anticancer agents

By

Shams N.A. Albeladi

Supervised By

Prof.Dr. Hassan M. Faidallah

Dr. Layla A. Taib

**A thesis Submitted in partial fulfillment of the requirement for the degree of
Master of Science [Chemistry]**

Faculty of Science

KING ABDULAZIZ UNIVERSITY

1438H – 2016G

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. In this view, much interest has been focussed on diazepine derivatives linked to various heterocyclic rings through different linkages have attracted recently great attention as anti-anxiety, anticancer, hypnotic, antidepressive, tranquilizing, anti-inflammatory, anticonvulsant, antifeedant, antibacterial, and analgesic. Motivated by these facts, the candidate synthesized some structure hybrids comprising both the diazepine nucleus or some derived fused-heterocyclic ring systems, and some biologically active rings such as aryl, pyronyl, pyrrolyl, furyl or thienyl moieties, in one and the same structure entity. This combination is suggested in an attempt to investigate the influence of such hybridization on the anticipated anticancer activity, hoping to discover a new structure lead that would have a remarkable biological significance. The target compounds were rationalized so as to comprise the pharmacophores and functionalities that are believed to be responsible for the biological significance of some relevant anticancer agents. The substitution pattern of such derivatives was selected so as to confer different electronic environment to the molecules that would affect their pharmacokinetics. The assigned structures were based on microanalysis and spectral data (IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and X-ray crystallography). Moreover, The prepared diazepine derivatives were subjected to *in vitro* anticancer screening against some human cancer cell lines. The study revealed that some of the prepared compounds has remarkable anticancer activity. All these efforts are attempted with the hope to discover new lead structure that may be of use in designing novel antitumor drugs.