

تشبيد بعض مشتقات الحلقات الغير متجانسة المدمجة الجديدة و تقييم فعاليتها
البيولوجية كمضادات للسرطان

إعداد

ربي علي عبدالكريم المديد

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

إشراف

أ.د/ حسن فيض الله / د / خالد احمد العمري

كلية العلوم

جامعة الملك عبدالعزيز

جدة - المملكة العربية السعودية

٢٠١٨ / ١٤٣٩ هـ / م

تشبيد بعض مشتقات الحلقات الغير متجانسة المدمجة الجديدة و تقييم فعاليتها البيولوجية كمضادات للسرطان

المستخلص

تعتبر الاصابة بالأورام السرطانية من أكثر الأمراض خطورة و أشدها فنكا 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 الكيمياء الطبية فى اتجاه الحصول على مركبات جديدة رائدة يمكن الاعتماد عليها فى إنتاج مركبات دوائية فعالة للحد من انتشار هذا المرض اللعين. هذا التفشي السريع للأمراض السرطانية 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 اوانوية اخري مثل نواة البيران ، فقد احتلت الحلقات الغير متجانسة المدمجة مكانا مرموقا فى تصميم و تشبيد العديد من المركبات الكيمايائية التى يمكن أن تستخدم كمضادات الميكروبات و الفيروسات و السرطان، و منها ما هو حاليا مستخدم بنجاح علاجيا. بناء على ما تقدم، و استكمالاً لجهودنا فى البحث عن مركبات جديدة لها تأثير دوائى فعال و مجال واسع كمضادات لنمو الخلايا السرطانية و الميكروبات فى تركيبات بالغة الدقة، فقد تم ا فى هذا المشروع البحثى تشبيد مجموعات متنوعة من المركبات العضوية تحتوى كلها بصفة أساسية على نواة الكينولين المحملة بمجموعات وظيفية مختلفة، بالإضافة الى بعض الحلقات الأروماتية المختلفة فى التأثير متجانسة المشتقة منها. 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 مثل البيريدين و الثيوفين و بعض الحلقات الأروماتية، 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. كذلك تمت دراسة النشاط البيولوجي لبعض المكبات المحضرة لذي دل على أن بعض المركبات لها نشاط ملحوظ لسمية الخلايا .

**Synthesis and Biological Evaluation of Some New Fused heterocyclic derivatives
as Anticancer Agents**

By

Ruba A. Al-madeed

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

Supervised By

Prof. Hassan M.Faidallah

Dr. Khalid Ahmad Alamry

Faculty of Science

KING ABDULAZIZ UNIVERSITY

Jedda- Saudi Arabia

1439H –2018G

Synthesis and Biological Evaluation of Some New Fused heterocyclic derivatives as Anticancer Agents

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 fused heterocyclic derivatives such as fused pyridine, quinoline and pyrimidine ring 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 pyridine and quinoline derivatives including the antimicrobial, antitubercular, antiamoebic, antiparasitic, antiviral and a variety of anticancer activities. Some of the pyridine-containing antitumor agents have gained application on the clinical level. Motivated by these facts, and in continuation in our search for new potentially active chemotherapeutic molecules, and our on-going interest in the chemistry pyridines and quinolines some structure hybrids comprising both the pyridine or some derived fused-heterocyclic ring systems, and some biologically active rings such as aryl, pyrimidine thienyl moieties, in one and the same structure entity were synthesized. This combination is suggested in an attempt to investigate the influence of such hybridization on the anticipated anticancer activity. The structures of the new compounds were confirmed with elementary microanalyses and substantiated with IR and NMR spectral data as well as X-ray crystallography. Moreover, *in vitro* anticancer screening against some human cancer cell lines of some of the target compounds were

also investigated. The study revealed that some of the prepared compounds has remarkable anticancer activity.