مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی
دوره سوم، شماره دهم، بهار ۱۳۹۲

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

سنتز و بررسی اثرات ضد سرطانی مشتق اسپایروی کینوکسالین- پیرازولین بر روی رده سلولی K562

مریم بی خوف تربتی*[۱]، مسعود شعبانزاده[۲]، مژده صفری[۱]، طاهره سلیمانی آهویی[۳]،فاطمه خسروی[۱]

[۱] دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر ری، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی، تهران، ایران
[۲] دانشگاه آزاد اسلامی، واحد دامغان، دانشکده علوم پایه، گروه کارشناسی ارشد شیمی، دامغان، ایران
[۳] دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، گروه شیمی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: مشتقات کینوکسالین و پیرازولین دارای طیف وسیعی از اثرات بیولوژیکی می باشند که آن ها را به عوامل دارویی مناسبی با اثرات مختلف از جمله خاصیت سایتوتوکسیک در شیمی درمانی سرطان تبدیل کرده است. در این مطالعه ترکیب ۵′-فنیل-۲′و۴′-دی هیدرو اسپایرو[ایندنو[۱و۲-*b*]کینوکسالین-۱۱و۳′-پیرازول] سنتز شد و اثرات سایتوتوکسیک آن بر روی رده سلولی K562 و سلول های PBMC بررسی گردید.

مواد و روش ها: ترکیب ۵′-فنیل-۲′و۴′-دی هیدرو اسپایرو[ایندنو[۱و۲-*b*]کینوکسالین-۱۱و۳′-پیرازول] به روش تک-ظرف سنتز و خواص ضد سرطانی آن بر روی رده سلولی سرطان خون (K562) و سلول های PBMC تحریک شده با PHA که از خون کامل فرد سالم استخراج شده است به روش MTT بررسی شد. همچنین اثر سایتوتوکسیک سیس پلاتین نیز بر روی این سلول ها بررسی و مقایسه گردید.

یافته ها: IC50 بدست آمده از اثر این ترکیب سنتز شده بر روی رده سلولی K562 و سلول های PBMC+PHA به ترتیب µg/ml ۰/۹۲و µg/ml ۰/۷۵ می باشد. در حالی که IC50 سیس پلاتین به عنوان یک داروی استاندارد در شیمی درمانی سرطان برروی همین سلول ها به ترتیب µg/ml ۱/۷۱ و µg/ml ۷/۸ بدست آمد.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد ترکیب ۴ نسبت به سیس پلاتین تا حدودی فعالیت سایتوتوکسیک بیشتری بر روی رده سلول سرطانی K562 و سلول های PBMC تحریک شده دارد.

کلمات کلیدی: کینوکسالین، پیرازولین، ضد سرطانی، رده سلولی K562، PBMC

مقدمه

در نیم قرن گذشته به موازات کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری های عفونی، سرطان بعنوان یک علت شایع مرگ در کشور های صنعتی مطرح شد. طبق گزارشی سرطان باعث ۱۳٪ مرگ ومیر بشر در سال ۲۰۰۷ بوده است (۱۳). علیرغم پژوهش های گسترده انجام شده در جهان در زمینه های شناخت علل بروز سرطان و نیز بررسی روش های درمانی متعدد آن ، با آنکه پیشرفت هایی حاصل شده است ولی هنوز جنبه های سبب شناسی و بیماری زایی این بیماری ناشناخته مانده است و اغلب درمان قطعی برای آن وجود ندارد. در حال حاضر روش های درمانی متعددی برای مبتلایان به سرطان وجود دارد که بستگی به نوع سرطان، وضعیت بیماری در شروع درمان، سن

آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر ری، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی، تهران، ایران
Email : maryam.bikhof@gmail.com
تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۶/۹
تاریخ پذیرش: ۹۱/۷/۱

Archive of SID
www.SID.ir

بیمار، سلامت عمومی و چگونگی واکنش بیمار به نوع درمان دارد. از جمله این روش ها می توان به جراحی، پرتو درمانی، شیمی درمانی، ژن درمانی و غیره اشاره کرد. در بین این روش ها ،شیمی درمانی برای اولین بار در سال ۱۳۳۴ (ه.ش.) صورت گرفت. در آن زمان، تنها یک داروی ضد سرطان وجود داشت، اما امروزه هزاران داروی جدید و موثر کشف شده‌است (۱۰). به طور کلی بسیاری از داروهای شیمیایی که به منظور شیمی درمانی سرطان به کار برده می شوند، اغلب سبب تغییراتی درفرایند تقسیم سلولی شده و تکثیر و تمایز سلول سرطانی متوقف می شود. این امر به طرق مختلف از جمله القای آپوپتوز، تغییر ساختار DNA، مهار توپوایزومرازها، تیروزین کینازها، مهار تقسیم میتوز، مهار رونویسی، مهار همانند سازی و غیره انجام می گیرد. (۱۰، ۱) در سنتز این داروها علاوه برآنکه خاصیت سایتوتوکسیک آن ها در برابر سلول های سرطانی حائز اهمیت است بلکه این ویژگی که کمترین اثرات جانبی را روی سلول های سالم فرد بیمار داشته باشد نیز از اهمیت بالایی برخوردار است. یکی از مؤثرترین داروهای شیمی درمانی، سیس پلاتین است اما ایراد اساسی آن سمیت این دارو است که به سلول های سالم فرد نیز صدمه می زند.(۱۲) بنابراین دانشمندان سعی دارند تا داروهای جدیدتری با اثرات سمی پایین را جایگزین این داروهای سمی کنند. اغلب داروهای ساخته شده ترکیبات هتروسیکلی اکسیژن دار، نیتروژن دار، فلوئوردار و گوگرددار هستند. از این بین، هتروسیکل های نیتروژن دار بسیار مهم می باشند. (۱۱) یکی از ترکیباتی هتروسیکلی نیتروژن دار که تا کنون بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است ترکیب ۲-پیرازولین و مشتقات آن می باشد. (۸) تحقیقات انجام شده بر روی این ترکیب و مشتقات آن نشان داده است که آنها بسیاری از خواص بیولوژیکی مانند اثرات ضد باکتری، ضد ویروسی، ضد افسردگی و ضدسرطانی را از خود نشان می دهند. (۹) کینوکسالین ترکیب هتروسیکلی نیتروژن دار دیگری است که مشتقات آن نیز خواص بیولوژیکی متعددی از جمله خواص ضدسرطانی نشان داده اند. (۴، ۶) در این مطالعه با توجه به اثرات مشاهده شده فوق ترکیب هتروسیکلی نیتروژن داری سنتز شد که این ترکیب هردو ساختار ۲-پیرازولینی و کینوکسالینی را در خود دارند. این دو بخش به صورت اسپایرو قرار دارند و در یک کربن با هم مشترک هستند. پس از سنتز، خاصیت ضد سرطانی و سایتوتوکسیک آن ها با اثر بر روی رده سلولی k562 ،سرطان خون در انسان، در غلظت های مختلف با روش MTT assay بررسی گردید. همچنین به منظور مقایسه خاصیت سایتوتوکسیک این ترکیب با داروهای رایج در شیمی درمانی، خاصیت سایتوتوکسیک داروی سیس پلاتین نیز به عنوان یکی از داروهای مرسوم در شیمی درمانی با غلظت های مختلف بر روی همین رده های سلولی بررسی گردید. همچنین به منظور بررسی اثرات جانبی این ترکیبات بر روی سلول های سالم فرد بیمار، پس از استخراج سلول های خونی تک هسته ای (PBMC) از خون فرد سالم ، خاصیت سایتوتوکسیک این ترکیب سنتز شده در مقایسه با داروی سیس پلاتین بررسی گردید.

مواد و روش ها

روش سنتز تک-ظرف ترکیب ۵′-فنیل-۲′و۴′-دی هیدرو اسپایرو[ایندنو[۱و۲-*b*]کینوکسالین-۱۱و۳′-پیرازول]

۰/۰۲ مول یا ۴/۶۴ گرم از کینوکسالین (ترکیب **۱**) و ۰/۰۲ مول یا ۲/۴ گرم استوفنون (ترکیب **۲**) در یک ارلن مایر در حضور ۱۰ قطره دی متیل‌آمین و بدون استفاده از حلال و در دمای محیط به مدت ۳۰ دقیقه واکنش داده شد و رسوب سفید شیری به دست آمد. سپس ۴۰ میلی لیتر استیک اسید گلاسیال بر روی رسوب ریخته شده و محلول حاصله به درون بالن ml ۵۰ منتقل شده و روی دستگاه همزن-هیتر قرار داده شد. بعد از گرم شدن محلول تا دمای ۹۰ درجه سانتی گراد و انحلال کامل رسوب شیری، ۵ قطره محلول کلریدریک اسید غلیظ(۳۷٪) به محلول واکنشی اضافه شد و واکنش آبگیری به مدت ۳۰ دقیقه ادامه یافت تا رسوب زرد رنگ چالکون (ترکیب **۳**) ایجاد شد. به چالکون تولید شده درون محلول اسیدی فوق، ۰/۰۲۲ مول هیدرازین هیدرات ۲۴٪ افزوده شده و واکنش در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد به مدت یک ساعت ادامه یافت تا رسوب زرد رنگی حاصل شد که همان ترکیب جدید اسپایروی کینوکسالین-پیرازولین (ترکیب **۴**) است. این ترکیب پس از

Archive of SID

www.SID.ir

سرد کردن محلول در حمام آب یخ و صاف شدن بر روی کاغذ صافی به روش تبلور مجدد در حلال اتانول-آب (با نسبت ۳۰ به ۷۰ درصد) خالص سازی شد.

روش طیف سنجی

ساختار ترکیب سنتز شده به روش طیف سنجی ^1H NMR شناسایی شد. طیف این ترکیب با دستگاه NMR مدل Bruker DRX-300 Avance در فرکانس ۳۰۰ MHz ثبت شده است. حلال کلروفرم دیوتره ($CDCl_3$) برای حل نمودن نمونه به کار رفته و ترکیب تترامتیل سیلان (TMS) به عنوان شاهد استفاده شده است.

آماده سازی محلول های دارو

دارو با غلظت 1000 µg/ml در حلال DMSO (Sigma Aldrich)تهیه شد. سپس به منظور حذف اثر سمیت DMSO مرحله رقیق سازی در محیط کشت DMEM (Gibco) همراه با ۱۰٪ FBS(Gibco) انجام شد و نمونه هایی با غلظت های ۱۰، ۱، ۰/۱، ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ µg/ml تهیه شد و هر یک از رقت ها جهت حذف الودگی های باکتریایی و قارچی با فیلتر ۰/۲۲ µm Millipore فیلتر شدند. MTT در بافر سالین فسفات با غلظت ۵ mg/ml تهیه و فیلتر شد.

رده سلولی و کشت سلول

سلول های K562 (بانک سلولی ایران، C122) در محیط کشت DMEM حاوی ۱۰۰ U/ml penicillin، µg/ml Streptomycin ۱۰۰، ۲ mM Glutamine و ۱۰٪ FBS کشت داده شدند. میزان CO_2 انکوباتور کشت سلولی ۵٪ و درجه حرارت آن ۳۷ درجه سانتی گراد تنظیم گردید. سلول های تک هسته ای خون محیطی (PBMC)[1] از خون فرد داوطلب سالم به روش سانتریفیوژکردن با شیب چگالی توسط Lymphoprep(Nycomed,Oslo.Norway) جدا شد. سلول های جدا شده سه بار با بافر سالین فسفات شسته شد و سپس با لام هموسیتومتر و رنگ تریپان بلو رنگ آمیزی، شمارش و با میکروسکوپ فاز کنتراست مشاهده گردید.

سنجش دی متیل تیازول دی فنیل تترازولیم برماید (MTT assay)

پس از بررسی سلول های مورد نظر از لحاظ آلودگی های باکتریایی، قارچی و یا مایکوپلاسمایی ، سلول ها توسط رنگ تریپان بلو شمارش شده و تعداد ۱۰۰۰۰ سلول K562 درون محیط کشت کامل و ۲۰۰۰۰۰ سلول PBMC درون محیط کشت کامل حاوی ۲/۵ µg/ml Phytohemagglutinin بطور جداگانه در هر حفره پلیت ۹۶ تایی ریخته شد. پس از ۲ ساعت انکوباسیون، محلول های دارو با غلظت های تهیه شده به هر حفره اضافه گردید. به منظور دقت بیشتر وصحت تکرار پذیری داده ها به هر غلظت و برای هر نوع سلول حداقل چهار حفره اختصاص داده شد. در تعدادی از حفره ها به عنوان شاهد تنها محیط کشت و در تعدادی دیگر جهت مقایسه، داروی مرجع cisplatin اضافه شد. پس از ۷۲ ساعت انکوباسیون، رنگ MTT با غلظت ۰/۵ mg/ml به هر حفره اضافه شد. ۴ ساعت بعد از انکوباسیون، کریستال های بنفش رنگ فرمازان که حاصل احیای نمک تترازولیوم زرد MTT توسط آنزیم های موجود در میتوکندری می باشد تشکیل گردید. سپس محلول رویی خارج شد و ۱۰۰ µl DMSO جهت انحلال کریستال های فرمازان به آن اضافه گردید. در نهایت میزان جذب (OD) توسط دستگاه ELISA plate reader(Stat Fax-2100,USA) در طول موج های ۶۳۰- ۵۷۰ نانومتر اندازه گیری شد.

همه آزمایشات سه بار تکرار شد و درصد سایتوتوکسیتی و درصد Viability (درصد زنده ماندن سلولی) براساس فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{درصد سایتوتوکسیتی} = 1 - \frac{\text{متوسط جذب سلولهای تیمار شده با دارو}}{\text{متوسط جذب سلولهای کنترل منفی}} \times 100$$

$$\text{درصد زنده ماندن سلولی} = 100 - \text{درصد سایتوتوکسیتی}$$

آنالیز داده های تست MTT

فعالیت ضد سرطانی این ترکیب بر روی رده سلول سرطانی خون (K562) به روش MTT آزمایش شدند و در ادامه جهت

1- Peripheral Blood Mononuclear Cells

Archive of SID

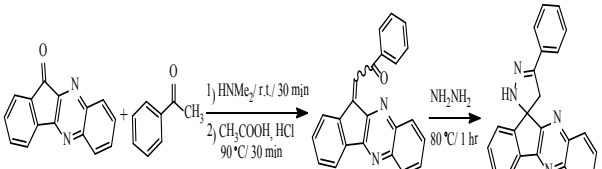
www.SID.ir

مقایسه انتخاب پذیری ترکیبات بین سلول های سالم و سرطانی و همچنین مقایسه میزان تاثیرگزاری ترکیبات، از سلول های تک هسته ای (PBMC) استخراج شده از خون فرد سالم استفاده شد، که نتایج تست MTT به صورت IC50 و توسط نرم افزار Graph Pad Prism Version4 محاسبه گردید.

یافته ها

واکنش سنتز تک-ظرف ترکیب ۵′-فنیل ۲′و۴′-دی هیدرو اسپایرو[ایندنو[۱و۲-*b*]کینوکسالین-۱۱و۳′-پیرازول]

ترکیب کینوکسالین (ترکیب۱) و استوفنون (ترکیب۲) در حضور دی متیل‌آمین واکنش داده و رسوب سفید شیری به دست می آید که در حلال استیک اسید و در حضور HCl تحت حرارت قرار گرفته و پس از واکنش آبگیری، چالکون زرد رنگ (ترکیب۳) ایجاد شد که این ترکیب جزو α و β-انونها است. چالکون حاصله بدون آنکه از محلول اسیدی جداسازی شود به صورت تک-ظرف با هیدرازین هیدرات واکنش داده شد و ترکیب جدید ۵′-فنیل-۲′و۴′-دی هیدرو اسپایرو[ایندنو[۱و۲-*b*]کینوکسالین-۱۱و۳′-پیرازول] (ترکیب ۴) به دست آمد. واکنش ۱ مراحل سنتز این ترکیب اسپایرو را نشان می دهد.



واکنش ۱- سنتز تک-ظرف ترکیب اسپایروی کینوکسالین-پیرازولین

دمای ذوب ترکیب ۵′-فنیل-۲′و۴′-دی هیدرو اسپایرو[ایندنو[۱و۲-*b*]کینوکسالین-۱۱و۳′-پیرازول]، ۲۴۳ درجه سانتیگراد و راندمان واکنش ۸۷ درصد است.

اطلاعات طیفی

در طیف ^{1}H NMR ترکیب ۴ ، یک پیک به صورت تک شاخه در ppm ۰، یک پیک چهارشاخه در جابجایی های شیمیایی به مرکزیت ppm ۳/۶۶ و ۴/۰۴ ظاهر شده و در ppm ۶/۳۵ و ppm ۷/۲۷ دو پیک به شکل تک شاخه دیده می شوند. در ناحیه ppm ۸/۱۷ - ۷/۴۳ نیز جذب هایی به صورت چند شاخه ای دیده می شود.

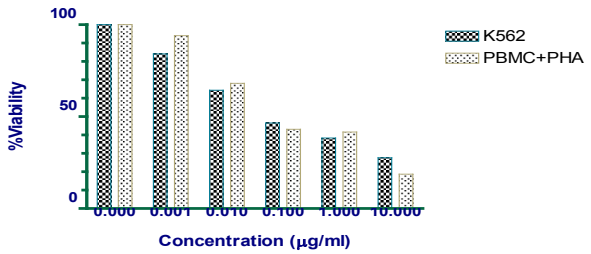
مطالعات سایتوتوکسیک

نتایج بررسی های سایتوتوکسیک ترکیب ۵′-فنیل-۲′و۴′-دی هیدرو اسپایرو[ایندنو[۱و۲-*b*]کینوکسالین-۱۱و۳′-پیرازول] (ترکیب ۴)، بر روی رده سلول سرطانی خون انسان (K562) و نیز بر روی سلول های تک هسته ای خون فرد سالم همراه با فاکتور محرک رشد (PBMC+ PHA) در شرایط آزمایشگاهی بصورت IC50 در جدول ۱ آورده شده است. IC50 غلظتی از دارو بر حسب میکرو گرم در میلی لیتر می باشد که در آن غلظت رشد و تمایز پنجاه درصد سلول های سرطانی در مقایسه با سلول های گروه کنترل که تحت تاثیر دارو قرار نگرفته اند مهار شود. (۳) همچنین IC50 داروی سیس پلاتین بر روی رده سلولی K562 و نیز سلول های استخراج شده PBMC فرد سالم به عنوان داروی رایج در درمان سرطان به عنوان کنترل مثبت در جدول ۱ قید شده است.

جدول ۱- میزان IC50 ترکیب ۴ و سیس پلاتین بر روی رده سلولی K562 و سلولهای PBMC+PHA بر حسب میکرو گرم بر میلی لیتر.

Compound	K562	PBMC+PHA
Compound **4**	0.92 ± 0.02	0.75± 0.02
Cisplatin	1.71± 0.01	7.8± 0.05

نمودار ۱ درصد سلول های زنده (%Viability) رده سلولی K562 و سلول های تحریک شده PBMC را که تحت تاثیر ترکیب ۵′-فنیل-۲′و۴′-دی هیدرو اسپایرو[ایندنو[۱و۲-*b*] کینوکسالین-۱۱و۳′-پیرازول] (ترکیب ۴)، در غلظت های مختلف۰/۰۰۱، ۰/۰۱، ۰/۱ ، ۱ و ۱۰ میکرو گرم در میلی لیتر قرار گرفتند را نشان می دهد.



Archive of SID
www.SID.ir

نمودار ۱- میزان درصد زنده ماندن سلولی(Viability%) رده سلولی K562 و سلول های PBMC+PHA در غلظت های مختلف ترکیب ۴ برحسب میکروگرم در میلی لیتر

بحث

ترکیب ۵'-فنیل-۲'و۴'-دی هیدرو اسپایرو[ایندنو[۱و۲-*b*] کینوکسالین-۱۱و۳'-پیرازول] (ترکیب ۴) طی واکنش ۱ سنتز شد و ساختار آن به روش طیف سنـــجی ^1H NMR تائید گردید. در این طیـــف هیدروژن های دیاسترئوتاپیک گروه CH_2 حلقه پیرازولینی به صورت چهارشاخه ای در جابجایی های شیمیایی ppm ۳/۶۶ و ۴/۰۴ ظاهر شده اند که تشکیل حلقه پیرازولین را تأیید می کند. از طرفی هیدروژن N-H حلقه پیرازولین در ppm ۳۵/ ۶به شکل تک شاخه دیده می شود. جذب های چند شاخه ای در ناحیه ppm ۸/۱۷ – ۷/۴۳ مربوط به هیدروژن های آروماتیک می باشد. پیک های تک شاخه در ppm ۰ و ppm ۷/۲۷ به ترتیب مربوط به ترکیب شاهد تترامتیل سیلان (TMS) و حلال کلروفرم دیوتره ($CDCl_3$) است. هیدروژن شماره ۴ در حلقه فنیل می تواند توسط گروه های دیگری مانند کلر و برم جایگزین گردد و بدین ترتیب مشتقات جدیدی بدست می آید که خود می تواند خاصیت سایتوتوکسیک متفاوتی داشته باشد که می تواند در آینده بررسی شود. همان طور که در جدول ۱ نشان داده شده IC50 ترکیب ۴ در مورد رده سلولی K562، ۰/µg/ml۹۲ می باشد در حالی که IC50 داروی استاندارد سیس پلاتین بر روی همین رده سلولی µg/ml ۱/۷۱ گزارش شده است. بنابراین مشتق جدید اسپایروی کینوکسالین سنتز شده در این تحقیق نسبت به سیس پلاتین در غلظت پائینتری قادر به مهار رشد و تمایز رده سلول سرطان خون انسانی (K562) می باشد. از آنجا که هر دارویی با خاصیت ضد سرطان می تواند عوارض جانبی نیز برای بیمار داشته باشد لذا دارویی موثر تر خواهدبود که علاوه بر دارا بودن خاصیت سایتوتوکسیک در مورد تومورها عوارض جانبی آن نیز به حداقل رسیده باشد. نتایج IC50 بدست آمده در مورد اثر این ترکیب بر روی سلول های تک هسته ای خونی تحریک شده فرد سالم (PBMC+ PHA) که µg/ml ۰/۷۵ می باشد در مقایسه با IC50 سیس پلاتین که µg/ml ۷/۸ است حاکی از آن است که سیس پلاتین با غلظتی حدود ۱۰ برابر ترکیب ۴ قادر به مهار رشد سلول های سالم PBMC تحریک شده می باشد. همچنین همان طور که قابل انتظار است و در نمودار ۱ مشاهده می گردد ، با افزایش غلظت ترکیب ۴ بر روی سلول های سرطان خون K562 در محدوده غلظتی µg/ ml ۱۰- ۰/۰۰۱ ، درصد زنده ماندن سلولی کاهش می یابد. این روند کاهشی در مورد اثر این ترکیب بر روی سلول های سالم PBMC تحریک شده نیز مشهود است. امروزه مطالعات گسترده ای در رابطه با شناسایی داروهای ضد سرطان در جهان درحال انجام است .گزارشاتی نیز در رابطه با خواص ضد توموری مشتقات پیرازولین و نیز مشتقات کینوکسالین وجود دارد که تائیدی بر نتایج حاصله دراین تحقیق است بطوری که مطالعات انجام شده توسط Lee Heesoon وهمکاران در سال ۲۰۰۴ نشان داد ترکیبات کینوکسالین دارای خاصیت ضد توموری می باشند. (۷) همچنین Girolamo Cirrincione در سال ۲۰۰۶ گزارش داد مشتقات کینوکسالین با توقف چرخه سلولی در مرحله G2/M ، فعال شدن کاسپاز ۳ و ۹ و نیز القای آپوپتوز سبب مهار رشد و تمایز انواع مختلفی از سلول های سرطانی و از جمله رده سلولی K562 با pGi50= 8.05 می گردد.(۲)Kim JH در سال ۲۰۰۳ نیز با مطالعه ترکیبات مشابه دریافت این مشتقات با مهار آنزیم تلومراز خاصیت ضد سرطانی نشان می دهند(۵). Xian-Feng Huang و همکاران نیز در سال ۲۰۱۲ با مطالعه بر روی مشتقات پیرازولین نشان دادند این ترکیبات با مهار CDK2 رده های سلولی MCF-7 و B16-F10 از رشد وتمایز سلول های سرطانی جلوگیری به عمل می آورد(۱۴). با توجه به نتایج بدست آمده در این تحقیق، ترکیب ۴ نسبت به سیس پلاتین تا حدودی فعالیت سایتوتوکسیک بیشتری بر روی رده سلول سرطانی K562 و سلول های PBMC تحریک شده نشان داد. لذا به منظورتکمیل نتایج بدست آمده، مطالعه بر روی تعداد بیشتری از رده های سلولی سرطانی انسان پیشنهاد می گردد. از طرفی می توان با قرار دادن لیگاندهای دیگر درساختار این ترکیب آن را به صورت هدفمند به سلول های سرطانی هدایت کرده و از این طریق اثرات جانبی آن را بر روی سلول های سالم نیز کاهش داد.

تشکر و قدردانی

تحقیق فوق برگرفته از طرح پژوهشی با عنوان "سنتز و بررسی اثرات ضد سرطانی مشتقات اسپایروی کینوکسالین-پیرازولین"

Archive of SID

www.SID.ir

می باشد که با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرری به اجرا درآمده است، بدین وسیله از آن واحد دانشگاهی، تقدیر و تشکر به عمل می آید.

منابع

(1) Abeloff Clinical Oncology3 rd ed, Churchill Livingston. 2004, 408–413.
(2) Girolamo C and Patrizia D. Isoindolo-quinoxaline derivatives with antitumor activity procedure for their production and use. 2006 PATENT APPLICATION NUMBER: RM2006 A000518.
(3) Gómez-Ruiz S & et al. Cytotoxic studies of substituted titanocene and ansa-titanocene anticancer drugs. J Inorg Biochem.1558-70:(8)102 ; 2008 .
(4) Havrylyuk D. Zimenkovsky B Vasylenko O Zaprutko L Gzella A , Lesyk R. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity. Eur. J. Med. Chem. 2009; 44:1396-1404.
(5) Kim JH Lee GE Kim SW Chung IK. Identification of a quinoxaline derivative that is a potent telomerase inhibitor leading to cellular senescence of human cancer cells. Biochem J. 2003 ;373(Pt 2):523-9.
(6) Lawrence S. D Copper E T Smith D C Structure-Activity Studies of Substituted Quinoxalinones as Multiple-Drug-Resistance Antagonists J Med Chem., 2001; 44:594-601.
(7) Lee H Cho S Namgoong K & et al. Synthesis and in vitro evaluation of 7-dialkylaminomethylbenzo[g] quinoxaline-5,10-diones.Bioorg & Med.Chem.2004;14:1235-1237.
(8) Levai A. Synthesis of 2-Pyrazolines by the Reactions of α,β –Unsaturated Aldehydes Ketones and Esters with Diazoalkanes, Nitrile Imines and Hydrazines J Heterocyclic Chem., 2002; 39: 1-10.
(9) Levai A Synthesis of chlorinated 3 5-diaryl-2-pyrazolines by the reaction of chlorochalcones with hydrazines. Arkivoc2005 ; (ix): 344 – 352.
(10) Li Jie Jack. Laughing Gas Viagra and Lipitor: The Human Stories behind the Drugs We Use. Oxford University Press. P. 8. ISBN 0-19-530099-8. 2006.
(11) Pabla N Dong, Z Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. Kidney Int:73 ;2008 1007–994.
(12) Takimoto CH Calvo E Principles of Oncologic Pharmacotherapy in Pazdur R Wagman LD Camphausen KA Hoskins WJ (Eds) Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 11 ed. 2008.
(13) Thun MJ. Epidemiology of cancer. In: Goldman L Ausiello D eds Cecil Medicine23 rd ed Philadelphia Pa Saunders Elsevier2007 : chap 185.
(14) Xian-Feng Huang Xiang Lu & et al. Synthesis biological evaluation and molecular docking studies of N-((1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)aniline derivatives as novel anticancer agents. Bioorganic & Med. Chem. 2012; 20(16):4895–4900.

Archive of SID

www.SID.ir