ORIGINAL ARTICLE

Synthesis of Ciprofloxacin-Isatin Conjugates as Potential Cytotoxic Agents

Saeed Emami[1],
Milad Raeesi[2]

[1] Professor, Department of Medicinal Chemistry, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Pharm.D Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 7, 2015 Accepted June 6, 2016)

Abstract

Background and purpose: In recent years, the incidence of cancers has increased in the world. Therefore, many researches have focused on new strategies for treatment of cancers. Previous studies showed that quinolone antibacterials can inhibit human topoisomerases at high concentrations and can be considered as potential cytotoxic agents. On the other hand, 5,7-dibromoisatin is a cytotoxic agent and inhibits tubulin polymerization. Accordingly, a series of ciprofloxacin-isatin conjugates were prepared as potential cytotoxic agents.

Materials and methods: Isatin was dibrominated by bromine in refluxing ethanol. The 5,7-dibromoisatin was reacted with ciprofloxacin in the presence of paraformaldehyde to produce *N*-Mannich base of ciprofloxacin. Furthermore, 5,7-dibromoisatin was reacted with 1-bromo-2-chloroethane to give *N*-(2-chloroethyl)-5,7-dibromoisatin. The latter compound was reacted with ciprofloxacin to afford related conjugate analog containing two carbons linker. All compounds were purified by extraction and crystallization. The structures of compounds were assigned by IR and NMR spectroscopy.

Results: Conveniently, several new conjugates of ciprofloxacin and isatin containing methylene or ethylene linker were prepared. The isolated yields for final compounds were 23 to 34%. In the preparation of final compounds with methylene linker (compounds **4a** and **4b**), ethanol was found to be the best solvent while *N*,*N*-dimethylformamide (DMF) was an appropriate solvent for preparation of compound **4c**, bearing an ethylene linker. The final products were re-crystallized from DMF or DMF-water.

Conclusion: The conjugate analogs of ciprofloxacin and isatin derivatives can be obtained using an appropriate and convenient method. The designed compounds have both pharmacophoric motifs of quinolones and isatin and potentially can be considered as new cytotoxic agents.

Keywords: Cancer, Quinolones, Isatin, Conjugate, Synthesis

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(138): 161-169 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۳۸ تیر سال ۱۳۹۵ (۱۶۹-۱۶۱)

سنتز مشتقات کنژوگه از سیپروفلوکساسین و ایزاتین به منظور دستیابی به ترکیبات جدید سیتوتوکسیک

سعید امامی[۱]
میلاد رئیسی[۲]

چکیده

سابقه و هدف: در سال‌های اخیر با توجه به افزایش بیماری سرطان، تحقیقات برای کشف و بهبود اثر داروهای ضد سرطان افزایش یافته است. بر اساس تحقیقات صورت گرفته برخی کینولون‌ها با مهار توپوایزومرازهای انسانی اثرات سیتوتوکسیک از خود نشان داده‌اند. از سویی دیگر در راستای کشف مولکول‌های جدید با خاصیت سیتوتوکسیک و با پتانسیل اثر ضد سرطان مشخص گردیده است که ۵ و۷-دی برموایزاتین اثرات سیتوتوکسیک بسیار قویی دارد و اثرات آن بیش‌تر از خود ایزاتین می‌باشد. در این مطالعه جهت دستیابی به ترکیبات جدید سیتوتوکسیک، آنالوگ‌های کنژوگه جدیدی از سیپروفلوکساسین و مشتقات ایزاتین سنتز شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ابتدا ایزاتین به وسیله برماسیون با برم به ۵ و۷-دی بروموایزاتین تبدیل گردید. ترکیب حاصل وارد واکنش با سیپروفلوکساسین شده و در حضور فرمالین به مشتق *N*-Mannich base مربوطه تبدیل گردید. از طرف دیگر ۵ و۷-دی بروموایزاتین با کلروبروموتان وارد واکنش شد و محصول *N*-کلرواتیل از آن تهیه گردید. سپس از واکنش محصول اخیر با سیپروفلوکساسین مشتق کنژوگه با پل دوکربنه تهیه شد. خالص‌سازی ترکیبات با روش‌های متداول استخراج و تبلور مجدد انجام شد و ساختار ترکیبات به نحو مقتضی با روش‌های طیف سنجی IR ، NMR تعیین و تایید گردید.

یافته‌ها: ترکیبات جدیدی که حاصل کونژوگه کردن سیپروفلوکساسین و مشتقات ایزاتین توسط پل یک یا دو کربنه بودند، تهیه شدند و بازده مرحله نهایی بین ۲۳ تا ۳۴ درصد بود. برای تهیه ترکیبات نهایی با پل یک کربنی (ترکیبات **4a** و **4b**) اتانول حلال مناسبی بود اما برای تهیه ترکیب دارای پل دوکربنی (**4c**)، *N*،*N*-دی متیل فرمامید (DMF) حلال بهتری بود. تبلور مجدد ترکیبات نهایی نیز در DMF به تنهایی و یا در DMF و آب صورت گرفت.

استنتاج: آنالوگ‌های کنژوگه از سیپروفلوکساسین و مشتقات ایزاتین با روشی قابل قبول و سهل الوصول قابل تهیه هستند. این ترکیبات دارای دو نوع فارماکوفور برای اثر روی توپوایزومراز و سیستم توبولین هستند و به صورت بالقوه می‌توانند به عنوان ترکیبات ضدسرطان مورد بررسی قرار گیرند.

واژه های کلیدی: سرطان، کینولون، ایزاتین، مشتقات کنژوگه، سنتز

مقدمه

توپوایزومرازهای نوع II، آنزیم‌هایی هستند که نقش حیاتی در کنترل توپولوژیکی و کانفورماسیونی DNA در طی فرآیندهای نسخه برداری و همانندسازی عهده‌دار هستند. در واقع توپوایزومراز II شکستن زنجیره دوتایی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۸۳- ۹۲ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مولف مسئول: سعید امامی- ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی، گروه شیمی دارویی و مرکز تحقیقات علوم دارویی E-mail: sd_emami@yahoo.com
۱. استاد، گروه شیمی دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۸/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۱۰/۲۳ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۳/۱۷

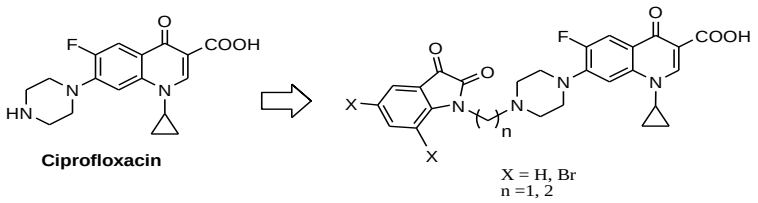
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

DNA را کاتالیز می‌نماید به نحوی که یکی از زنجیره‌های DNA بتواند از آن عبور کرده و بدین‌ترتیب پیچ و تاب خوردن‌های DNA کنترل گردد. این آنزیم‌ها هم در سلول‌های یوکاریوت و هم درسلول‌های پروکاریوت یافت می‌شوند و تارگت مناسبی برای مداخلات شیمی درمانی در درمان عفونت‌ها و هم‌چنین سرطان ها به شمار می‌روند(۴-۱). کینولون‌ها دسته‌ای از ترکیبات ضدباکتری هستند که آنزیم توپوایزومراز II باکتریایی را مهار می‌کنند و اساساً به منظور درمان عفونت‌ها در انسان توسعه پیدا کرده‌اند(۵). تحقیقات نشان داده‌اند که کینولون‌ها می‌توانند توپوایزومرازهای انسانی و هم‌چنین پلیمریزاسیون توبولین را مهار نمایند و به صورت بالقوه به عنوان ترکیبات ضد سرطان مطرح باشند. با توجه به شباهت‌های مکانیسمی و ساختاری توپوایزومراز نوع II پروکاریوتی (DNA ژیراز و توپوایزومراز IV) و توپوایزومراز نوع II یوکاریوتی، تلاش‌های زیادی برای شیفت دادن اثرات ضدباکتریایی کینولون‌ها به اثرات ضدتوموری صورت گرفته است(۹-۶). ازسویی دیگر در پی مطالعات گذشته جهت یافتن مولکول‌های جدید با خاصیت سیتوتوکسیک و با پتانسیل اثر ضدسرطان، اخیراً مشخص گردیده است که ۵و۷-دی برموایزاتین اثرات سیتوتوکسیک بسیار قوی روی رده سلولی U937 دارد و اثرات آن بیش‌تر از خود ایزاتین می‌باشد(۱۰). بررسی رابطه ساختمان- فعالیت کینولون‌ها نشان داده است که فارماکوفور اصلی این داروها ۴- پیریدون-۳-کربوکسیلیک اسید می‌باشد که با یک حلقه ثانوی به صورت ادغام شده در آمده است. مهار آنزیم‌های توپوایزومراز و نفوذ سلولی کینولون‌ها به شدت تحت تاثیر استخلاف در C-7 می‌باشد. علاوه بر این، ناحیه C-7 تنها موقعیت مولکول کینولون‌هاست که امکان استخلاف حجیم در آن وجود دارد(۱۳-۱۱). در مطالعه حاضر براساس موارد پیشگفت و به منظور دستیابی به ترکیبات جدید سیتوتوکسیک، داروی سیپروفلوکساسین که دارای پیپرازین در موقعیت C-7 حلقه کینولون می‌باشد با مشتقات ایزاتین به صورت آنالوگ‌های کنژوگه در آمده است (تصویر شماره ۱). لذا در این مطالعه به نحوه سنتز و شناسایی این ترکیبات خواهیم پرداخت.

مواد و روش ها

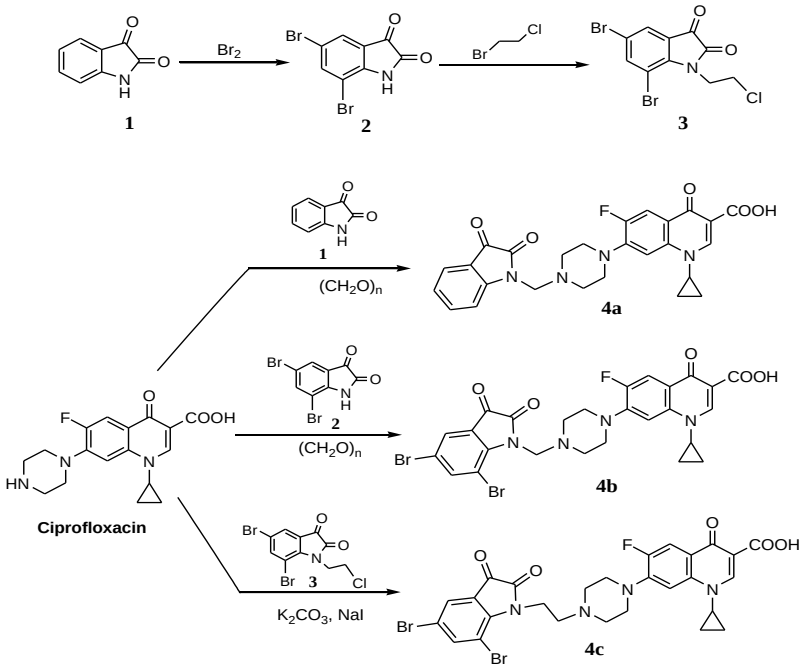
نمای کلی سنتز ترکیبات موردنظر در تصویر شماره ۲ آورده شده است. تمامی واکنش‌ها و ترکیبات به دست آمده به وسیله کروماتوگرافی روی لایه نازک (TLC) کنترل شدند. روش TLC با استفاده از ورقه‌های نازک آلومینیومی دارای لایه نازک سیلیکاژل صورت پذیرفت و پس از قرار گرفتن در حلال مناسب و پیشرفت حلال و جدا شدن لکه‌ها روی سیلیکاژل، لکه‌ها به وسیله لامپ ماوراء بنفش (UV) قابل رؤیت گردید. تغلیظ محلول‌ها پس از انجام واکنش و استخراج به وسیله دستگاه تقطیر در خلأ صورت گرفت. به‌منظور خشک‌کردن محلول‌های آلی از سولفات سدیم بدون آب استفاده گردید.

نقطه ذوب مواد به وسیله دستگاه Bibby Stuart Scientific SMP3 اندازه گیری شد. طیف مادون قرمز (IR) با استفاده از دستگاه Perkin Elmer و طیف رزونانس مغناطیسی هیدروژن (^{1}H-NMR) با بهره‌گیری از دستگاه اسپکترومتر Bruker 400 MHz تهیه گردید و جابه جایی شیمیایی (δ) بر حسب ppm و و در مقایسه با شاهد داخلی تترامتیل سیلان (TMS) بود.



تصویر شماره ۱: آنالوگ‌های کنژوگه طراحی شده از سیپروفلوکساسین و ایزاتین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]



تصویر شماره ۲: سنتز آنالوگ های کنژوگه از سیپروفلوکساسین و مشتقات ایزاتین

تهیه ۵ و ۷-دی برمو-ایندولین-۲و۳-دی اون (2)

ایزاتین (۱ گرم، ۶/۸ میلی‌مول) با ۲۰ میلی‌لیتر اتانول مخلوط شد و کمی حرارت داده شد تا به صورت محلول در آید. به محلول به دست آمده، برم (۱/۰۴ میلی‌لیتر، ۲۰/۴ میلی‌مول) به صورت قطره قطره اضافه شد و سپس رفلاکس گردید. روند پیشرفت واکنش با استفاده از TLC پی‌گیری شد. پس از ۴ ساعت واکنش پایان یافت. مخلوط حاصل به مدت ۲۴ ساعت در یخچال قرار گرفت. بلورهای نارنجی رنگ حاصل، صاف شده و با اتانول سرد (۳ بار، هر بار ۳ میلی لیتر) شسته شد و در دمای اتاق خشک شد. وزن محصول به دست آمده ۱/۱ گرم بود.

تهیه ۵ و۷-دی برمو-۱-(۲-کلرواتیل) ایندولین-۲و۳-دی اون (3)

مخلوطی از دی بروموایزاتین (۱۵۲ میلی‌گرم، ۰/۵ میلی‌مول)، ۱-کلرو-۲- بروموا‌تان (۲۱۴/۵ میلی‌گرم، ۱/۵ میلی مول) و کربنات پتاسیم (۲۰۷ میلی گرم، ۱/۵ میلی‌مول) در ۴ میلی‌لیتر *N،N*-دی متیل فرمامید (DMF) در در دمای اتاق بهم‌زده شد. روند پیشرفت واکنش با استفاده از TLC پی‌گیری شد که پس از گذشت یک روز واکنش پایان یافته بود. به مخلوط واکنش ۱۵ میلی لیتر آب اضافه شد و با اتیل استات (۳ بار، هر بار ۲۵ میلی‌لیتر) استخراج گردید. پس از خشک کردن فاز آلی با سولفات سدیم بدون آب، حلال در فشار کم تبخیر شد. رسوب حاصل توسط هگزان (۳ بار، هر بار ۳ میلی‌لیتر) شسته شد و در دمای اتاق خشک شد. وزن محصول به‌دست آمده ۱۸۰ میلی‌گرم بود.

تهیه ۱-سیکلوپروپیل-۷-[۴-(۲و۳-دی‌اکسو-۲و۳-دی‌هیدرو-ایندول-۱-ایل‌متیل)-پیپرازین-۱-ایل]-۶-فلورو-۴-اکسو-۱و۴-دی هیدرو-کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید (4a)

به مخلوطی از ۴ میلی لیتر اتانول و سیپرو فلوکساسین (۱۰۹/۵ میلی‌گرم، ۰/۳۳ میلی‌مول)، پارافرمالدهید (۱۵ میلی‌گرم، ۰/۵ میلی‌مول) اضافه شد. مخلوط حاصل به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق بهم‌زده شد. سپس به مخلوط واکنش، ایزاتین (۴۹ میلی گرم، ۰/۳۳ میلی‌مول) اضافه گردید و رفلاکس شد. روند پیشرفت واکنش با

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

استفاده از TLC پی‌گیری شد. پس از ۲۴ ساعت رفلاکس، مخلوط واکنش تغلیظ گردید و باقیمانده در DMF متبلور شد. پس ازصاف‌کردن، بلورها با DMF سرد (۳ بار، هر بار ۳ میلی‌لیتر) شسته شد و در دمای اتاق خشک گردید. وزن محصول خشک به دست آمده ۵۵ میلی‌گرم بود.

*تهیه ۱- سیکلوپروپیل-۷-[۴-(۵ و۷-دی برومو-۲و۳-دی اکسو-۲و۳-دی هیدرو-ایندول-۱-ایل متیل)-پیپرازین-۱-ایل]-۶-فلورو-۴-اکسو-۱و۴-دی هیدرو-کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید (**4b**)*

به مخلوطی از سیپرو فلوکساسین (۱۰۹/۵ میلی‌گرم، ۰/۳۳ میلی‌مول) و اتانول (۴ میلی‌لیتر)، پارافرمالدهید (۱۵ میلی‌گرم، ۰/۵ میلی‌مول) و دی برومو‌ایزاتین (۱۰۱ میلی‌گرم، ۰/۳۳ میلی مول) اضافه شد و رفلاکس گردید. روند پیشرفت واکنش با استفاده از TLC پی‌گیری شد. پس از۲۴ ساعت محلول واکنش تغلیظ گردید و۴ میلی‌لیتر DMF به آن اضافه و بهم زده شد. سپس کمی آب به مخلوط واکنش اضافه شد و پس از ۲۴ ساعت ماندن در یخچال، رسوب حاصل صاف و با آب سرد (۳ بار، هر بار ۳ میلی‌لیتر) شسته شد و در دمای اتاق خشک گردید. وزن رسوب حاصل ۵۵ میلی‌گرم بود.

*تهیه ۱-سیکلوپروپیل-۷-{۴-[۲-(۵ و۷-دی برومو-۲و۳-دی اکسو-۲و۳-دی هیدرو-ایندول-۱-ایل)-اتیل]-پیپرازین-۱-ایل}-۶-فلورو-۴-اکسو-۱و۴-دی هیدرو-کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید (**4c**)*

سیپرو فلوکساسین (۱۰۹/۵ میلی‌گرم، ۰/۳۳ میلی‌مول)، ۵ و۷-دی برومو-۱-(۲-کلرواتیل)ایندولین-۲و۳-دی اون (۱۲۱ میلی‌گرم، ۰/۳۳ میلی‌مول)، کربنات پتاسیم (۱۳۷ میلی‌گرم، ۰/۹۹ میلی‌مول) و یدید سدیم (۴۹/۵ میلی‌گرم، ۰/۳۳ میلی‌مول) به یک بالن منتقل شد و پس از افزودن DMF (۴ میلی‌لیتر)، مخلوط حاصل در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد بهم زده شد. روند پیشرفت واکنش با استفاده از TLC پی‌گیری شد. پس از ۴۸ ساعت واکنش پایان یافت. به مخلوط واکنش ۱۵ میلی‌لیتر آب اضافه گردید و در یخچال قرار گرفت. رسوب حاصل بعد از صاف کردن، مجدداً در DMF و آب متبلور شد و در دمای اتاق خشک گردید. وزن محصول خشک به دست آمده ۵۰ میلی‌گرم بود.

یافته ها

در این مطالعه دو ترکیب حدواسط مشتق ایزاتین (ترکیبات **2** و **3**) و ترکیبات نهایی مشتق سیپروفلوکساسین (ترکیبات **4a**، **4b** و **4c**) سنتز گردیده‌اند. همان‌گونه که در تصویر شماره ۲ مشاهده می‌گردد، ابتدا ایزاتین(**1**) به وسیله برماسیون با برم به ۵ و۷-دی بروموایزاتین(**2**) تبدیل گردید. با توجه به این که گروه کربونیل ناحیه ۳ ایزاتین هدایت کننده *متا* و نیتروژن ناحیه ۱ هدایت‌کننده *ارتو* و *پارا* می‌باشد لذا عمل برم دار شدن صرفاً در نواحی ۵ و ۷ ایزاتین صورت گرفت. در ادامه ۵ و۷-دی بروموایزاتین با کلروبروموتان در حضور کربنات پتاسیم و در حلال DMF وارد واکنش شد و مشتق کلرواتیل از دی برموایزاتین(**3**) به دست آمد. از واکنش مانیخ (Mannich reaction) سیپروفلوکساسین با خود ایزاتین(**1**) در حضور فرمالدئید و دمای رفلاکس در حلال اتانول، مشتق مربوطه **4a** به دست آمد. به طور مشابه ۵ و۷-دی بروموایزاتین(**2**) نیز با سیپروفلوکساسین واکنش کرده و به مشتق *N*-Mannich base مربوطه **4b** تبدیل شد. هم‌چنین از واکنش سیپروفلوکساسین با مشتق کلرواتیل **3** در حضور نمک بازی کربنات تاسیم و کاتالیزور سدیم یدید، ترکیب **4c** با پل اتیلنی حاصل شد. خالص‌سازی ترکیبات با روش‌های متداول استخراج و تبلور مجدد انجام شد و ساختار آن‌ها با روش‌های طیف سنجی مورد تایید قرار گرفت. اسامی شیمیایی، بازده واکنش، نقطه ذوب و اطلاعات طیفی شامل IR و NMR ترکیبات سنتز شده در جدول شماره ۱ آورده شده است.

شناسایی ساختار ترکیبات سنتز شده عمدتاً توسط اطلاعات به دست آمده از طیف سنجی ^{1}H NMR صورت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

گرفته‌است (جدول شماره ۱). در این‌جا به عنوان نمونه به یافته‌های حاصل از طیف ^{1}H NMR ترکیب **4b** اشاره می‌شود. چهار پروتون سیکلوپروپیل در محدوده ۱/۲۲–۱/۱۵ و ۱/۳۸–۱/۲۹ به صورت چند شاخه ظاهر شدند. هم‌چنین ۴ عدد از پروتون‌های پیپرازین در ۲/۸۰–۲/۶۷ به‌صورت چند شاخه ظاهر شدند. پروتون‌های پل متیلنی به دلیل نداشتن هیدروژن همسایه به‌صورت تک شاخه در ۲/۸۹ ظاهر شدند. چهار پروتون دیگر حلقه پیپرازین زیر پیک آب مخفی شده بود. پروتون محل اتصال سیکلوپروپیل در ۳/۹۰–۲/۸۰ به‌صورت چند شاخه ظاهر شد. در بین پروتون‌های آروماتیک کم‌ترین جابه‌جایی شیمیایی مربوط به پروتون موقعیت ۸ کینولون بوده که به دلیل متا–کاپلینگ با فلوئور به صورت دو شاخه در ۷/۵۹ ظاهر شد. پروتون موقعیت ۴ ایزاتین در ناحیه ۷/۶۸ ظاهر شده است و به دلیل اثر کوپلاژ با پروتون متا به صورت دو شاخه با ثابت کوپلاژ ۲Hz در آمده است. پروتون موقعیت ۵ کینولون به دلیل همسایگی با فلوئور به صورت دو شاخه در ۷/۹۱ با ثابت کوپلاژ ۱۳/۲Hz ظاهر شد. پروتون موقعیت ۶ ایزاتین به دلیل قرار گیری بین دو اتم برم در ناحیه ۸/۰۵ ظاهر شده است و به سبب کوپلاژ با پروتون متا به صورت دو شاخه با ثابت کوپلاژ ۲Hz در آمده است. پروتون موقعیت ۲ کینولون به‌صورت تک شاخه در ۸/۶۷ ظاهر شد. تفاوت ساختاری ترکیب **4c** با ترکیب **4b** در پل اتصال‌دهنده حلقه‌های پیپرازین و ایزاتین می‌باشد لذا مهم‌ترین تفاوت مشاهده شده در طیف ^{1}H NMR ترکیب **4c** با ترکیب **4b** نیز در این بخش بود به‌طوری‌که چهار پروتون پل اتیلنی ترکیب **4c** در موقعیت‌های ۳/۶۶ و ۳/۷۵ به صورت دو سه شاخه مجزا و با ثابت کوپلاژ 6Hz ظاهر شده‌اند.

بحث

امروزه داروهای متعدد با مکانیسم‌های متنوع برای درمان سرطان در دسترس هستند اما ایندکس درمانی نامناسب، عدم پاسخ برخی سرطان‌ها و ایجاد مقاومت باعث شده تا پژوهش‌ها جهت کشف داروهای جدید هم‌چنان ادامه یابد(۱۴). از جمله داروهایی که درگذشته از لحاظ سمیت سلولی و توانایی مهار رشد سلول‌های سرطانی ارزیابی شده‌اند، کینولون‌ها هستند. اکثر کینولون‌هایی که اثرات ضدتوموری از خود نشان داده‌اند دارای گروه آریل در موقعیت C-7 بوده‌اند. وارد کردن حلقه آریل در C-7 کینولون ها ویژگی اثر را از توپوایزومراز باکتریایی به سمت انسانی سوق می‌دهد. به عنوان نمونه یک سری از ۷–پیریدیل یا ۷– (۴–هیدروکسی فنیل) کینولون‌ها مثل WIN572946 و CP-115953 و هم‌چنین ترکیبات چهار حلقه‌ای از کینولون‌ها مثل A-621767 و A-852268 (تصویر شماره ۳) به عنوان ترکیبات موثر روی آنزیم‌های نوع II یوکاریوتی و سیتوتوکسیک روی سلول‌های سرطانی انسانی معرفی

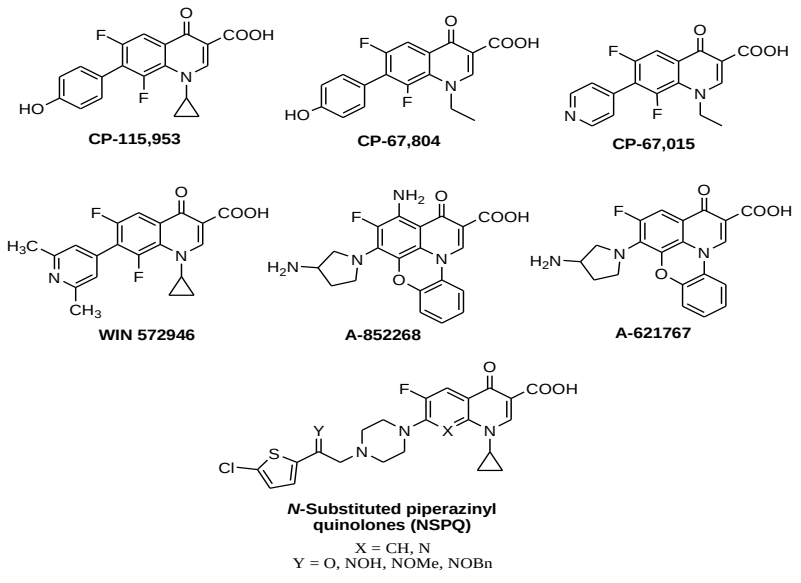
جدول شماره ۱: اسامی شیمیایی، خصوصیات فیزیکوشیمیایی و طیفی ترکیبات سنتز شده

کد ترکیبات	نام شیمیایی ترکیبات	اطلاعات فیزیکوشیمیایی و طیف سنجی
2	5,7-Dibromoindoline-2,3-dione	Yield: 53%; mp: 252-254 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3244, 1771, 1742, 1459, 1449, 1303, 1163, 874, 688.
3	5,7-Dibromo-1-(2-chloroethyl)indoline-2,3-dione	Yield: 32%; mp: 127-129 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3071, 1732, 1754, 1604, 1450, 1294, 1137, 890, 763; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.79 (t, 2H, *J* =7.2 Hz, CH_2-N), 4.34 (t, 2H, *J* =7.2 Hz, CH_2-Cl), 7.80 (s, 1H, H-4), 8.13 (s, 1H, H-6).
4a	1-Cyclopropyl-7-[4-(2,3-dioxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid	Yield: 34%; mp: 175-177 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3462, 1742, 1628, 1613, 1493, 1311, 1259, 1159, 1011, 749; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.12-1.38 (m, 4H, cyclopropyl), 2.80-2.90 (br s, 4H, piperazine), 3.75-3.85 (m, 1H, cyclopropyl), 4.53 (s, 2H, CH_2N), 7.16 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-5, isatin), 7.35 (d, 1H, *J* = 7.6, H-8), 7.50-7.61 (m, 2H, H-4, H-7, isatin), 7.68 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-6, isatin), 7.88 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, H-5), 8.65 (s, 1H, H-2).
4b	1-Cyclopropyl-7-[4-(5,7-dibromo-2,3-dioxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid	Yield: 25 %; mp: 248-250 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3445, 1771, 1743, 1615, 1450, 1303, 1163, 874, 689; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.15-1.22 (m, 2H, cyclopropyl), 1.29-1.38 (m, 2H, cyclopropyl), 2.67-2.80 (m, 4H, piperazine), 2.89 (s, 2H, CH_2), 3.30-3.40 (m, 4H, piperazine), 3.80-3.90 (m, 1H, cyclopropyl), 7.59 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-8), 7.68 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-4'), 7.91 (d, 1H, *J* =13.2 Hz, H-5), 8.05 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-6'), 8.67 (s, 1H, H-2).
4c	1-Cyclopropyl-7-{4-[2-(5,7-dibromo-2,3-dioxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid	Yield: 23 %; mp: 170-172°C; IR (KBr, cm^{-1}): 3471, 1742, 1604, 1448, 1127, 706, 615; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.17-1.23 (m, 2H cyclopropyl), 1.28-1.37 (m, 2H cyclopropyl), 3.48-3.57 (m, 4H, piperazine), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, CH_2), 3.75 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, CH_2), 3.79-3.88 (m, 1H, cyclopropyl), 7.60 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-8), 7.70 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-4'), 7.85 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-6'), 7.96 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, H-5), 8.69 (s, 1H, H-2).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

شده‌اند(۹-۶). اخیراً تعدادی از کینولون‌ها (NSPQ، تصویر شماره ۳) که دارای استخلاف‌های ۲-(۵-کلروتیوفن-۲-ایل)-۲-اکسواتیل یا ۲-(۵-کلروتیوفن-۲-ایل)-۲-اکسواتیل یا ۲-(۵-کلروتیوفن-۲-ایل)-۲-اکسی ایمینواتیل روی حلقه پیپرازین ناحیه ۷ سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین و انوکساسین بوده‌اند توسط گروه تحقیقاتی مطالعه حاضر سنتز گردیده‌اند و اثرات سیتوتوکسیک آن‌ها روی رده‌های سلول‌های سرطانی به اثبات رسیده است(۱۵). ترکیبات یادشده در واقع آنالوگ *N*-(۲-آریل-۲-اکسی ایمینواتیل) پیپرازینیل کینولون‌ها بودند که خود این ترکیبات هم اثر مهاری قابل ملاحظه‌ای بر رشد رده‌های سلولی سرطانی کلیه (ACHN)، پستان (MCF-7) و سلول‌های رنگدانهٔ پوست (SKMEL-3) در مقایسه با داروی اتوپوزاید از خود نشان داده‌اند(۱۳).

همان‌گونه که اشاره گردید شباهت‌های مکانیسمی و ساختاری توپوایزومراز نوع II پروکاریوتی و یوکاریوتی باعث شده تا تلاش‌های زیادی برای سوق دادن اثرات ضدباکتریایی کینولون‌ها به سمت اثرات ضدتوموری صورت گیرد. بیش‌تر کینولون‌های فوق‌الذکر با پتانسیل ضدسرطانی فقط از طریق اثر روی آنزیم‌های نوع II یوکاریوتی باعث مهار رشد سلول‌های سرطانی می‌شوند. اما به نظر می‌رسد می‌توان ضمن سوئیچ کردن اثرات کینولون‌ها از ضدباکتری به ضدسرطان، مکانیسم دیگری را نیز به این ترکیبات ضمیمه نمود تا بتوانند به صورت دوگانه عمل نمایند. یکی از استراتژی‌های مهم در دستیابی به داروهای جدید، طراحی آنالوگ‌های کونژوگه می‌باشد تا مولکول بتواند از طریق دو فارماکوفور متفاوت و متمایز خود، با دو مکانیسم مختلف عمل کند. در این صورت احتمال گسترش مقاومت نیز کاهش خواهد یافت(۱۶). لذا در این مطالعه، ۵ و۷-دی برموایزاتین که یک ترکیب سیتوتوکسیک بسیار قوی روی برخی رده سلولی است(۱۰) از طریق پل متیلنی و یا اتیلنی به بخش پیپرازینی مولکول سیپروفلوکساسین متصل گردید. استخلاف روی پیپرازین در مولکول سیپروفلوکساسین می‌تواند طیف اثر آن را تغییر دهد و بخش ایزاتینی هم ممکن است مکانیسم تازه‌ای از جمله مهارکنندگی توبولین را به آنالوگ‌های کونژوگه جدید (ترکیبات **4b** و **4c**) ببخشد. ضمن این‌که ترکیب **4b** که یک ترکیب *N*-Mannich base است، ممکن است در شرایط in vivo شکسته شود و دو مولکول اصلی را آزاد نماید اما مشتق اتیلنی یعنی **4c** در شرایط یاد شده پایدارتر به



تصویر شماره۳: برخی از کینولون های گزارش شده با اثر سیتوتوکسیک

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

نظر می‌رسد و ساختار خود را بهتر حفظ می‌نماید. در هر حال روشن شدن این موضوع مستلزم انجام آزمایشات in vitro و in vivo و تست‌های پایداری می‌باشد.

در این مطالعه ترکیبات کونژوگه جدیدی از سیپروفلوکساسین و مشتقات ایزاتین تهیه شدند که در آن دو بخش ساختاری با واسطه پل یک یا دو کربنه به هم اتصال یافته‌اند. در واقع این ترکیبات دارای دو نوع فارماکوفور برای اثر روی توپوایزومراز و سیستم توبولین هستند و به صورت بالقوه می‌توانند به عنوان ترکیبات ضدسرطان مورد بررسی قرار گیرند.

سپاسگزاری

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت حمایت مالی صمیمانه سپاس‌گزاری می‌شود. ضمناً این مقاله حاصل از طرح تحقیقاتی شماره ۸۳-۹۲ و پایان نامه آقای میلاد رئیسی دانشجوی دکترای داروسازی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران بوده است.

References

1. Chen T, Sun Y, Ji P, Kopetz S, Zhang W. Topoisomerase IIα in chromosome instability and personalized cancer therapy. Oncogene 2015; 34(31): 4019-4031.
2. Chen W, Qiu J, Shen YM. Topoisomerase IIα, rather than IIβ, is a promising target in development of anti-cancer drugs. Drug Discov Ther 2012; 6(5): 230-237.
3. Chikamori K, Grozav AG, Kozuki T, Grabowski D, Ganapathi R, Ganapathi MK. DNA topoisomerase II enzymes as molecular targets for cancer chemotherapy. Curr Cancer Drug Targets 2010; 10(7): 758-771.
4. Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. Chem Biol 2010; 17(5): 421-433.
5. Hooper DC. Clinical applications of quinolones. Biochim Biophys Acta 1998; 1400(1-3): 45-61.
6. Chu DT, Hallas R, Tanaka SK, Alder J, Balli D, Plattner JJ. Synthesis and antitumour activities of tetracyclic quinolone antineoplastic agents. Drugs Exp Clin Res 1994; 20(5): 177-183.
7. Permana PA, Snapka RM, Shen LL, Chu DTW, Clement JJ, Plattner JJ. Quinobenoxazines: a class of novel antitumor quinolones and potent mammalian DNA topoisomerase II catalytic inhibitors. Biochemistry 1994; 33(37): 11333-11339.
8. Robinson MJ, Martin BA, Gootz TD, Mcguirk PR, Osheroff N. Effects of novel fluoroquinolones on the catalytic activities of eukaryotic topoisomerase II: Influence of the C-8 fluorine group. Antimicrob Agents Chemother 1998; 36(4): 751-756.
9. Wentland MP, Lesher GY, Reuman M, Gruett MD, Singh B, Aldous SC, et al. Mammalian topoisomerase II inhibitory activity of 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid and related derivatives. J Med Chem 1993; 36(19): 2801-2809.
10. Matesic L, Locke JM, Vine KL, Ranson M, Bremner JB, Skropeta D. Synthesis and hydrolytic evaluation of acid-labile imine-linked cytotoxic isatin model systems. Bioorg Med Chem 2011; 19(5): 1771-1778.
11. Emami S, Shafiee A, Foroumadi A. Quinolones: Recent Structural and Clinical Developments. IJPR 2005; 4(3): 123-136.
12. Emami S, Shafiee A, Foroumadi A. Structural features of new quinolones and relationship

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

to antibacterial activity against Gram-positive bacteria. Mini Rev Med Chem 2006; 6(6): 375-386.

13. Rajabalian S, Foroumadi A, Shafiee A, Emami S. Functionalized *N* (2-oxyiminoethyl) piperazinyl quinolones as new cytotoxic agents. J Pharm Pharm Sci 2007; 10(2): 153-158.
14. Emami S, Dadashpour S. Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry. Eur J Med Chem 2015; 102: 611-630.
15. Foroumadi A, Emami S, Rajabalian S, Badinloo M, Mohammadhosseini N, Shafiee A. *N*-Substituted piperazinyl quinolones as potential cytotoxic agents: Structure–activity relationships study. Biomed Pharmacother 2009; 63(3): 216-220.
16. Kamal A, Kashi Reddy M, Viswanath A. The design and development of imidazothiazole-chalcone derivatives as potential anticancer drugs. Expert Opin Drug Discov 2013; 8(3): 289-304.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]