



جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة ميسان  
كلية العلوم / قسم الكيمياء

عنوان البحث :

تحضير ودراسة الفعالية البايولوجية لمركبات سبايروبيتالاكتام  
**Preparation and study of the (ازيتيدين -2-اون )  
biological activity of Spiro beta lactams  
compounds (azetidine-2-one)**

بحث مقدم من قبل الطالبتين:

تقى علي حسين & طيبة علي حسين

الى كلية العلوم / قسم الكيمياء

وهو جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في علوم الكيمياء

بإشراف

أ.م.د. تحسين صدام فندي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ وَأَنْ لَّيْسَ لِلْإِنْسَانِ إِلَّا مَا سَعَى ﴿٣٩﴾ وَأَنْ سَعَاهُ و

سَوْفَ يُرَى ﴿٤٠﴾ ثُمَّ يُجْزَاهُ الْجَزَاءَ الْأَوْفَى ﴿٤١﴾ ﴾

سورة النجم

الآيات: 39 - 4

## شكر وتقدير

الشكر أولاً إلى الله عز وجل

الحمد لله الذي وهبنا نعمة العقل لينير لنا الطريق و وفقنا بمشيئته وقدرته الى اتمام هذا العمل ,ويدعونا واجب الوفاء والعرفان أن نتقدم بخالص الشكر والتقدير الى كل من مد لنا يد العون والمساعدة وساهم معنا ولو بكلمة أو أشاره أو رأي ونخص بالذكر (الدكتور تحسين صدام فندي ) وذلك على حسن إشرافه على هذا البحث وتقديمه العون وكما نتقدم بالشكر والعرفان الى أعضاء هيئة التدريس بجامعة ميسان /كلية العلوم قسم كيمياء

الاهداء...

إلى الذي زين أسمي بأجمل الألقاب، من دعمني بلا حدود وأعطاني بلا مقابل إلى من علمني أن  
الدنيا كفاح وسلاحها العلم والمعرفة، إلى الداعم الأول في مسيرتي ملاذي بعد الله ... إلى فخري  
واعترازي (أبي)

إلى من جعل الله الجنة تحت أقدامها إلى القلب الحنون والشمعة التي كانت لي في الليالي المظلمات  
سر قوتي ونجاحي ومصباح دربي إلى وهج حياتي (أمي)

إلى الجندي المجهول واليد الحفية وامان ايامي الذي كان داعماً منذ الطفولة إلى من انتظر هذه ليفتخر  
بي إلى من اراه خالداً وسط قلبي إلى ضلعي الثابت إلى ملهمي نجاحي إلى من تشدد عضدي بهم  
فكان لي ينابيع ارتوي منها إلى خيرة ايامي وصفوتها (اخواني )

واخيراً الشكر موصل لنفسي على الصبر والتي كانت أهلاً للمصاعب ها انا اختم كل ما مررت به  
الحمد لله من قبل ومن بعد راجية من الله تعالى ان ينفعني بما علمني وان يعلمني ما أحمل ويجعله  
حجةً لي لا علي

## المحتويات

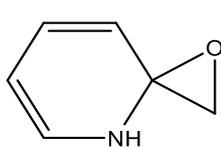
ب	الاية القرآنية.....
ت	شكر وتقدير.....
ث	الاهداء.....
ج	قائمة المحتويات.....
1	الخلاصة.....
3	المقدمة.....
3	1-1 المركبات الحلقية غير المتجانسة:
3	2- بيتا-لاكتام.....
4	الية العمل الدوائية.....
5	مركبات السبايرو :-.....
5	التطبيقات الدوائية:
6	مركبات تحتوي على بنية السبايرو:
7	1-2 طرائق التحضير:-.....
7	1-1-2 تحضير بيتا لاكتام.....
10	2-2-2- طرائق تحضير مركبات السبايرو.....
12	3-2-2 تحضير مركبات (سبايرو لاكتام) one-2-azetidin-spiro.....
15	1-3 دراسة الفعالية البيولوجية :-.....
17	2-1-3 مشتقات pyrrolidine-spiro.....
18	3-1-3 مشتقات indol(one-spiro).....
19	3-1-4 مشتقات [pyrano[2 ،C-3] quinolone]-itrilecarbon-3.....
21	-المصادر.....

## الخلاصة

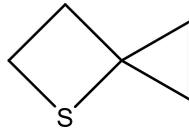
المركبات الحلقية غير المتجانسة: هي مركبات عضوية تحتوي على حلقة واحدة او اكثر في تركيبها حيث تتكون هذه الحلقات من ذرات كربون واحدة او اكثر من الذرات غير المتجانسة مثل الاوكسجين(O) النتروجين (N) الكبريت (S) وغيرها.

تلعب هذه المركبات دورا حيويا في الكيمياء العضوية والحيوية حيث تدخل في تركيب العديد من الادوية مثل المضادات الحيوية، مضادات الالتهاب والمواد الطبيعية مثل القلويدات، الفيتامينات، الاحماض النووية DNA و RNA

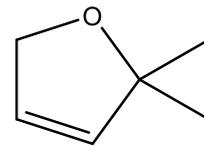
مركبات السبايرو: هي مركبات عضوية حلقية تحتوي على حلقتين او اكثر تتشارك في ذرة كربون واحدة (تسمى ذرة السبايرو) تستخدم مركبات السبايرو في تصنيع الادوية المضادة للالتهابات، السرطان، والفيروسات بعض مركبات السبايرو تستخدم في المواد الحساسة للضوء



1-oxa-4-azaspiro[2.5]octa-5,7-diene

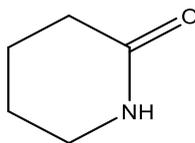


4-thiaspiro[2.3]hexane



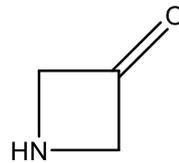
4-oxaspiro[2.4]hept-6-ene

مركبات بيتا-لاكتام: هي مركبات عضوية حلقية غير متجانسة تحتوي على حلقة بيتا-لاكتام وهي حلقة تتكون من ذرات الكربون وذرة نتروجين واحدة مع مجموعة كربونيل (C=O) مجاورة للنتروجين ومن اهم مجموعات مركبات بيتا-لاكتام Penicillin، Cephalosporin، وتستخدم في علاج التهابات البكتيرية مثل التهابات الجهاز التنفسي (الالتهاب الرئوي، الجيوب الانفية التهابات الجلد، المسالك البولية والسحايا

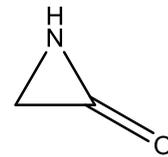


piperidin-2-one

(γ)

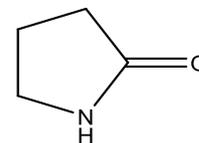


(β) azetidin-3-one



(α) aziridin-2-one

(δ)



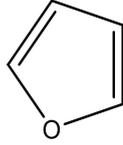
pyrrolidin-2-one

الفعالية البيولوجية لمركبات سبايروبيبتالاكتام (Azetidin-2-on) :تعد مركبات سبايروبيبتالاكتام (azetidin-2-on) من المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات الاهمية الكبيرة في الكيمياء الطبية والتصنيع الدوائي نظرا لاملاكها نشاطا بايولوجيا متنوعا بما في ذلك خصائص مضادة للبكتريا ومضادة للفطريات ومضادة للالتهابات وحتى مضادة للسرطان يهدف هذا البحث الى تحضير سلسلة من مشتقات سبايروبيبتالاكتام ودراسة فعاليتها البيولوجية محتملة.

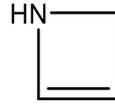
## المقدمة

### 1-1 المركبات الحلقية غير المتجانسة:

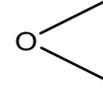
تعد المركبات الحلقية غير المتجانسة من اهم الفئات في الكيمياء العضوية نظرا لتواجدها الواسع في الطبيعة ودورها الحيوي في العديد من التطبيقات الصناعية والدوائية [1] وتحتوي هذه المركبات على حلقات تشمل ذرات غير متجانسة مثل النروجين (N) الاوكسجين (O) او كبريت (S) بجانب ذرات الكربون مما يمنحها خصائص كيميائية وفيزيائية فريدة [2] تلعب هذه المركبات دورا حيويا في الطبيعة حيث تدخل في تركيب العديد من الجزيئات الحيوية الاساسية مثل القواعد النووية في (DNA, RNA) والهرمونات والانزيمات والعديد من المنتجات الطبيعية. مثل



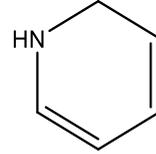
furan



1,2-dihydroazete



oxirane

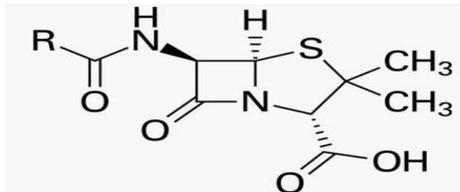


1,2-dihydropyridine

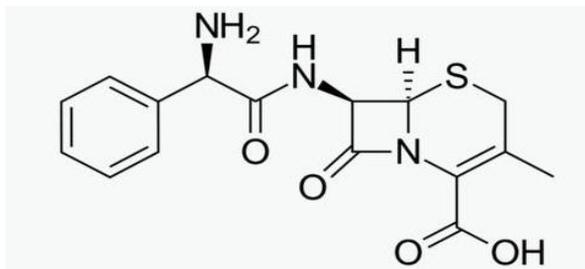
### 2- بيتا-لاكتام

تمثل مركبات بيتا-لاكتام احدى اهم مجموعات المضادات الحيوية التي احدثت ثورة في المجال الطب العلاجي منذ اكتشافها تعود تسمية هذه المركبات الى احتوائها على حلقة بيتا-لاكتام رباعية الاعضاء وهي بنية غير متجانسة تحتوي على ذرة نروجين وتتميز بزواوية اجهاد عالية تمنحها خصائص كيميائية فريدة [3] يعود تاريخ هذه المركبات الى عام 1928 مع اكتشاف الكسندر فلمنج للبنسلين الذي يمثل اول مضاد حيوي طبيعي من عائلة بيتا-لاكتام ومنذ ذلك الحين اصبحت هذه المجموعة الدوائية حجر الزاوية في علاج الالتهابات البكتيرية حيث تشمل :

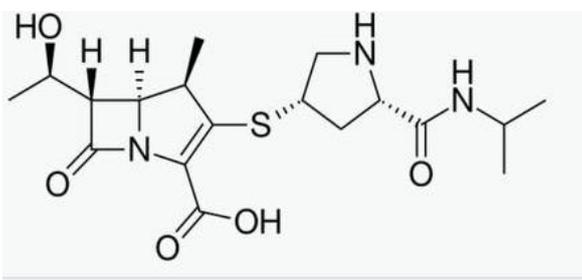
### 1- البنسلينات (مثل بنسلين ج Piperacillin،Methicillin،Amoxicillin،Ampicillin



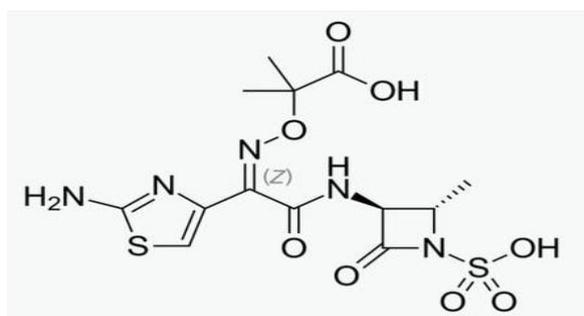
## 2-Cephalosporin :Cephalexin – Ceftriaxone



## 3- Carbapenems(;Imipenem-Meropenem)



## 4-Monobactams(;Aztreonam)



### الآلية العمل الدوائية

تعمل مركبات بيتا-لاكتام عبر تثبيط انزيمات TransPeptidas (PBP) المسؤولة عن تصنيع

طبقة Peptidoglycan في الجدار الخلوي البكتيري مما يؤدي الى :

اضطراب تكوين الجدار البكتيري ،تدفق الماء الى الخلية ،انحلال الخلية البكتيرية (تحلل

جرثومي) [4]

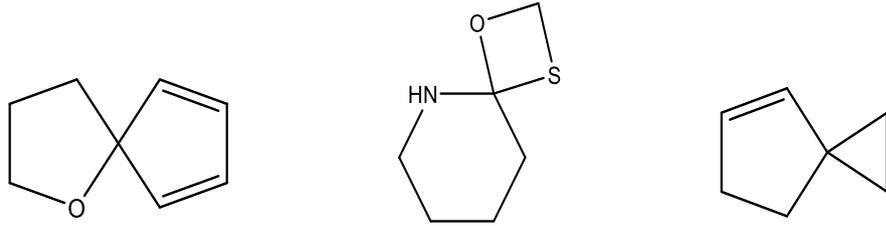
تواجه هذه المركبات تحديات كبيرة بسبب ظهور سلالات بكتيرية مقاومة تنتج انزيمات بيتالكتاماز القادر على تحليل الحلقة البيينية لهذه المضادات وقد دفع الباحثين ذلك الى تطوير: مثبطات بيتا لاكتاماز (Sulbactam, Clavulanate Acid) مركبات جديدة مقاومة للانزيمات اتراكيب دوائية مبتكرة

{ كما في أشكال المركبات اعلاه }

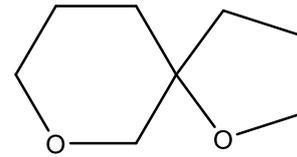
## مركبات السبايرو :-

تمثل مركبات السبايرو فئة فريدة من المركبات العضوية التي تحتوي على ذرة كربون واحدة مشتركة بين حلقتين مما يمنحها بنية جزيئية ثلاثية الابعاد مميزة تأتي تسمية هذه المركبات من الكلمة اللاتينية spiro والتي تعني الحلزون او الالتفاف في اشارة الى ترتيبها الجزيئي

الخاص [5]



1-oxaspiro[4.4]nona-6,8-diene 1-oxa-3-thia-5-azaspiro[3.5]nonane spiro[2.4]hept-4-ene



1,7-dioxaspiro[4.5]decane

## التطبيقات الدوائية:

تحظى مركبات السبايرو باهتمام كبير في الصناعة الدوائية حيث تدخل في تركيب:

الادوية المضادة للفيروسات والمركبات المضادة للالتهابات والعقاقير المضادة للسرطان والادوية النفسية والعصبية [6]

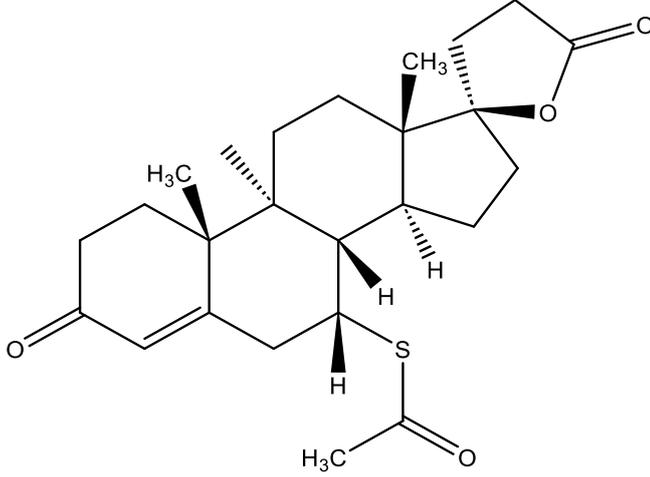
## -التحديات البحثية

رغم امكانياتها الواعدة تواجه ابحاث مركبات السبايرو عدة تحديات

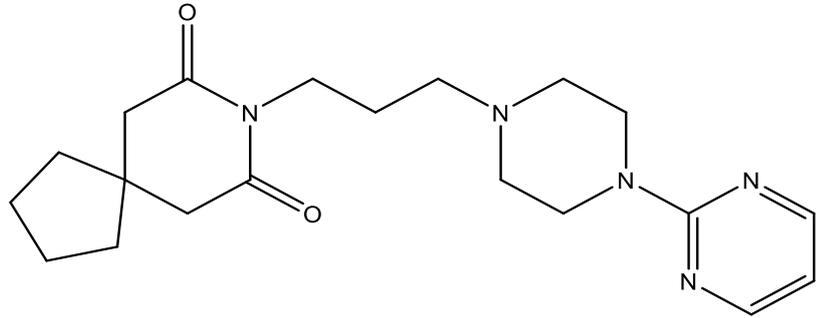
-صعوبة التصنيع بسبب تعقيدها البنائي -تحكيم دقيق في الخواص الفراغية-الحاجة الى طرق تحليلية متقدمة لتوصيفها [7]

مركبات تحتوي على بنية السبايرونو:

### 1-Spirolactam: (Eplerenone)

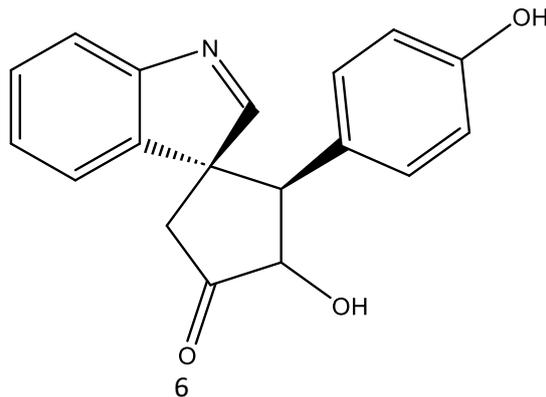


### 2- Buspirone ( مضاد للقلق )



### 3-spirooxindole

دواء ليس محدد لكن يستخدم كنواة دوائية في العديد من ادوية المضادة للسرطان

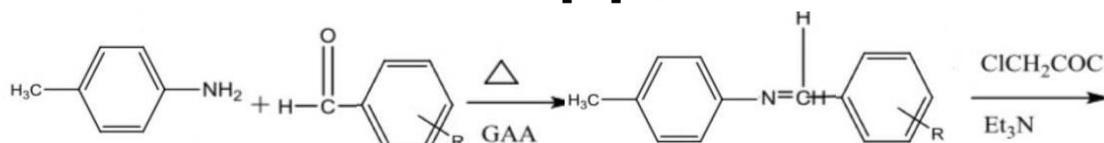


■ تتميز مركبات السبايرو بتنوعها الهيكلي الكبير وتطبيقاتها الواسعة في مجال الادوية والمواد الكيميائية مما يجعلها محط اهتمام كبير في الابحاث الدوائية الحديث [8]

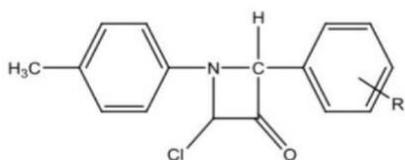
## 1-2 طرائق التحضير:-

### 1-1-2 تحضير بيتا لاكتام

1- قامت الباحثة (Huda) وجماعتها بتحضير بيتا لاكتام من قواعد شيف ودرسوا الفعالية الحيوية بوصفها مضاد للبكتيريا [10] :

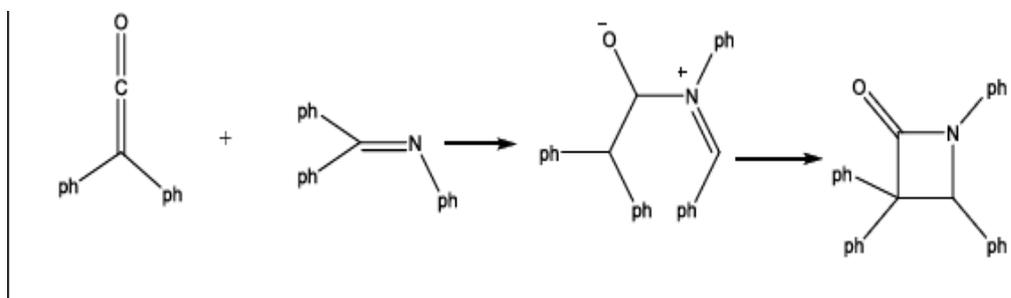


*p*-toluidine

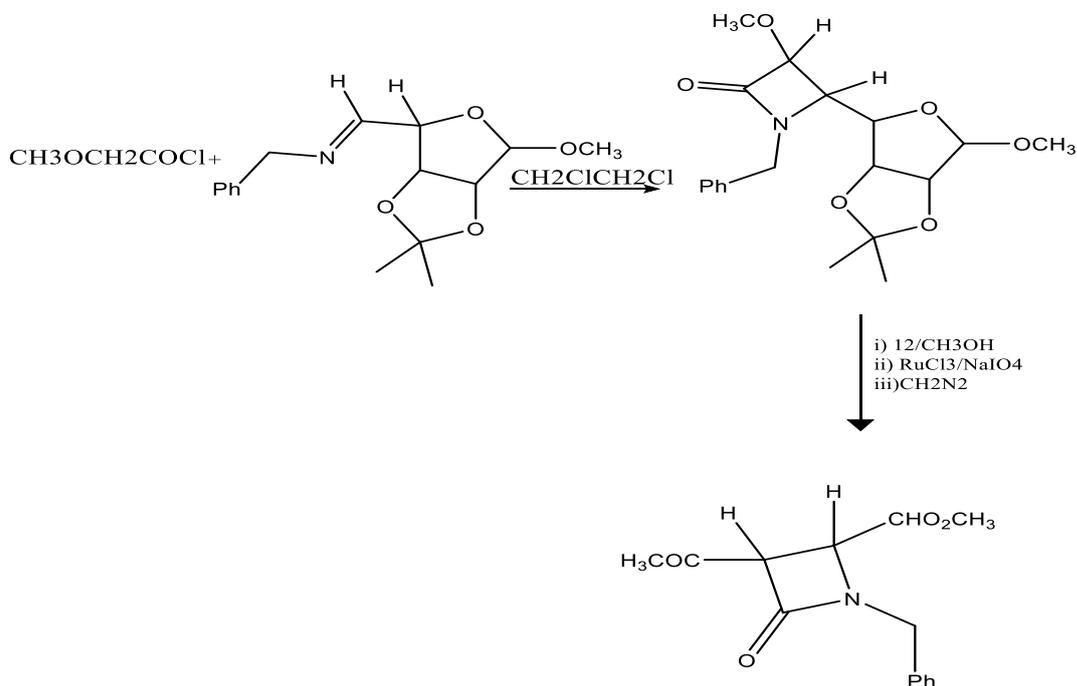


R=4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> , 4-OH

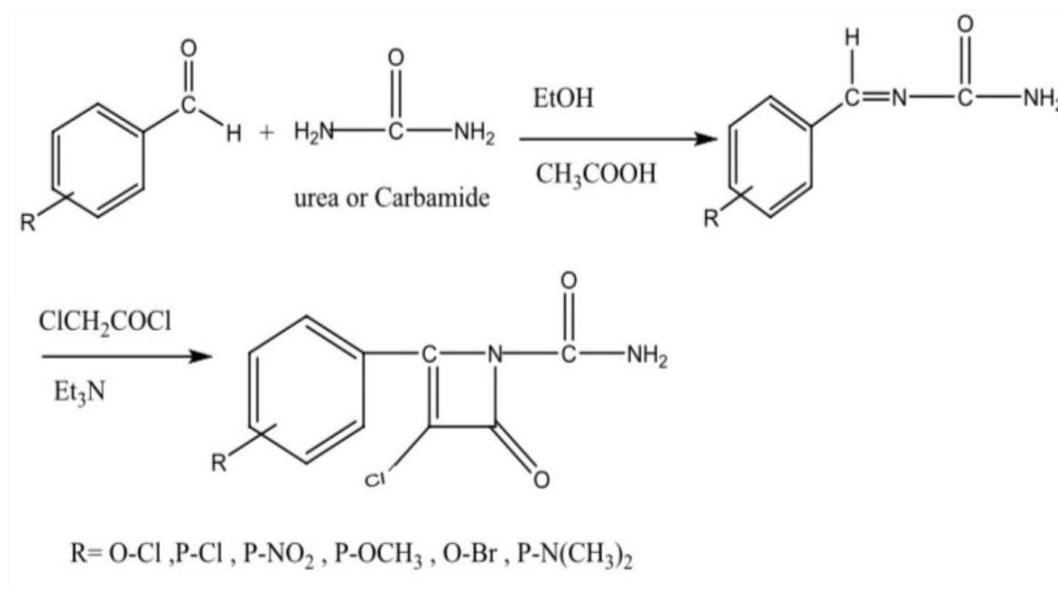
2- حضرت الباحثة (Caroline) مركبات البيتا لاكتام باستخدام طريقة الاضافة الحلقية [2+2] من ثنائي فينل كيتين مع ايمين لتنتج حلقة بيتا لاكتام ودرست الفعالية الحيوية [11] كما في التفاعل الاتي :



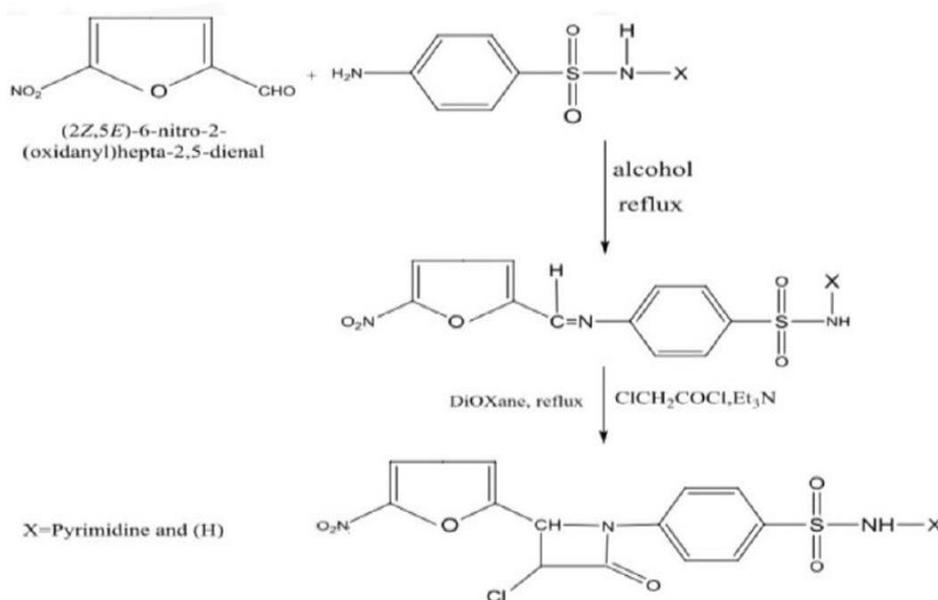
3- اما الباحثان (Indrni) و (Bimal) فقد حضروا بيتا لاكتام ودرسوا الفعالية الحيوية بوصفها مضادا للجراثيم [12] كما في التفاعل الاتي :



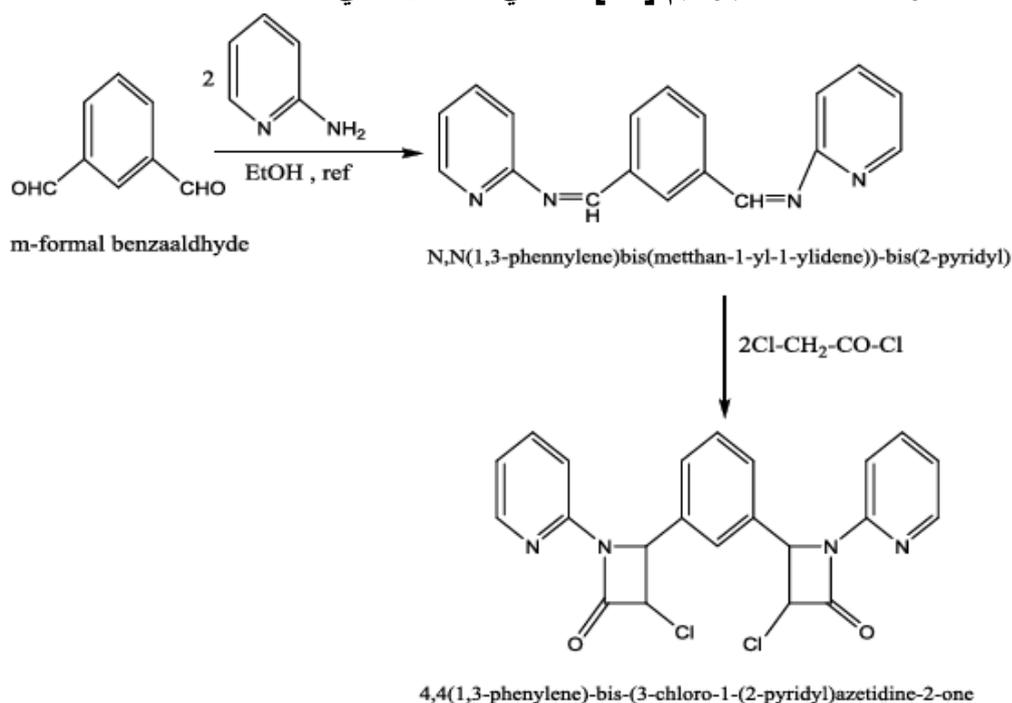
4- قامت الباحثة (Amera) وجماعتها بتحضير بيتا لاكتام من قواعد شف ودرست الفعالية الحيوية مضادا للبكتريا والفطريات 13 التفاعل الاتي :



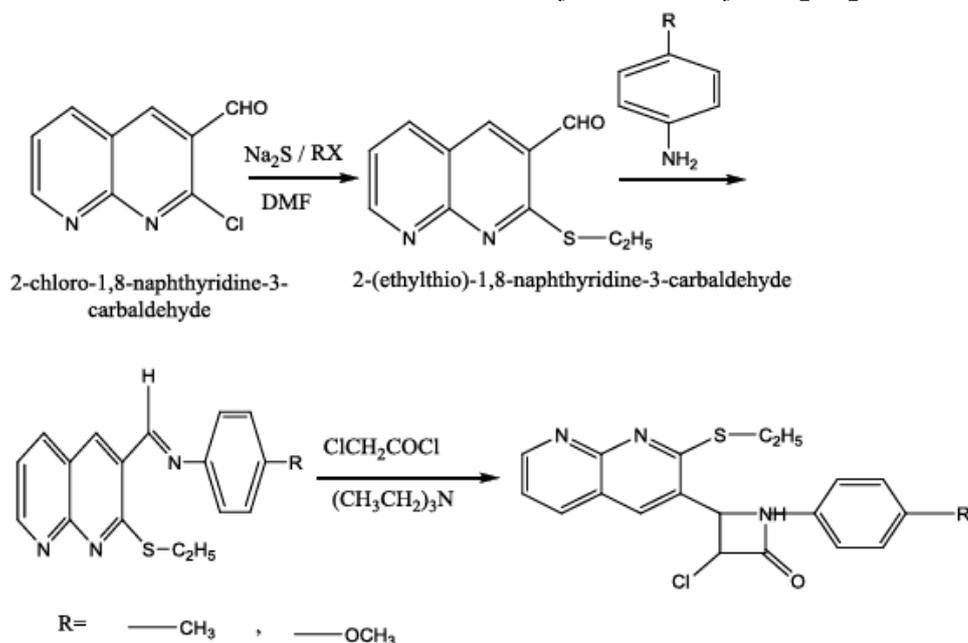
5- قام الباحث (Hussam) وجماعته بتحضير مشتقات جديدة لمركبات بيتا لاكتام من تفاعل قواعد شيف مع Chloroacetyl chloride وحضرت قواعد شيف من تفاعل Furfural (5-Nitro) مع ادوية Sulfonyl ودرس الفعالية البايولوجية [14] كما في التفاعل الاتي :



6- قام الباحثة (Rajaa) بتحضير بيتا لاكتام من قواعد شف ودرست الفعالية الحيوية بوصفه مضاد للجراثيم [15] كما في التفاعل الاتي :

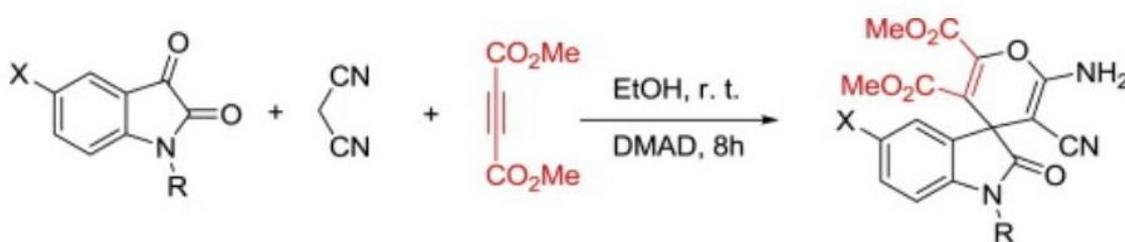


7- قام الباحث (Mohamed) بتحضير بيتا لاكتام ودرس النشاط الحيوي مضادا للجراثيم ومضادا للسرطان [16] كما في التفاعل الاتي:

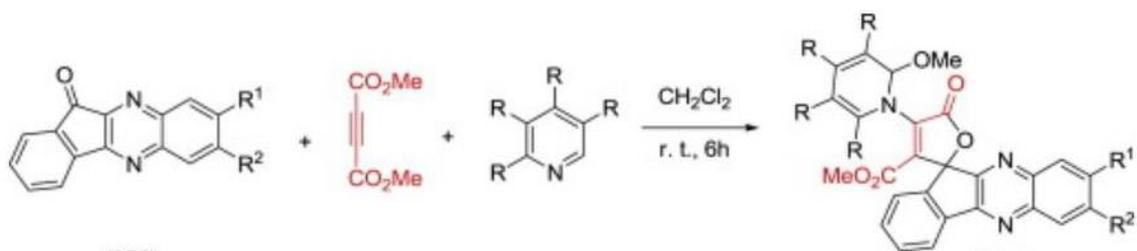


## 2-2-2-طرائق تحضير مركبات السبايرو

1-تحضير مركبات pyrano-fused spirooxindoles باستخدام 4-Dimethyl aniline ، 3كعامل محفز عضوي تفاعل (dimethyl but-2-ynedioate) and isatin ، malonitrile ، DMAD حسب التفاعل الاتي: [17]



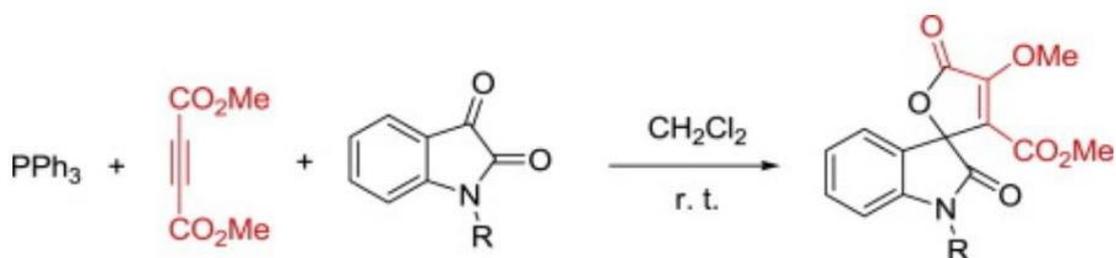
2-طريقة تحضير مشتقات spiroolacton عن طريق تفاعل تفاعل الكيتون العطري 2-b DMAD and N- ( 11H-indeno [ 1،quinoxalin-11-one) heterocycles (dimethyl but-2-ynedioate) لتكوين مركب وسطي نشيط ثم بعد ذلك تهاجم الحلقة غير متجانسة (البيريدين) المركب الوسطي مما يؤدي الى فتح الحلقة واعادة غلقها بشكل مختلف وبعد ذلك يتشكل مركب spiroolactone بعد اعادة ترتيب داخل الجزيء حسب التفاعل الاتي: [18]



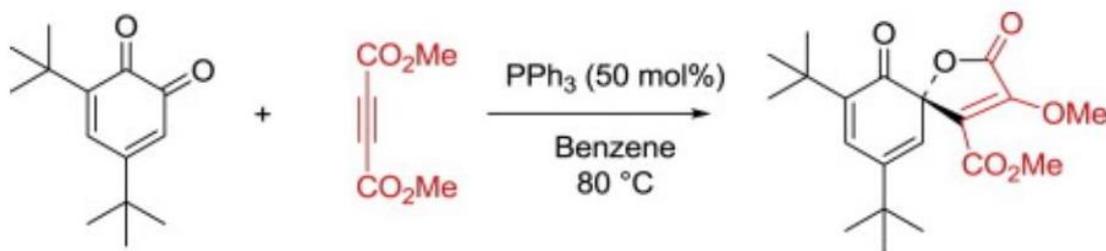
3-تحضير مشتقات spiro-benzo[b]acridine-6،20 furan عبر التفاعل ثلاثي المكونات عن طريق هجوم DMAD and isocyanides (dimethyl but-2-ynedioate) لتكوين مركب وسطي نشيط وبعد ذلك يتفاعل المركب الوسطي مع الدايكيتون العطري واعدادة ترتيب داخل الجزئ يؤدي لتشكل الحلقة furan المندمجة مع نظام السبايرو حسب التفاعل الاتي [19]:



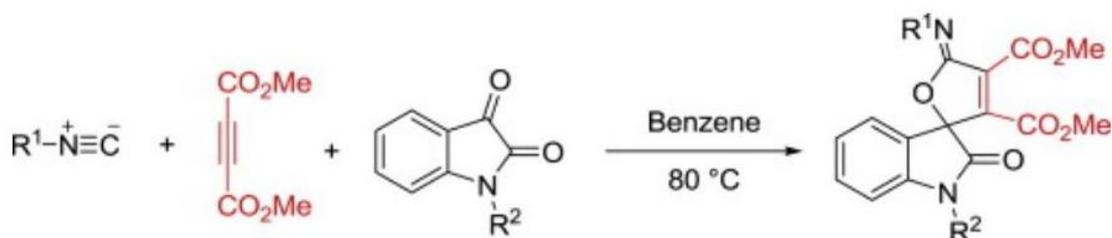
4-تحضير  $\gamma$ -spiro-lactones عالية الوظيفية عبر اضافة DMAD الى مشتقات isatin يتفاعل triphenylphosphine مع DMAD (dimethyl but-2-ynedioate) لتكوين الييد الفوسفوري النشط وبعد ذلك يهاجم الييد الفسفوري مجموعة الكربونيل في isatin يحدث اغلاق حلقي داخلي مع اضافة مجموعتي الاستر من DMAD يتشكل مركب  $\gamma$ -spiro-lactones مع الاحتفاظ بمجموعتي ميثوكسي كربونيل حسب التفاعل الاتي: [19]



5- تحضير  $\gamma$ -spiro-lactones عن طريق اضافة DMAD (dimethyl but-2-ynedioate) الى o-quinones باستخدام triphenylphosphine كعامل محفز بوجود البنزين كمذيب مما يؤدي الى تكوين مركبات  $\gamma$ -spiro-lactones عالية الوظيفية حسب التفاعل الاتي: [20]

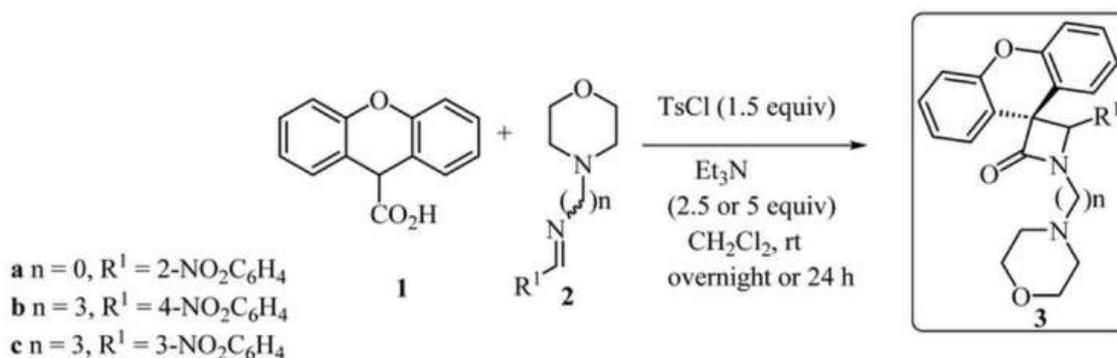


6-تحضير مركبات  $\gamma$ -spiro-iminolactones عبر تفاعل ثلاثي يتكون من تفاعل (DMAD) مع  $\text{N-alkyl isatins}$  بوجود البنزين كمذيب حسب التفاعل الآتي: [21]

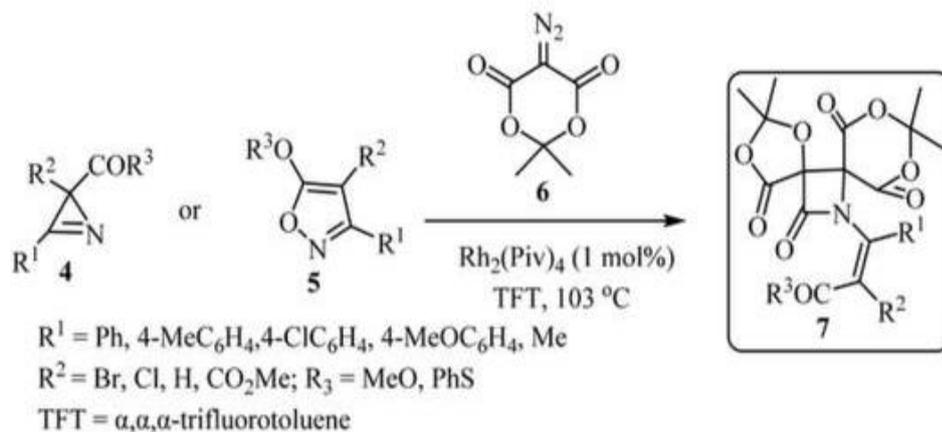


### 3-2-2 تحضير مركبات (سبايرو لاکتام) spiro-azetidin-2-one

1-قام مجموعة من الباحثين بتحضير spiro-B-lactams تحتوي على حلقة morpholine بنسب انتاجية جيدة وذلك عبر تفاعل تكاثف حلقي xanthene-9- acid مع aromatic imines بوجود tosyl chloride (TsCl) باستخدام triethylamine (Et<sub>3</sub>N) المذيب dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) حسب التفاعل الآتي: [22]

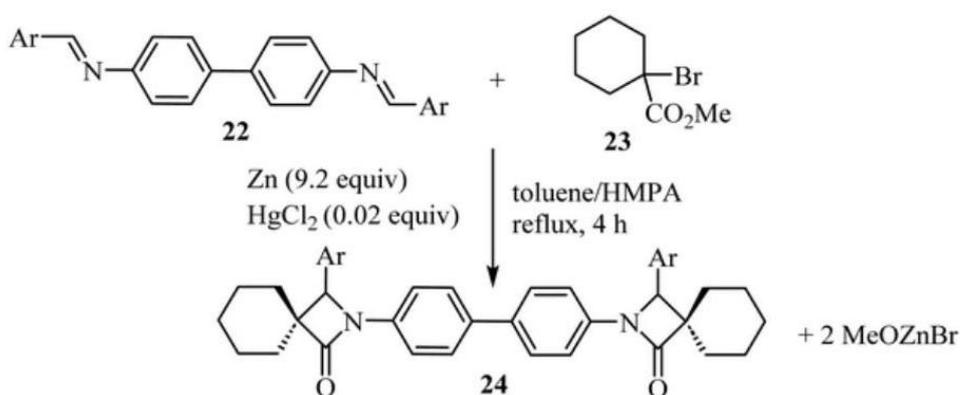


2- في عام 2019 قام مجموعة من الباحثين بنشر طريقة ممتابعة لتحضير di-azo-Meldrums acid and dispirocyclic N-vinylB-lactams باستخدام Rh<sub>2</sub>(Piv)<sub>4</sub> عامل محفز فعال [23]



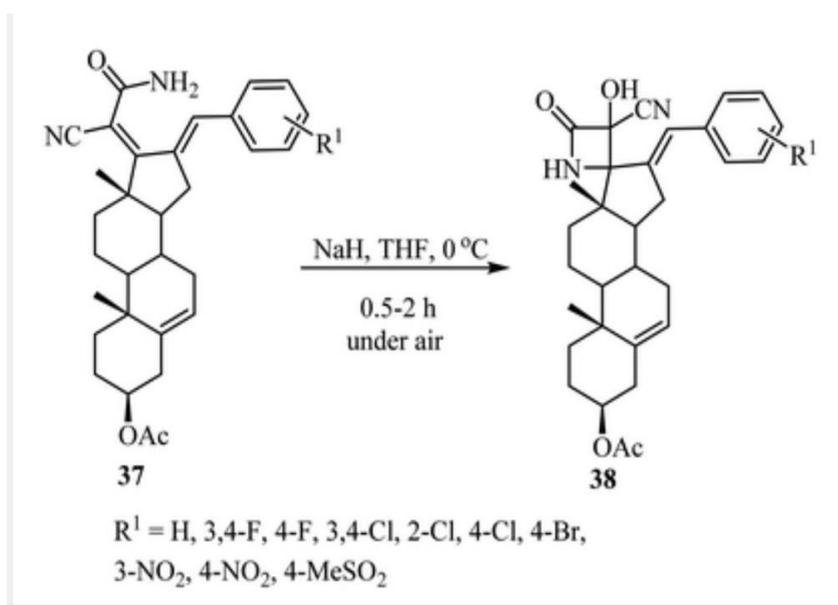
3-تحضير dispiro-Blactams عبر تفاعل (Reformatsky) بوجود الزنك عبر تفاعل

Methyl-1-bromo-cyclohexanecarboxylate and N,N-di(arylmethylidene) benzidine  
 [24] عن طريق التفاعل الآتي:



4-تحضير مركبات steroidal spiroB-lactams على المنتجات الحلقية  
 السببروية بنسب انتاج متوسطة تحت ظروف معتدلة ووقت تفاعل قصير في اجراء وعاء  
 واحد عبر تفاعل (cascade)

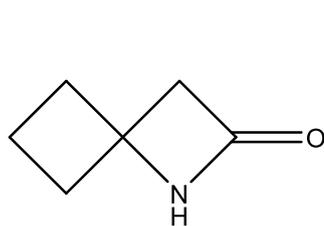
4-endo-Ncyclization بوجود اكسدة هوائية باستخدام قاعدة هيدريد الصوديوم (NaH)  
 والمذيب رباعي هيدرو الفيوران (THF) عن طريق التفاعل الاتي: [25]



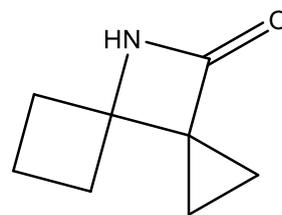
### 3-1دراسة الفعالية البيولوجية :-

#### 3-1-1 مشتقات spiro-azetidinr-2-one

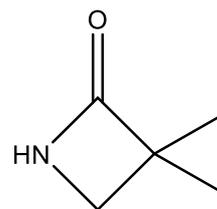
يعتبر Azetidin امين حلقي نموذجي الى حد ما الاجهاد في الحلقة الرباعية اقل منه في نظام ثلاثي Azetidin الحلقات ونتيجة لذلك لا تظهر الازيتيديينات العديد من الخصائص الاستثنائية المرتبطة بالازيريديينات في مركبات السبايروبيتا-لاكتام قد تكون ذرة الكربون السبايرو في موقع C3/او C4



1-azaspiro[3.3]heptan-2-one



8-azadispiro[2.0.3<sup>4</sup>.2<sup>3</sup>]nonan-9-one



5-azaspiro[2.3]hexan-4-one

الشكل (1) تراكيب مختلفة لمركبات spiroazetidin-2-ones

لقد قدمت حلقة الازيتيديين-2-ون (azetidin-2-one) مضادات حيوية منقذة للحياة مثل البنسلين والسيفالوسبورين كما ادى الاستغلال الاضافي لحلقة لبيتا-لاكتام الى تطوير كيانات كيميائية جديدة ذات نشاط بيولوجي متنوعة على مر السنين اصبحت مركبات البيتا-لاكتام وحدات بناء متعددة الاستخدامات(طريقة تركيب لبيتا-لاكتام) لتحضير الاحماض الامينية والقلويدات ذات الخصائص البيولوجية المحتملة [26]

النشاط المضاد للميكروبات

اظهرت مشتقات spiro [azetidine-2 3-indole ] - 2 4(1H)dione نشاطا مضادا للبكتريا والفطريات [27] حيث اظهرت جميع المركبات نشاطا مضادا للبكتريا ضد المكورات العنقودية الذهبية كبتريا ايجابية الغرام والاشريكية القولونية والزانفة الزنجارية كبتريا

سلبية الغرام بقدرات جيدة مقارنة بالادوية المرجعية مثل gentamicin،Amoxicillin الشكل (2)

كما اظهر المركب II methyl[5-(propylthio)-1H methy] فعالية مضادة للديدان

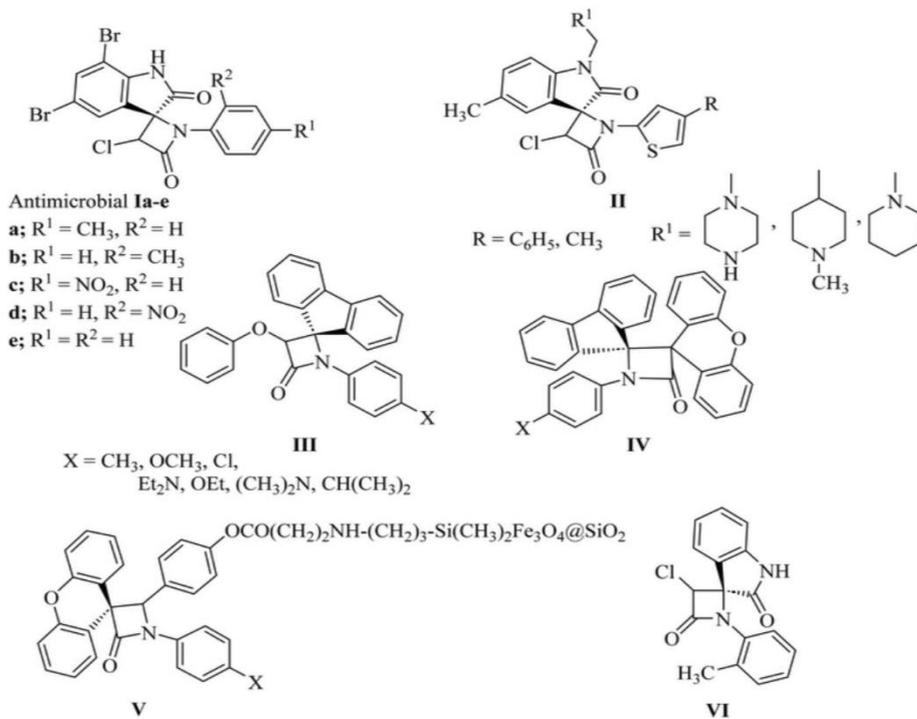
اظهرت مجموعة من المركبات نشاطا مضادا للبكتريا والفطريات اختيار المركبات المصنعة ايضا ضد خمسة مسببات امراض مختلفة (العصوية الرقيقة ، الزائفة الزنجارية، الاشريكية القولونية ، ، والمكورات العنقودية الذهبية) باستخدام [28] ( شكل 2)

اظهر المركب III spiro[azetidine-2 3-indole -2 4(1H)-dione ]

والمركب IV نشاطا جيدا الى ممتاز ضد الملاريا الشكل (2)

المركب V spirocyclic-B-lactame اظهر نشاط مضاد للبكتريا [29،30] الشكل (2)

المركب VI spiro [azetidine-2 3-indoline ]-2 4-dione نشاطا لسرطان الثدي [31] الشكل (2)



الشكل (2)

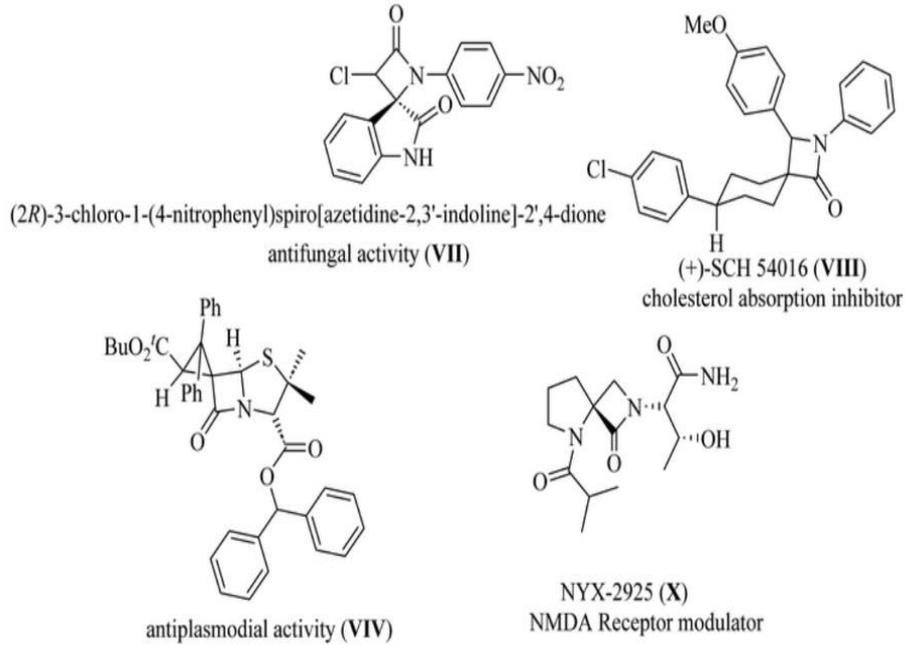
Spiro-lactams تشمل جزيئات نشطة بيولوجيا صناعية مثل:

(2) SpirooxindoleB-lactam VII مضاد للفطريات [32] الشكل

VII SCH 54016-(+) مثبط امتصاص كوليسترول

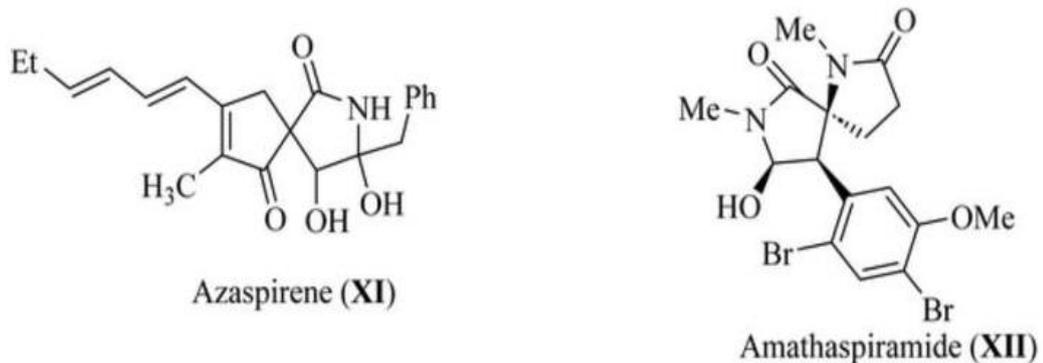
(3) VII Spiro penicillate المضاد للملاريا الشكل

الشكل (3)

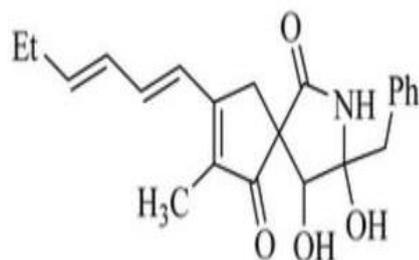


### 2-1-3 مشتقات spiro-pyrrolidine

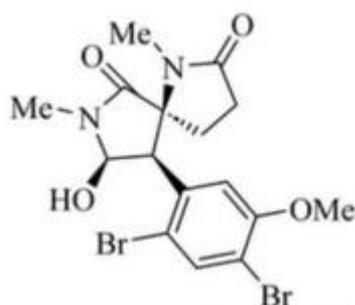
تنتشر pyrrolidine على نطاق واسع في الطبيعة وتحديدا كوحدات بنيوية للعديد من المركبات النشطة بيولوجيا [34،33] والقلويدات الطبيعية التي تعمل كمثبطات فعالة لانزيم glucosidase [35] وتستخدم في علاج مرض السكري من النوع الثاني [34]



كما وجد بعض مركبات spiro-pyrrolidines الاصطناعية تظهر نشاطا واعداد كمضادات لرسطان الدم (اللويميا) ومضادات للاختلاج [36،37] بالإضافة الى ذلك توجد مركبات مثل azaspirene بشكل طبيعي [38]

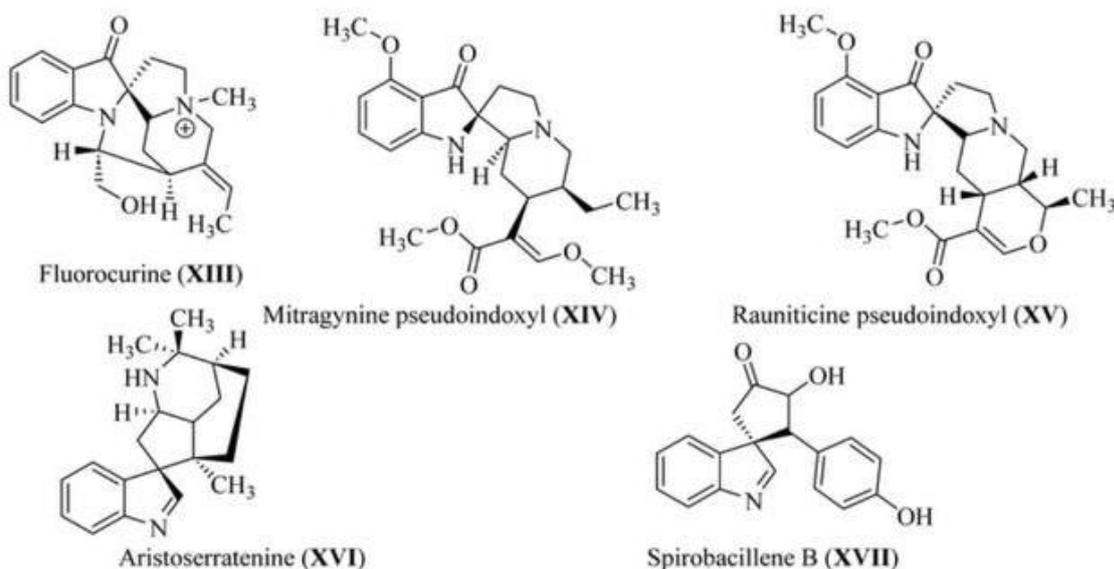


اما القلويد البحري amathaspiramide الذي عزل من العينات النيوزيلندية للحيوان البريوزواني البحري فيظهر انشطة محتملة كمضاد للفيروسات ومضاد للميكروبات وسام للخلايا [39]



### 3-1-3 مشتقات spiro-indol(one)

في مركبات spiro-indol(one) تكون حلقة الاندولون مستبدلة بحلقة اخرى في ترتيب حلقي سبيرو تحتل مشتقات spiro-indol(one) مكانة فريدة ضمن مركبات كيميائية العضوية نظرا لصلابتها وبنيتها الهندسية ثلاثية الابعاد [40]. تؤدي هذا الخصائص الهيكلية الى ظهور خصائص بيولوجية متنوعة في نظائرها حيث تكون ذرات الكربون C-2 او C-3 في حلقة الاندويل مرتبطة حلقيًا مع العديد من الحلقات غير متجانسة (الشكل 5) [41]

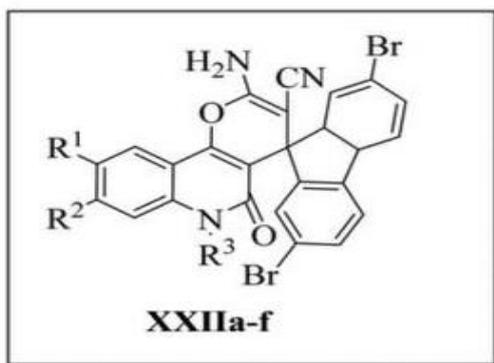


#### 3-1-4 مشتقات [pyrano[2,3-C]quinolone]-3-carbonitrile

ان الجزيئات الصغيرة ذات الهياكل الحلقية السبايرو المتصل بالنظير 2,3- [quinolone] [pyrano[C يمكن ان

تعمل كمثبطات غير تنافسية لـ ATP لـ scrkinase اظهرت للمركبات XXIIId, XXIIc, XIIb تنشيطا لنشاط scrkinase f

بقيم تبلغ 4.9 و 5.9 و 0.9 ميكرومولار على التوالي 50Lc وفي الوقت نفسه لم تؤثر هذا المركبات على تفاعل MDM2/P53 وفي خلايا HEK293 والذي كان قم تم الابلاغ عن تأثيره ببعض المركبات الحلقية سبيرو كشف التحليل الحركي لتنشيط فسفرة Srctide بواسطة scr الية تنشيط غير تنافسية لـ ATP كان تركيز 1 ميكرومولار من XXIIId كافيا لتقليل فسفرة scr و fak و paxilline في سلالة خلايا سرطان الثدي [42]MCF7



- a:**  $R^1 = R^2 = R^3 = H$   
**b:**  $R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H$   
**c:**  $R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = H$   
**d:**  $R^1 = R^3 = H, R^2 = CH_3$   
**e:**  $R^1 = Br, R^2 = R^3 = H$   
**f:**  $R^1 = OCH_3, R^2 = R^3 = H$

1-Joule, J.A.,& Mills, K. (2010)

Heterocyclic Chemistry (5<sup>th</sup> ed.). Wiley

2-Li, J.J. ,& Corey, E.J. (2013).

Name Reactions in Heterocyclic Chemistry .Wiley

3-Fisher, J. F., et al. (2005)"Bacterial resistance to B-lactam antibiotics"\*Chem.Rev.\* , 105(2),395-424.

4-Bush, K., & Bradford ,P. A.(2016)

B-lactams and B-lactamase Inhibitors" . \*Cold Spring Harb Perspect Med.\* ,6(8)

5-Carreira, E. M., & Fessard, T. C. . (2014). "Spirocyclic Compounds Cyclic Frameworks". \*Chemical in Medicinal Chemistry". \*Chemical .Reviews, 114\*(16), 8257-8322

6-Zhou, Q. L. (2011). "Privileged Spirocyclic Ligands for Transition-Metal Catalysis". \*Angewandte Chemie, 50\*(17), 3842-3848

7-Singh, G. S., & Desta, Z. Y. (2012). "Isatins As Privileged Molecules in Design and Synthesis of Spiro-Fused Cyclic Frameworks \*Chemical Reviews, 112\*(11), 6104-6155.

8-المراجع العربية :

"الكيمياء العضوية المتقدمة :المركبات الحلقية " - د.محمد السيد عبد الرحيم

"تصميم الأدوية والكيمياء الطبية " - د.علي إبراهيم حسن

10-Huda A.Hassan, Ruwaidah S.Saeed , Dheefaf F.Hassan. "Synthesis of Novel

Heterocyclic compounds via schiff bases " Ir.Nat.j.chem.Vol(56)  
.(.(2014

P.406-407

**Caroline Diana Evans " Anovel Methodology for the Asymmetric**

**11- Synthesis of**

**Beta – Lactams and Beta – Amino Acids " Athesis submitted , (2012) , P  
.2**

**Indrani B,Fredrick FB and Bimal KB."Microwave-Induced**

**12- synthesis of**

**Enantiopure Beta-lactams"**

**Mod.Chem.appl.Vol(5).No(3).(2017).pp. 1-2**

**Amera .H.Hamed . Isam .Sh.Hamza .Mohammad .M.Saleh ."**

**13- Synthesis of new**

**derivative containing (Lactam and bis-lactam) and (tetrazole and  
(bis –tetrazol**

**from aldo – imine " j.fac. bas.educ. Vol(22).No(93).(2016).PP. 71-  
77**

**.**

**Hussam Hamza Salman , Munther Abdul- Jaleel Mohammed – -**

**14- Ali and Alyaa**

**Ahmed Albader " Synthesis Characterization of New Azetidinone  
Derivatives**

**and Evaluation of their antimicrobial activity " Mis, J, Acod ,Stu**

**‘ (Vol (24**

**P. 8.(2014 )**

**Rajaa A.Ghafel ." Synthesisr hetero cyclic compounds**

**15- (four,five,and seven)by**

**" anil compound and study the biological activity**

**j.qady.sci.Vol(19).No(2).(2014).P.67-69**

**Mohanad y.Saleh ."Synthesis and antibacterial evaluation of 2-**

**16- (chloro/ethyl**

**thio /seleno) -1,8-naphthyridine-3-azetidone derivatives "**

**.Diy.j.pur.scie**

**Vol(13).No(3).(2017).p 105-111**

**17- \*Tetrahedron Letters\* (2015, 56, 4562).**

**18- \*Angewandte Chemie\* (2008, 47, 5235).**

**Journal of the American Chemical Society\* (JACS, 2010, 132, ).**

**19- \*1230**

**20- \*Organic Syntheses\* (Coll. Vol. 10, p165 ).**

**Advanced Organic Chemistry\* (Jerry March, 5th Ed., Chapter ).**

**21-\*15**

**22- \*Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis\***

**23-\* A. A. Golubev, I. A. Smetanin, A. V - (Kurti & Czako, 2005).**

**Agafonova, N. V. Rostovskii, A. F. Khlebnikov, G. L. Starova and M. S. Novikov, [2 + 1 + 1] Assembly of spiro  $\beta$ -lactams by Rh(ii)-catalyzed reaction of diazocarbonyl compounds with**

**azirines/isoxazoles, Org. Biomol. Chem., 2019, 17, 6821–6830**

**24-\*N. F. Kirillov, E. A. Nikiforova, D. V Baibarodskikh, T. A.**

**Zakharova and L. S. Govorushkin, Synthesis of new bis(spiro- $\beta$ -lactams) via interaction of methyl 1-bromo-cycloalkanecarboxylates with zinc and N,N'-**

**bis(arylmethylidene)benzidines, J. Chem., 2019, 7496512**

**25-\*Y. Fang, G. Liao, H. Guo, B. Yu and H.-M. Liu, Synthesis of -biologically relevant steroidal spiro  $\beta$ -lactams from dienamides**

**through the cascade 4-endo N- cyclization/aerobic oxidation sequence, Steroids, 2020, 159, 108635**

**26-Vicinal Diaryl Substituted Heterocycles: A Gold Mine for the Discovery of Novel Therapeutic Agents, ed. M. R. Yadav, P. R.**

**.Murumkar and R. B. Ghuge, Elsevier, 2018**

**27-R. J. Shah, N. R. Modi, M. J. Patel, L. J. Patel, B. F. Chauhan and M. M. Patel, Design, synthesis and in vitro antibacterial and antifungal**

activities of some novel piro[azetidine- 2,3'-indole]-2,4(1'H)-dione,  
. Med. Chem. Res., 2011, 20, 587–594

28-P. Mondal and S. Mondal, Synthesis, characterization and SAR studies of Novel Series of Spiro  $\beta$ -Lactam of 5-methylindole-2,3-dione derivatives as a potential antibacterial and anthelmintic agent, Curr. Chem. Lett., 2022, 11, 403–414 CrossRef

29- A. Jarrahpour, E. Ebrahimi, E. De

30-Clercq, V. Sinou, C. Latour, L. Djouhri Bouktab and J. M. Brunel, Synthesis of mono-, bis-spiro- and dispiro- $\beta$ -lactams and evaluation of their antimalarial activities, Tetrahedron, 2011, 67, 8699–8704

31-M. Esmailpour, A. R. Sardarian, A. Jarrahpour, E. Ebrahimi and J. Javidi, Synthesis and characterization of  $\beta$ -lactam functionalized superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> nanoparticles as an approach for improvement of antibacterial activity of  $\beta$ -lactams, RSC Adv., 2016, 6, 43376–43387

32-A. Bhalla, G. Modi, S. S. Bari, A. Kumari, S. Berry and G. Hundal, Stereoselective synthesis of novel C-3 functionalized 3-sulfonyl- $\beta$ -lactams: Promising biologically active heterocyclic scaffolds, Tetrahedron Lett., 2017, 58, 1160–1165

33-P. S. Sukhramani, P. S. Sukhramani, S. R. Tirthani, S. A. Desai and M. P. Suthar, Biological cytotoxicity evaluation of spiro[azetidine-2, 3'-indole]-2',4(1'H)-dione derivatives for anti-lung and anti-breast cancer activity, Pharm. Lett., 2011, 3, 236–243

34-A. Bhalla, P. Venugopalan and S. S. Bari, A New Synthetic Approach to Novel Spiro- $\beta$ - lactams, Eur. J. Org Chem., 2006, 4943–4950

35-B. S. Santos, S. C. C. Nunes, A. A. C. C. Pais and T. M. V. D. Pinho e Melo, Chiral spiro- $\beta$ - lactams from 6-diazopenicillanates, Tetrahedron, 2012, 68, 3729–3737

**36-B. S. Santos, C. S. B. Gomes and T. M. V. D. Pinho e Melo, Synthesis of chiral spiropyrazoline- $\beta$ -lactams and spirocyclopropyl- $\beta$ -lactams . from 6-alkylidenepenicillanates, Tetrahedron, 2014, 70, 3812–3821**

**37-B. S. Santos and T. M. V. D. Pinho e Melo, Synthesis of chiral spirocyclopentenyl- $\beta$ -lactams through phosphane-catalyzed [3+2] annulation of allenates with 6-alkylidene- penicillanates, Eur. J. Org . Chem., 2013, 3901–3909**

**38-G. Morrison, M. N. Asiedu, J. M. Priebe, J. Dunning, N. Ghoreishi-Haack, R. A. Kroes, M. S. Bowers, A. L. Barth, C. N. Cearley and J. R. Moskal, The NMDAR modulator NYX- 2925 alleviates neuropathic pain via Srcdependent mechanism in the mPFC, Neurobiol. Pain, 2020, 7, . 100039**

**39-A. El-Shazly and M. Wink, Diversity of pyrrolizidine alkaloids in the Boraginaceae: structures, distribution, and biological properties, . Diversity, 2014, 6, 188–282**

**40-J. Robertson and K. Stevens, Pyrrolizidine alkaloids, Nat. Prod. Rep., . 2014, 31, 1721–1788**

**41-C. E. Puerto Galvis and V. V. Kouznetsov, Regio- and stereoselective synthesis of spirooxindole 1'-nitro pyrrolizidines with five concurrent stereocenters under aqueous medium and their bioprospection using the zebrafish (*Danio rerio*) embryo model, Org. Biomol. Chem., 2013, . 11, 7372–7386**

**42-R. J. Nash, A. A. Watson and N. Asano, in Alkaloids: Chemical and . Biological Perspectives, Elsevier, 1996, vol. 11, pp. 345–376**