



النشاط المضاد للفطريات والسمية لمركبات معينة من الكينوكساليين في حيوانات التجارب

إعداد

حمود بن عبدالله بن محمد آل سمحان

رسالة مقدم لاستكمال متطلبات الحصول على
درجة الدكتوراه في العلوم الطبية (علم الأدوية)

إشراف

د. احمد شاكرعلي

د. عبد الباقي الفاظل موسى

أ.د. هدى محمد الكريشي

كلية الطب

جامعة الملك عبد العزيز

المملكة العربية السعودية

١٤٤٣ هـ - ٢٠٢٢ م

المستخلص

الخلفية البحثية: تعد العدوى الفطرية تهديد قائم لصحة الإنسان وهي مصنفة حالياً ضمن الإحتياجات الطبية غير الملابة. كما تعد مشتقات الكينوكساليين ذات أهمية في مجال اكتشاف المركبات المضادة للفطريات.

المنهجية البحثية: قمنا بتقييم النشاط المضاد للفطريات لتسع و ثلاثون مركب من مشتقات الكينوكساليين مخبرياً تجاه عشرون فطر مهم سريرياً. في الوقت نفسه ، قمنا بتقييم الحركية الدوائية و السمية مخبرياً على حيوانات التجارب لمركب الكينوكساليين رقم اثنان.

النتائج: أظهرت مركبات الكينوكساليين رقم تسعة و ستة عشر و سبعة عشر و ثمانية عشر نشاطاً مضاداً للفطريات. وسجل المركب رقم سبعة عشر أفضل نشاط بأقل تركيز مثبط عند ربع إلى اربعة ميكروغرام لكل مليلتر. و سجلت الحركية الدوائية للمركب رقم اثنان ذوباناً مائياً عالياً تجاوز المئة ميكرومول ، و نفاذية ثنائي الاتجاه عالية ، و نسبة تدفق عكسي قريب من الواحد ، و معامل توزيع قريب من الإثنين ، و جزء حر في البلازما بمعدل اثنان في الألف ، و ثبات في البلازما بنسبة اثنان و ثمانون في المئة ، و نصف عمر في البلازما تجاوز السبعة عشر ساعة ، و تصفية كبد بمعدل خمسون ميكرو لتر/دقيقة/مجم بروتين ، و نصف عمر في الكبد تجاوز الستة و عشرون دقيقة ، و تثبيط لنشاط انزيم سيتوكوم الكبد رقم واحد ألف اثنان عند سبعة عشر ميكرومول ، و عدم تثبيط للمستقبلات النووية. و أظهرت اختبارات الأمان الدوائي للمركب رقم اثنان انعدام التأثير على قناة البوتاسيوم ، حجم النوه ، الميتوكوندريا ، بنية الحمض النووي ، الفوسفوليبيد ، الجلوتاثيون ، الأدينوزين ثلاثي الفوسفات. و لم يتم تسجيل وفيات للحيوانات. و كانت هناك زيادة في عدد الصفائح الدموية وعدد خلايا الدم البيضاء. و تغير في الأنسجة مع نزوب الغدد الليمفاوية و تضخم خلايا هرمون التستوستيرون و توسع الشرايين التاجية والشعيرات الدموية لمجموعة الجرعات العالية مقارنة بمجموعة التحكم.

الخلاصة: النشاط المضاد للفطريات لمركب رقم سبعة عشر و الحركية الدوائية و الأمان الدوائي لمركب رقم اثنان مشجعة و تستدعي المضي قدماً في تطوير هذه المركبات. بينما يستدعي تأثير الجرعات العالية من مركب رقم اثنان في ارتفاع الصفائح الدموية ، و الكريات البيضاء ، والتغيرات النسيجية على الفئران إلى مزيد من البحث.

الكلمات المفتاحية: الإكتشاف الدوائي, الكينوكساليين, الحركية الدوائية, السمية, مضادات الفطريات.



Antifungal Activities and Toxicities of Certain Quinoxaline Derivatives in Experimental Animals

By Hamoud Abdullah Alsamhan

**A thesis submitted for the requirements of the degree of
Doctor of Philosophy of Medical Science
[Pharmacology]**

Supervised by

Dr. Ahmed Shaker Ali

Dr. Abdelbagi Alfadil Mousa

Prof. Dr. Huda Mohammed Alkreathy

**FACULTY OF MEDICINE
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
SAUDI ARABIA
1444 H – 2022 G**

Abstract

Background: Fungal infections are a well-known threat to human health. Quinoxaline derivatives are a precursor of interest with potential effects against fungal pathogens. The aim of this thesis is to evaluate the antifungal activity, pharmacokinetic properties and toxicity of certain quinoxaline derivatives at preclinical sitting.

Methodology: Quinoxaline derivatives ($n=39$) were assessed for antifungal activities (*in vitro*) against clinically important fungal pathogens ($n=20$). At the same time, the pharmacokinetics (*in vitro*) and toxicities (*in vitro* and *in vivo*) of QUI-2 (a known antifungal quinoxaline derivative) were assessed.

Results: QUI-9, QUI-16, QUI-17, and QUI-18 showed antifungal activities. QUI-17 demonstrates the highest activity with minimum inhibitory concentrations and minimum fungicidal concentrations at 0.25 to 4 $\mu\text{g/ml}$. QUI-2 had desirable pharmacokinetics: with aqueous solubility exceeding the upper limit of 100 μM , apparent permeability of $49.2\pm 3.96 \times 10^{-6}$ cm/s, efflux ratio of 1.02, distribution coefficient of 1.78, unbound fraction of $0.19\pm 0.017\%$, recovery in plasma of 82%, estimated half-life in plasma of 17.8 hr, estimated hepatic clearance of 51.9 ± 5.48 $\mu\text{l/min/mg}$ protein, estimated half-life in hepatocyte of 26.7 min, CYP1A2 inhibition at $\text{IC}_{50} = 17.3\pm 2.64$ μM , and no inhibition toward human pregnane X receptor. QUI-2 showed a desirable *in vitro* safety with no effect on the hERG potassium cardiac channel, no impact on the nuclear size, mitochondrial mass/membrane potential, DNA structure, phospholipidosis, glutathione, or adenosine triphosphate content of the human primary renal proximal tubule epithelial cells at concentration ≤ 100 μM , and a non-significant reduction in the adenosine triphosphate content of the hepatocellular carcinoma cells. QUI-2 showed desirable *in vivo* safety. No mortality was recorded. There was an increase in platelet counts and white blood cell counts by 99.8% and 188.8%, respectively. Kidney histology revealed enlargement of renal corpuscles. Spleen histology revealed depletion of the lymphoid. Testis histology revealed hyperplasia of testosterone-secreting cells. Heart histology revealed coronaries and capillaries dilatation.

Conclusion: QUI-17 showed a promising antifungal activity and worth further development. QUI-2 showed very attractive pharmacokinetics and safety except for thrombocytosis, leucocytosis, and some histological changes that need further investigation.

Key words: *Antifungal, Pharmacokinetics, Preclinical, Quinoxaline, and Toxicity.*