

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رساله حاضر حاصل پژوهش‌های نگارنده در دوره دکتری عمومی داروسازی است که در سال ۱۳۹۰ به راهنمایی دکتر رامین میری، دکتر کتایون جاویدنیا، دکتر حسین صادقی‌پور از آن دفاع شده است و کلیه حقوق مادی و معنوی آن متعلق به دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شیراز می‌باشند.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی فارس

دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات شیمی دارویی و گیاهی شیراز

سنتز مشتقات جدید او۴-دی هیدروپیریدین حاوی گروه‌های دی متیل آمید

در موقعیت C₃ و C₅ و بررسی اثرات ضد میکروبی

دکتری عمومی داروسازی (Pharm.D)

توسط

وحید راسخ

اساتید راهنما

دکتر رامین میری

دکتر کتایون جاویدنیا

دکتر حسین صادقیپور

مهر ۱۳۹۰

چکیده:

طراحی و سنتز مشتقات جدید او ۴ - دی هیدروپیریدین به عنوان عوامل ضد سل و بررسی اثر فارماکولوژیک مسدودی کانال کلسیم

رامین میری، کتابون جاوید نیا، وحید راسخ

دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده داروسازی، گروه شیمی دارویی

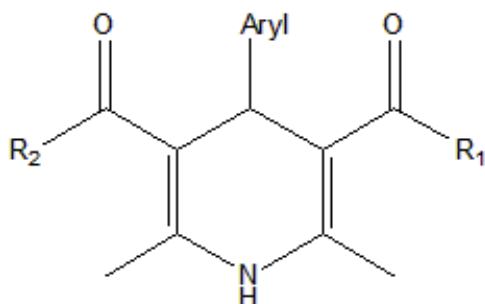
سل، سردسته بیماریهای عفونی کشنده و دیرین کره خاکی در سراسر جهان است. مشکل جهانی سل اساساً بدلیل همزمانی عفونت ایدز و سل، گسترش سل مقاوم به چند دارو (MDR)، طولانی بودن دوره درمان و عدم دسترسی به داروهای مناسب جهت درمان سل MDR می باشد. بنابراین بدلیل مشکلات مقاومت باسیلهای سل به داروهای رایج ضد سل، تلاشهای گسترده ای جهت دستیابی به عوامل درمانی جدید و مؤثرتر صورت گرفته است. مطالعات اخیر نشان داده است که مشتقات او ۴-دی هیدروپیریدین ۳و ۵-دی کارباموئیل که حاوی استخلافهای لیپوفیل می باشند دارای اثرات ضد سل قابل توجه ضد سل بر علیه گونه H₃₇R_v باسیل سل هستند.

در این مطالعه مشتقات جدید او ۴-دی هیدروپیریدینی که حاوی استخلافهای N,N-دی متیل آمید در موقعیت ۳ و ۵ حلقه دی هیدرو پیریدین (DHP) می باشند (۶a-۷b). آنالوگهای ناقص و قرینه طراحی شده، توسط واکنش اصلاح شده هانش (دستورالعمل ذکر شده توسط Meyer) سنتز گردید. این ترکیبات به وسیله روشهای کروماتوگرافی لایه نازک و کریستاله کردن مجدد، خالص سازی و با روشهای طیف سنجی جرمی، IR و ¹H NMR مورد تأیید قرار گرفت.

ترکیبات او ۴-دی هیدروپیریدینی سنتز شده کلیه فاکتورهای لازم جهت اعمال اثرات مسدودی کانال را نیز دارا هستند. بنابراین به منظور بررسی این اثر و مقایسه میزان فعالیت مسدودی کانال کلسیم توسط این ترکیبات با ترکیب نیفدیپین (ترکیب مرجع)، اثر شل کنندگی ترکیبات سنتز شده بر روی ایلنوم خوکچه هندی منقبض شده توسط (۴۰ میلی مولار KCl) مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به داده های آماری، کلیه ترکیبات سنتز شده، نسبت به ترکیبات شاهد دارای اثر کمتری بودند. هم چنین بررسی اثر ضد میکروبی روی باکتری های گرم مثبت و منفی انجام شد و اثر ضد میکروبی خاصی مشاهده نشد.

لغات کلیدی: عوامل ضد سل، ترکیبات او ۴ و او ۱-دی هیدروپیریدینی، مسدود کانال کلسیم و بررسی اثر

ضد میکروبی



Aryl	R ₂	R ₁	ترکیب
4-nitrophenyl	Dimethylamine	Dimethylamine	6a
3-nitrophenyl	Dimethylamine	Dimethylamine	6b
2-nitrophenyl	Dimethylamine	Dimethylamine	6c
Pyridine	Methyl	Methyl	6d
4-nitrophenyl	Methyl	Dimethylamine	7a
3-nitrophenyl	Methyl	Dimethylamine	7b

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول.....	
مقدمه.....	
۱- مقدمه.....	
۱-۱- ترکیبات دی هیدروپیریدین.....	
۱-۱-۱- ساختار شیمیایی دی هیدروپیریدینها.....	
۱-۱-۱-۱- ساختار الکترونی.....	
۱-۱-۲- خصوصیات شیمیایی دی هیدروپیریدینها.....	
۱-۱-۲-۱- اکسیداسیون.....	
۱-۱-۲-۲- احیاء.....	
۱-۱-۳- سنتز مشتقات دی هیدروپیریدینی.....	
۱-۱-۴- کاربردهای درمانی ترکیبات ۱ و ۴- دی هیدروپیریدین.....	
۱-۱-۴-۱- نقش ترکیبات ۱ و ۴- دی هیدروپیریدینی در درمان اختلالات قلبی- عروقی.....	
۱-۱-۴-۲- نقش دی هیدروپیریدینها (DHP) در مهار کانال کلسیم.....	
۱-۱-۴-۳- داروهای ۱ و ۴- دی هیدروپیریدین در درمان صرع.....	
۱-۲- اپیدمیولوژی سل.....	
۱-۳- مایکوباکتریوم؛ عامل اتیولوژیک سل.....	
۱-۳-۱- هسته دیواره سلولی؛ کمپلکس (MAGP).....	
۱-۳-۱-۲- بخش لیپیدی.....	
۱-۳-۱-۳- مایکولیک اسید.....	
۱-۳-۱-۴- موم (D).....	
۱-۳-۱-۵- فاکتور طناب.....	
۱-۳-۱-۶- سایر ماکرومولکولهای دیواره سلولی.....	
۱-۴- روند بیماری سل.....	
۱-۴-۱- عفونت اولیه و بیماریزایی میکروب سل.....	
۱-۴-۲- عوامل زمینه ساز ایجاد بیماری سل.....	
۱-۴-۲-۱- سن و جنس.....	
۱-۴-۲-۲- بیماریهای زمینه‌ای.....	
۱-۴-۲-۳- استعداد ژنتیکی.....	
۱-۴-۳- تظاهرات بالینی بیماری سل.....	
۱-۴-۳-۱- سل ریوی.....	

-۱-۵-۱- داروهای مورد استفاده در درمان سل.....
-۱-۱-۵-۱- عوامل درمانی خط اول.....
-۲-۵-۱- درمانهای غیر دارویی بیماری سل.....
-۱-۲-۵-۱- جراحی.....
-۲-۲-۵-۱- واکسیناسیون.....
-۲-۲-۵-۱- واکسیناسیون.....
-۳-۲-۵-۱- ایمونوتراپی.....
-۳-۵-۱- مقاومت دارویی.....
-۳-۵-۱- مقاومت چند دارویی (MDR).....
-۴-۵-۱- داروهای جدید موثر بر علیه سل.....
-۱-۴-۵-۱- مشتقات نیتروایمیدازوفوران و نیتروایمیدازوپیران.....
-۲-۴-۵-۱- ترکیبات ۱ و ۴- دی هیدروپیریدین در درمان سل.....
-۶-۱- هدف از این مطالعه.....
-فصل دوم.....
-مواد، وسایل و روش کار.....
-۱-۲- مواد.....
-۲-۲- دستگاهها.....
-۳-۲- وسایل آزمایشگاهی.....
-۴-۲- حیوانات آزمایشگاهی.....
-۵-۲- نرم افزارهای مورد استفاده.....
-۶-۲- روش کار.....
-۱-۶-۲- سنتز مولکولهای دی هیدروپیریدینی متقارن با استخلافهای آمیدی.....
-۲-۶-۲- سنتز مولکولهای دی هیدروپیریدینی نامتقارن با استخلافهای آمیدی و استری.....
-۳-۶-۲- روش کلی سنتز ترکیبات ۱ و ۴- دی هیدروپیریدینی.....
-۱-۳-۶-۲- سنتز N^5, N^5, N^3, N^3 و ۲-۶- هگزامتیل -۴- (۴- نیتروفنیل) -۱ و ۴- دی هیدروپیریدین -۳ و ۵- دی کربوکسامید (۶a).....
-۳-۲-۶-۲- سنتز N^5, N^5, N^3, N^3 و ۲-۶- هگزامتیل -۴- (۳- نیتروفنیل) -۱ و ۴- دی هیدروپیریدین -۳ و ۵- دی کربوکسامید (۶b).....
-۳-۳-۶-۲- سنتز N^5, N^5, N^3, N^3 و ۲-۶- هگزامتیل -۴- (۲- نیتروفنیل) -۱ و ۴- دی هیدروپیریدین -۳ و ۵- دی کربوکسامید (۶c).....
-۴-۳-۶-۲- سنتز ۲ و ۳ و ۵ و ۶ تترامتیل -۴- (۴- پیریدیل) -۱ و ۴- دی هیدروپیریدین -۳ و ۵- دی کربوکسیلات (۶d).....
-۵-۳-۶-۲- سنتز ۵- استیل - N, N و ۲-۶- تترامتیل -۴- (۴- نیتروفنیل) ۱ و ۴- دی هیدروپیریدین -۳- کربوکسامید (۷a).....

۲-۶-۳-۶- سننز ۵- استیل - ۲N,N و ۶- تترامتیل - ۴- (۳- نیتروفنیل) و ۱و ۴ دی هیدروپیریدین - ۳-
کربوکساماید (۷b).....

۲-۷-۲- ارزیابی اثرات فارماکولوژیک مسدودکنندگی کانال کلسیم آنالوگ‌های دی‌هیدروپیریدینی سننز
شده.....

۲-۷-۱-۱- طرز تهیه محلول تیروید جهت ایلنوم.....

۲-۷-۱-۲- روش تهیه محلول‌های مورد نظر از مشتقات دی‌هیدروپیریدینی سننز شده.....

۲-۷-۲- تهیه ایلنوم مجزای کوچک‌هندی و مراحل کار بر روی آن.....

۲-۷-۳- روش‌های آماری مورد استفاده.....

۲-۸- سنجش انتشار دیسک.....

فصل سوم.....

نتایج.....

۳-۱- نتایج حاصل از سننز آنالوگ‌های جدید ۱و ۴- دی‌هیدروپیریدینی.....

فصل چهارم.....

بحث و نتیجه‌گیری.....

۴-۱- بحث و نتیجه‌گیری.....

منابع.....

چکیده انگلیسی.....

فهرست طیف‌ها

عنوان	صفحه
طیف ۳-۱- طیف جرمی مربوط به سنتز N^5, N^5, N^3, N^3 و ۲-هگزامتیل-۴- (۴-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-۵ و دی کربوکسامید (6a).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۲- طیف جرمی مربوط به N^5, N^5, N^3, N^3 و ۲-هگزامتیل-۴- (۳-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-۵ و دی کربوکسامید (6b).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۳- طیف جرمی مربوط به سنتز N^5, N^5, N^3, N^3 و ۲-هگزامتیل-۴- (۲-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-۵ و دی کربوکسامید (6c).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۴- طیف جرمی مربوط به ۲ و ۳ و ۵ و ۶-تترا متیل-۴- (۴-پیریدیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-۵ و دی کربوکسیلات (6d).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۵- طیف جرمی مربوط به ۵-استیل- N, N, N و ۲ و ۶-تترا متیل-۴- (۴-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-کربوکسامید (7a).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۶- طیف جرمی مربوط به ۵-استیل- N, N, N و ۲ و ۶-تترا متیل-۴- (۳-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-کربوکسامید (7b).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۷- طیف ^1H-NMR مربوط به سنتز N^5, N^5, N^3, N^3 و ۲-هگزامتیل-۴- (۴-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-۵ و دی کربوکسامید (6a).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۸- طیف ^1H-NMR مربوط به N^5, N^5, N^3, N^3 و ۲-هگزامتیل-۴- (۳-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-۵ و دی کربوکسامید (6b).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۹- طیف ^1H-NMR مربوط به N^5, N^5, N^3, N^3 و ۲-هگزامتیل-۴- (۳-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-۵ و دی کربوکسامید (6b).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۱۰- طیف ^1H-NMR مربوط به N^5, N^5, N^3, N^3 و ۲-هگزامتیل-۴- (۲-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-۵ و دی کربوکسامید (6c).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۱۱- طیف ^1H-NMR مربوط به N^5, N^5, N^3, N^3 و ۲-هگزامتیل-۴- (۲-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-۵ و دی کربوکسامید (6c).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۱۳- طیف ^1H-NMR مربوط به ۲ و ۳ و ۵ و ۶-تترا متیل-۴- (۴-پیریدیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-۵ و دی کربوکسیلات (6d).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۱۴- طیف ^1H-NMR مربوط به ۲ و ۳ و ۵ و ۶-تترا متیل-۴- (۴-پیریدیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-۵ و دی کربوکسیلات (6d).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۱۲- طیف ^1H-NMR مربوط به ۵-استیل- N, N, N و ۲ و ۶-تترا متیل-۴- (۴-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-کربوکسامید (7a).....	۱-۴-دی
طیف ۳-۱۵- طیف ^1H-NMR مربوط به ۵-استیل- N, N, N و ۲ و ۶-تترا متیل-۴- (۳-نیتروفنیل)-۱-۴-دی هیدروپیریدین-۳-کربوکسامید (7b).....	۱-۴-دی

طیف ۳-۱۶-¹H-NMR مربوط به ۵-استیل - N,N - ۲ و ۶-تترا متیل-۴-(۳-نیتروفنیل) ۱و۴-دی
 هیدروپیریدین-۳-کربوکساماید(7b).....

طیف ۳-۱۷-طیف IR مربوط به سنتز⁵N,⁵N,³N,³N ۲و۶-هگزامتیل-۴-(۴-نیتروفنیل)-۱و۴-دی
 هیدروپیریدین-۳و۵-دی کربوکسامید (6a).....

طیف ۳-۱۸-طیف IR مربوط به ⁵N,⁵N,³N,³N ۲و۶-هگزامتیل-۴-(۳-نیتروفنیل)-۱و۴-دی
 هیدروپیریدین-۳و۵-دی کربوکسامید (6b).....

طیف ۳-۱۹-طیف IR مربوط به ۳ سنتز⁵N,⁵N,³N,³N ۲و۶-هگزامتیل-۴-(۲-نیتروفنیل)-۱و۴-دی
 هیدروپیریدین-۳و۵-دی کربوکسامید (6c).....

طیف ۳-۲۰-طیف IR مربوط به ۳۲ و ۳ و ۵ و ۶-تترا متیل-۴-(۴-پیریدیل)-۱و۴-دی هیدروپیریدین-
 ۳و۵-دی کربوکسیلات (6d).....

طیف ۳-۲۰-طیف IR مربوط به ۳۲ و ۳ و ۵ و ۶-تترا متیل-۴-(۴-پیریدیل)-۱و۴-دی هیدروپیریدین-
 ۳و۵-دی کربوکسیلات (6d).....

طیف ۳-۲۱-طیف IR مربوط به ۵-استیل - N,N - ۲ و ۶-تترا متیل-۴-(۴-نیتروفنیل) ۱و۴-دی
 هیدروپیریدین-۳-کربوکساماید(7a).....

طیف ۳-۲۲-طیف IR مربوط به ۵-استیل - N,N - ۲ و ۶-تترا متیل-۴-(۳-نیتروفنیل) ۱و۴-دی
 هیدروپیریدین-۳-کربوکساماید(7b).....

فهرست جداول

صفحه	عنوان
.....	جدول ۱-۳: نتایج حاصل از سنتز آنالوگهای ۱ و ۴ دی هیدروپیریدینی
.....	جدول ۲-۳: مقدار $IC_{50} \pm$ خطای استاندارد جهت شل کردن انقباض ناشی از (KCl40mM) در ایلئوم خو کچه هندی تحریک شده بوسیله KCl.....
.....	جدول ۳-۳: نتایج حاصل از بررسی اثر ضد میکروبی روی مواد سنتز شده

فهرست اشکال

صفحه

عنوان

- شکل ۱-۱: روش های کلی سنتز ترکیبات ۱ و ۴- دی هیدروپیریدینی با استخلافهای استری در ناحیه ۳ و ۵.....
- شکل ۲-۱: محل اتصال دی هیدروپیریدینها به زیر واحد α_1 کانال کلسیم.....
- شکل ۳-۱: ساختمان شیمیایی نیفدیپین.....
- شکل ۴-۱: ساختار دیواره سلولی میکوباکتریوم.....
- شکل ۵-۱: ساختار تعدادی از میکولیک اسید های *M.tuberculosis*.....
- شکل ۶-۱: نمایش ساختار ترکیبات مترونیدازول، PA-824 و PA-1334.....
- شکل ۷-۱: ساختار کلی ترکیبات ۱ و ۴ دی هیدروپیریدینی ضد سل.....
- شکل ۱-۲: انقباض فازیک و تونیک حاصل از KCl بر روی عضله صاف ایلئوم خوگچه هندی.....
- شکل ۲-۲: تهیه بافت مجزای خوگچه هندی.....
- شکل ۱-۴: مکانیزم تشکیل ترکیبات ۱ و ۴- دی هیدرو پیریدینی.....
- شکل ۲-۴: تعدادی از شکستهای مربوط به ماده واسطه (۴).....

اختصارات

AFB: Acid-Fast bacilli

DHP: Dihydropyridine

Galf: Galactofuran

HIV: Human Immunodeficiency virus

HOMO: highest occupied molecular orbital

IL₁: Interlukine I

INH: Isoniazid

LCAO-MO: Linear combination of atomic orbitals- molecular orbitals

LUMO: lowest unoccupied molecular orbital

MAGP: Mycolyl-Arabinogalactan-Peptidoglycan complex

MDR-TB: Multi-drug resistance tuberculosis

MIC: Minimum inhibitory concentration

Mur: Muramic acid

NAD_{ase}: Nicotine adenine dinucleotidase

PG: Peptidoglycan

به نام خدا

عنوان پایان نامه

سنتز مشتقات جدید ۴و۱-دی هیدروپیریدین حاوی گروه‌های دی متیل آمید
در موقعیت C₃ و C₅ و بررسی اثرات ضد میکروبی

به وسیله

وحید راسخ

ارائه شده به دانشکده داروسازی به عنوان بخشی از
فعالیت های تحصیلی لازم برای اخذ درجه دکترای عمومی داروسازی

ارزیابی و تایید شده توسط کمیته پایان نامه با نمره.....

دکتر رامین میری (استاد راهنما)

دکتر کتایون جاویدنیا (استاد راهنما)

دکتر حسین صادق پور (استاد راهنما)

دکتر زهرا رضایی (داور)

دکتر طبائی (داور)

معاون پژوهشی دانشکده داروسازی، دکتر

رئیس دانشکده داروسازی، دکتر

مهرماه ۱۳۹۰

سپاسگزارى

لليستقلقل

تقدیم به:

تقدیم به پدر و مادر بزرگوار و ارجمندم، گرمی‌ترین‌ها و زیبای‌ترین‌ها در جهان که عظمت یاری آن‌ها توان پاهایم، انگیزه‌ی کارهایم و دل‌خوشی‌ی‌ام بود و اینک ثمره‌ی دست‌نرخ آن‌ها که در وجودم متبلور است؛

به خواهر و برادران مهربانم که راه‌رفته‌ی‌ام چون‌الگوی زندگی‌م بود؛
و به تمامی آنهایی که دوستشان دارم با من و در کنارم بودند و هستند.