

دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دانشکده داروسازی

پایان نامه :  
برای دریافت درجه دکتری

موضوع :  
سنتز مشتقات جدید (۱، ۲، ۴) - تری آزول

براهنمائی استاد ارجمند :  
جناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش :  
فرامرز نقاشیان

سال تحصیلی : ۶۹ - ۱۳۶۸

شماره پایان نامه : ۲۶۶۱

۹۸۹۹

## تقدیم به تومادر

گرچه در مقایسه با آنچه توبه من تقدیم کسردی  
تقدیم و تقدیری بی اهمیت جلوه می کند.....

که با فدا نمودن ارزنده ترین سالهای عمرت  
گرانها ترین گنجینه وجودت را به من تقدیم کردی...

محبست

تقديم به :

پـدروم .

تقديم به :

برادر عزیزم فرهاد.

تقديم به :

خواهران مهربانم فريبا و فريال .

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی .

تقدیم به :

دانشجویان دانشکده داروسازی .

الف

فهرست مطالب

<u>مقدمه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
	بخش تئوری :
۵	شیمی ۴۰۲۰۱ - تری آزولها :
۵	۱ - متیلاسیون
۵	مکانیسم
۵	۲ - کوارترنیزاسیون ترکیبات تری آزول
۵	۴۰۲۰۱ - H <sub>1</sub> - تری آزول
۸	۴۰۲۰۱ - تری آزول
۹	تری آزولهای ادغام شده با حلقه دیگر
۱۰	تری آزولها یا ایندولیزین ها
۱۱	اثرات عمده ای دیگر روی کوارترنیزاسیون تری آزولها
۱۲	مکانیسم سنتز تری آزول
۱۲	روشهای سنتز تری آزولها :
۱۲	۱ - روش اکسازول
۱۳	مکانیسم واکنش
۱۴	۲ - روش اکسادیازول
۱۴	مکانیسم واکنش
۱۴	۳ - روش استفاده از فرمیل هیدرازین
۱۵	مکانیسم واکنش
۱۵	۴ - روش استفاده از ۴ - متیل - ۲ - فنیل تیوسمی کارباژید
۱۵	فارماکولوژی ترکیبات دارویی حاوی هسته ۴۰۲۰۱ تری آزول:
۱۶	اثرات دارویی

## فهرست مطالب

<u>مقدمه</u>	<u>عنوان</u>
۱۷	فارماکوکینتیک
۱۸	مکانیسم اثر
۱۹	موارد استعمال در ماشی
۲۱	مقدار مصرف
۲۲	تری آزولام
۲۳	داروهای دردست تحقیق :
۲۴	آدینازولام
۲۴	ایتراکونازول
۲۶	اثرات داروئی دیگر (۴،۲،۱) - تری آزولها :
۲۶	اثرات ضد تشنج (۴،۲،۱) - تری آزولها بخش تجربی :
۳۱	سنتز دی هیدرو سینا میک اسید
۳۲	سنتز دی هیدرو سینا موئیل کلراید
۳۲	سنتز دی هیدرو سینا مامید
۳۳	سنتز دی هیدرو سینا مونیتریل
۳۳	سنتز دی هیدرو سینا میدیک اسید اتیل استر هیدروکلراید
۳۴	سنتز ۳ - ( ۲ - فنا تیل ) - ( ۴،۲،۱) - تری آزول
۳۵	تهیه ۳ - ( ۲ - فنا تیل ) - ( ۴،۲،۱) - تری آزول هیدروکلراید
۳۷	سنتز ۳ ( ۵ ) - ( ۲ - فنا تیل ) - ( ۱ - متیل ) - ( ۴،۲،۱) - تری آزول
۳۸	سنتز ترکیب اضافی هیپوکلروس اسید ۲ ، ۴ - دی کلرو استانیلید
۳۸	تعیین مقدار نمونه هیپوکلریت کلسیم
۳۹	یدومتري



## فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲۲	سنتز ۲، ۴ - دی کلرواستانیلید
	سنتز ۲، ۴ - دی کلرو آلفا - ( ۴،۲،۱ - تری آزول - ۱ - ایل ) -
۲۳	استوفنون
	تهیه ۴،۲ - دی کلرو - آلفا - ( ۴،۲،۱ - تری آزول - ۱ - ایل ) -
۲۴	استوفنون هیدروکلراید
	سنتز ۱ - ( ۴،۲ - دی کلروفنیل ) - ۲ - ( ۴،۲،۱ - تری آزول - ۱ - ایل )
۲۶	اتانول
	سنتز ۱ - ( ۴،۲ - دی کلروفنیل ) - ۱ - ( N , N - دی متیل
۲۷	کاربا موئیل ) - ۲ - ( ۴،۲،۱ - تری آزول - ۱ - ایل ) - اتان
	سنتز ۱ - ( ۴، ۲ - دی کلروفنیل ) - ۱ - ( N , N - دی متیل تیو
۴۹	کاربا موئیل ) - ۲ - ( ۴،۲،۱ - تری آزول - ۱ - ایل ) - اتان
۵۱	سنتزمتان سولفونیل آزاید
۵۱	سنتز پنتان - ۳ - دیا زو - ۲ - ۴، ۲ - دیون
۵۳	سنتز ۴ - استیل - ۵ - متیل ، ۳،۲،۱ - تیا دیا زول
۵۴	خلاصه ونتیجه :
۵۶	خلاصه واکنشها
۵۸	رفرانس

## مقدمه

پیشرفت سریع علم پزشکی و شناخت بیماری‌های جدید و علائم و عوارض بالینی آنها و تلاش در جهت از بین بردن این بیماری‌های زیاده‌رانی را به متخصصینی که در درمان بیماری‌ها فعالیت میکنند تحمیل میکنند که یکی از این نیازها که نقش فوق‌العاده موثری در درمان دارامیباشند، داروست. دارودریک مفهوم کلی بماده‌ای اطلاق میشود که صرف نظر از منشاء آن بتواند عوارض یک بیماری را تخفیف داده و یا اینکه عامل آن بیماری را از بین ببرد و در عین حال خود نیز دارای کمترین عارضه‌سوز و اشکرات ناخواسته برای بدن بیمار باشد و برای اینکه یک دارو بتواند حتی الامکان اثرات ناخواسته و سوء کمتری داشته و فقط برای درمان یک بیماری خاص مفید باشد با اثار اختصاصی روی بافت یا تولوژیک و یا روی عامل بیماری داشته باشد.

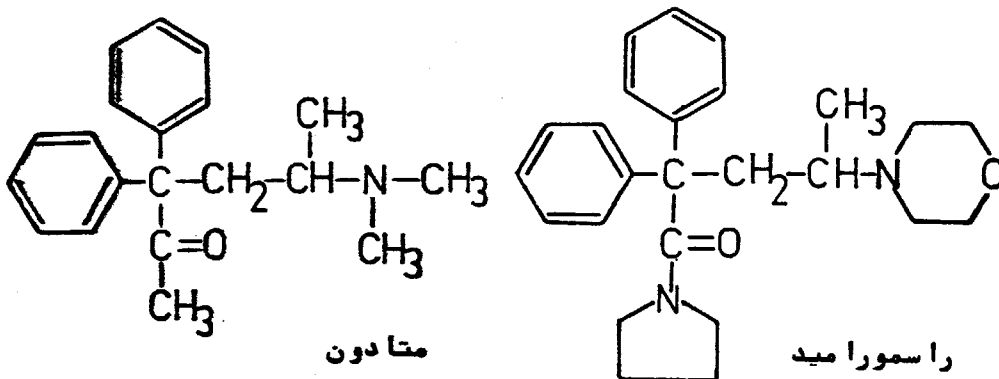
علم شیمی داروئی با مطالعه روی رابطه ساختمان و اثر داروها و مطالعه نحوه اتصال دارو به گیرنده‌هایی که در بدن دارو مسئول سنتز و تهیه داروهاست که اثرات هرچه بیشتر اختصاصی داشته و فقط روی بافتی که موردتوجه عامل بیماری قرار گرفته اثر میکنند.

با نظری اجمالی بر ساختمان شیمیایی ترکیبات داروئی متوجه میشویم که اکثر داروها ترکیبات آلی هستند که در ساختمان تعداد زیادی از آنها حلقه‌هایی وجود دارد که در شیمی آلی به آنها ترکیبات هتروسیکل گفته میشود.

اهمیت حلقه‌های هتروسیکل در اثربخشی داروها بیشتر ناشی از این مسئله است که حلقه‌های هتروسیکل باعث حجیم بودن در نحوه اتصال دارو به گیرنده‌ها تا شیردازند و در بیشتر موارد گروه‌های حجیمی مثل ایمیدازول

تیا دیا زول وتری آ زول اتصال دارو با گیرنده را تشدید کرده و در نتیجه کارآئی efficacy دارو را بالا میبرند.

مثالی از یک حالت که جا نشینی یک گروه هتروسیکل اتصال به گیرنده را افزایش میدهد از مقایسه بین رابطه ساختمان و اثر متادون و داروی هم دسته آن که داروئی است بنام راسمورا میدم مشخص میشود. از مقایسه ساختمان شیمیایی این دو ترکیب میتوان به اثر گروه هتروسیکل در اتصال با گیرنده پی برد. واحد اثر متادون ۱ بوده و واحد اثر راسمورا مید که یک داروی هم دسته متادون است ۳/۶ میباشد و ظاهراً " افزایش اثر راسمورا مید به علت حضور گروه های هتروسیکل مورفولین و پیرولیدین میباشد. "



از طرف دیگر حضور گروه هتروسیکل میتواند منجر به کاهش اثر دارو گردد به این ترتیب که اتصال به گیرنده ممکن است همراه با تحریک آن نباشد یعنی فقط نقش اشغال گیرنده را داشته باشد و با این اشغال، مولکولهای محرک گیرنده (آگونیست) نتوانند با گیرنده اتصال ایجاد کنند. در این حالت مولکولی که باعث اشغال گیرنده شده است بعنوان متضاد (آنتاگونیست) گیرنده عمل میکند. پس حضور یک گروه هتروسیکل در ساختمان یک مولکول داروئی هم خاصیت افزایش اثر را داشته و هم خاصیت کاهش اثر...

با توجه به مطالب فوق الذکر در مورد اهمیت ترکیبات هتروسیکل در ساختمان شیمیائی داروها محققین در نقاط مختلف دنیا با سنتز طبقه های هتروسیکل جدید و متصل کردن آنها به عوامل شیمیائی مختلف اثرات دارو<sup>شی</sup> اختصاصی تر و بعضاً " اثرات داروئی جدید از آنها میگیرند .

یکی از موسساتی که در این راستا گام بر میدارد سازمان بین المللی گسترش علوم شیمیائی، (۱) (IOCD) ، (International organization for Chemical Sciences in Development )

میباشد. چون موضوع این رساله در ارتباط با طرحهای این سازمان میباشد مختصری راجع به فعالیتها و اهداف این سازمان توضیح میدهیم . سازمان بین المللی گسترش علوم شیمیائی IOCD در جولای ۱۹۸۱ میلادی تاسیس گردید هدف اصلی این نهاد بکارگرفتن شیمیست های کشورهای در حال توسعه در جستجوی راه حلها<sup>ی</sup> برای مشکلات اساسی کشورهای فوق بوده است. در این راستا سازمان فوق از سه کانال اصلی عمل میکند که عبارتند از: شروع برنامه های تحقیقاتی ، ارائه خدمات و بهبود آموزش علوم شیمیائی ، از آنجائیکه شیمی دانهای کشورهای صنعتی بصورت مشاوران<sup>ی</sup> بر افعال این سازمان بوده و از طرحهای آن حمایت میکنند ، انتقال تکنولوژی به کشورهای جهان سوم و تقویت موسسات آموزشی این کشورها تسهیل میگردد .

این سازمان در جهت رسیدن به اهداف خود یک برنامه سنتز داروهای جدید برای درمان بیماریهای مناطق گرمسیری را شروع کرده است .  
 ۱۱ آزمایشگاه شیمی که عمدتاً " در کشورهای در حال توسعه واقع شده اند در این برنامه شرکت دارند و IOCD در حال طرح ریزی یک برنامه سنتز شیمیایی مشابه در زمینه علوم غذایی میباشد. این سازمان همچنین

طرحهای تحقیقاتی در زمینه کنترل جمعیت در این کشورها در دست دارد دیده  
بین منظور دست به شناسائی محققین و گروههای تحقیقی در سطح جهان زده  
است . . .

بخصوص این سازمان در تلاش است که دانشمندان را که در کشورهای در حال  
توسعه، در حال کار کردن روی شیمی فرآورده های طبیعی هستند، شناسائی  
کند . . .

آزمایشگاه شیمی آلی دانشکده داروسازی نیز از آزمایشگاههای است  
که در طرحهای سازنده این سازمان شرکت دارد و قسمتی از طرحهای  
این سازمان شامل سنتز داروهای جدید ضد بیماریهای گرمسیری و داروهای  
که در جهت کنترل جمعیت استفاده میشوند در این آزمایشگاه زیر نظر  
استادارجمند آقای دکتر عباس شفیعی به مرحله اجرا در میآیند . . .

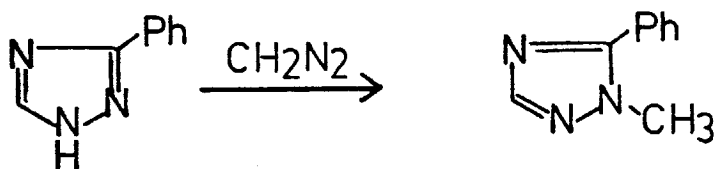
موضوع این رساله سنتز مشتقات جدیدی از ۱، ۲، ۴ - تری آزولها است  
که در طرحهای کنترل جمعیت این سازمان مورد استفاده قرار میگیرند .  
در بخش تئوری کلیات در مورد شیمی، روشهای سنتز، فارماکولوژی و  
اثرات داروئی ترکیباتی که دارای هسته ۱، ۲، ۴ - تری آزول هستند  
ذکر میشود و در بخش تجربی بشرح جزئیات واکنشها و روش عملی سنتز این  
ترکیبات میپردازیم . . .

بخش تاسیسات و برق

شیمی ۴۰۲۰۱ - تری آزولها

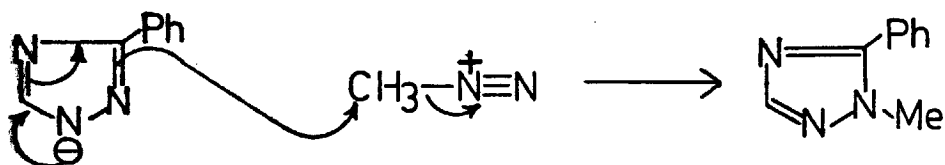
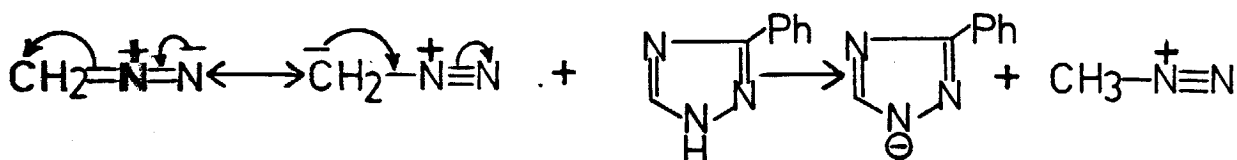
۱- متیلاسیون (۲):

۳ ( ۵ ) - فنیل - ۴۰۲۰۱ - تری آزول میتواند توسط اثر دیا زومتان  
به ۱ - متیل - ۵ - فنیل - ۴۰۲۰۱ - تری آزول تبدیل شود ( و این واکنش  
نشان میدهد که متیل به ازت ناحیه یک متصل میشود )



مکانیسم واکنش :

دیا زومتان دو حالت رزونانسی دارد که بصورت زیر است :



۲- کوآرترنیزاسیون ترکیبات تری آزول :

۴۰۲۰۱ - ۱ - H - تری آزول (۲) - این حلقه "۱" دارای دو اتم ازت  
N - ۲ , N - ۴ بایک جفت الکترون غیر اشتراکی است که میتواند  
آنها را برای کوآرترنیزاسیون در دسترس بگذارد و در این مورد تشکیل نمک  
با هر کدام از این اتمها محصولی تولید میکند که برای هر کدام میتواند