

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۱۵۴۸۶

دانشکده داروسازی



پایان نامه:

برای دریافت درجهء دکتری

موضوع:

سنتز و بررسی اثر ضد میکروبی و ضد قارچی مشتقات جدید

بنزایمیدازول

براهنمائی:

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش:

سارا عابدی فرد

شماره پایان نامه: ۲۹۳۶

سال تحصیلی: ۷۲ - ۱۳۷۱

## "بنام خدا"

سپاس خدایی را که سخنوران درستودن او بما نند و شما رگران شمردن  
نعمتهای او ندانند. خدایی که پای اندیشه تیزگام در راه شناسایی اولنگ  
است و سرفکرت ژرف روبه دریای معرفتش سنگ صفتهای او تعریف ناشدنی است  
وبه وصف در دنیا مدنی، در وقت ناگنجیدنی، وبه زمانی مخصوص نابودنی.  
سرلوحه دین شناختن اوست، و درست شناختن او با ورداشتن او و درست  
با ورداشتن او، بیگانه انگاشتن او، و بیگانه انگاشتن او را بسزا اطاعت نمودن  
وبه سزا اطاعت نمودن او، صفتها را از او زدودن.  
با شکیبایی بر طاعت خدا و دوری گزیدن از معصیت او، کامل ساختن  
نعمتهایش را بخواهید، که فردا به امروز نزدیک است و چه شتابان گذرد ساعتها  
در روزها، و روزها در ماه، و ماهها در سال، و سالها در دوران زندگی کوتاه.

"امام علی (ع)، نهج البلاغه"

تقدیم به :

پدر و مادر عزیزم که تمام موفقیت‌های زندگی

را مدیون محبت‌ها و فداکاری‌هایشان هستم .

تقدیم به :

همسر مهربانم ، که آرزویم خوشبختی اوست .

تقدیم به :

برادر عزیزم که وجودش سرشا را ز محبت است .

تقديم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی

\*\*\*\*\*  
با کمال تشکر از کلیه کارکنان آزمایشگاه شیمی آلی

و کنترل میکروبی .

\*\*\*\*\*

" فهرست مطالب "

==.==.==.==.==.==.==.==.==.==

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
۲	بررسی کلی مشتقات سنتز شده
۳	اثرات دارویی هسته ۱- متیل - ۵- نیتروبنزایمیدازول
۶	رابطهء ساختمان - فعالیت
۷	مکانیسم عمل و روشهای تهیهء بنزایمیدازول
۹	کینولین
۱۱	اثرات دارویی هسته کینولین
۱۲	رابطهء ساختمان و فعالیت
۱۳	مکانیسم عمل
۱۴	روشهای تهیهء کینولین
۱۸	ایندول
۱۹	اثرات دارویی هسته ایندول
۲۰	راه فیشرجهت تهیهء ایندول
۲۳	۲-دی نیتروکلروبنزن
۲۴	N- متیل، ۲-دی نیتروآنیلین



صفحه	عنوان
۲۴	N- متیل، ۴- نیتروارتوفنیلین دی آمین
۲۶	۱- متیل، ۵- نیترو، ۲- ( $\alpha$ - هیدروکسی تیل) بنزایمیدازول
۲۸	۱- متیل، ۵- نیترو، ۲- استیل بنزایمیدازول
۲۹	۵- متیل، ۲- نیتروبنزالدئید
۳۰	۲- آمینو، ۵- متیل بنزالدئید
۳۰	۲- (۱- متیل، ۵- نیترو، ۲- بنزایمیدازولیل) ۶- متیلکینولین
۳۲	۵- فلورو، ۲- نیتروبنزالدئید
۳۲	۲- آمینو، ۵- فلوروبنزالدئید
۳۳	۶- فلورو، ۲- (۱- متیل، ۵- نیترو، ۲- بنزایمیدازولیل) کینولین
۳۵	۴- کلرو، ۲- نیتروبنزالدئید
۳۶	۴- کلرو، ۲- آمینو بنزالدئید
۳۷	۷- کلرو، ۲- (۱- متیل، ۵- نیترو، ۲- بنزایمیدازولیل) کینولین
۳۸	۳- متوکسی ۶- نیتروبنزالدئید
۳۹	۲- آمینو ۵- متوکسی بنزالدئید
۴۰	۲- (۱- متیل، ۵- نیترو، ۲- بنزایمیدازولیل) ۶- متوکسی کینولین

صفحه	عنوان
۴۲	۲- استیل ۱- متیل ۵- نیترو بنزایمیدازول فنیل هیدرازون
۴۳	۲- (۱- متیل ۵- نیترو ۲- بنزایمیدازولیل) ایندول
۴۵	۳- (۱- متیل ۵- نیترو ۲- بنزایمیدازولیل) ایندول
۴۷	بررسی اثرات ضد میکروبی و ضد قارچی
۴۷	اصول
۴۸	وسایل و مواد لازم
۵۴	فعال کردن سوش های میکروبی
۵۶	روش بررسی اثر ضد قارچی
۵۹	خلاصه و نتیجه
۶۲	رفرانس

هدف از سنتز مشتقات ۲ - ( ۱ - متیل - ۵ - نیترو - ۲ - بنزایمیدازولیل -

زولیل) کینولین و ۲ - ( ۱ - متیل - ۵ - نیترو - ۲ - بنزایمیدازولیل)

این جدول شناخت داروهای نوین ضد پروتوزوا (ضدتریپانوزوما - ضد مالاریا

ضد ژیا ردیا زیس - ضد آمیبیا - ضد تریکومونا) می باشد .

به دلیل اهمیت ترکیبات هتروسیکل در ساختار شیمیایی داروهای

محققین در نقاط مختلف دنیا با سنتز حلقه های هتروسیکل جدید و متصل کردن

آنها به عوامل شیمیایی مختلف اثرات دارویی اختصاصی تر و بعضاً " اثرات

دارویی جدید از آنها میگیرند .

در این راستا در جولای ۱۹۸۱ سازمان بین المللی گسترش علوم شیمیایی

زیر نظر پروفسور پیر کراب به منظور بررسی ( I.O.C.D )\*

داروهای نوین برای مقابله با بیماریهای گرمسیری از قبیل مالاریا

وفیلاریا تشکیل گردید . ( ۱ ) ۱۱ آزمایشگاه در سراسر دنیا در گسترش این

برنامه همکاری دارند و بدین منظور این ترکیبات در آزمایشگاه شیمی آلی

دانشکده داروسازی زیر نظر استاد محترم دکتر عباس شفیع سنتز شد ، به این

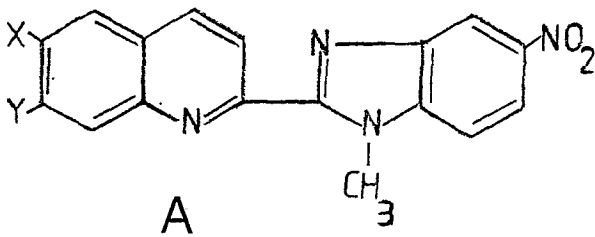
امید که دارویی موثر و جدید به بازار دارویی دنیا عرضه گردد .

\* International Organization for Chemical Sciences in Development.

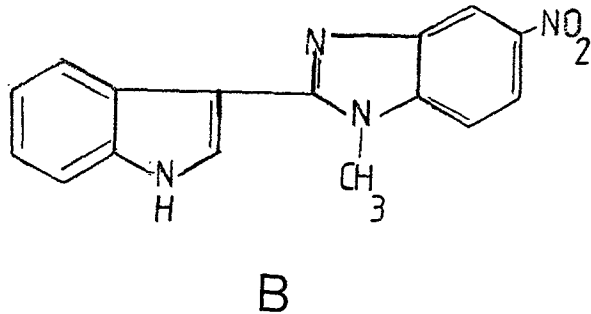
بررسی کلی مشتقات سنتز شده :

ترکیباتی که بعنوان داروهای ضدپروتوزوا جهت انجام تستهای فارما -

کولوژی سنتز گردیده عبارتند از :



1. X = F , Y = H
2. X = CH<sub>3</sub> , Y = H
3. X = CH<sub>3</sub>O , Y = H
4. X = H , Y = Cl



مشتقات (A) از دو قسمت تشکیل شده اند که شامل:

الف : هسته ۱ - متیل - ۵ - نیتروبنزایمیدازول

ب : هسته کینولین با استخلافهای فلوئور، متیل، متوکسی و کلر

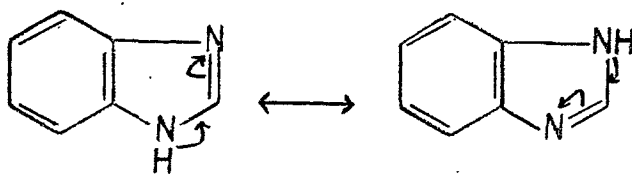
و مشتق (B) از ۲ هسته : ۱ - متیل - ۵ - نیتروبنزایمیدازول و ایندول

تشکیل شده است ابتدا به بررسی این سه هسته مهم داروئی پرداخته میشود.

## الف - بنزایمیدازول:

بنزایمیدازول از واکنش بین ارتوفنیلن دی آمین و اسیدفرمیک بدست

میآید.، جزو ترکیبات هتروسیکلیک بوده و ساختمان آن بصورت زیر است:



اثرات دارویی هسته ۱ - متیل - ۵ - نیتروبنزایمیدازول:

بنزایمیدازولها دارای اثرات ضدقارچ (۲) ، ضدپروتوزوا (۴)، ضدکرم

(۸) ، ضدویروس (۵) ، و ۵- نیتروبنزایمیدازول ها ، ضدسرطان (۷۶) و ضد-

باکتری (۳) میباشند.

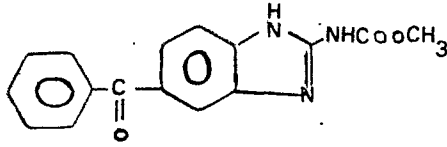
در صفحه بعد نمونه‌ای از این داروها به اختصار نمایش داده شده‌اند. (۸)

نا مشیمیا ئی یا نام تجارتنی سـا ختمان شیمیا ئی اشرفا رما کولوژی

درمان آسکاریا زیس،

مبندا زول

هیداتیت تریشین،



متیل (۵- بنزوئیل -۲-

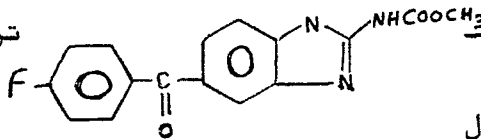
ضد فیلاریا

بنزایمیدا زولیل) کاربامات

انتروبیبا زیس

فلوبندا زول

تریگوریا زیس



متیل (۴- فلورو بنزوئیل) (۵-۲

۱ - بنزایمیدا زول ۲- ایل

کاربامات

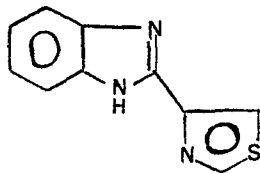
درمان انتخابی

تیا بندا زول

استرونژیلوئیدس

۲ - (۴- تیا زولیل) بنزایمید-

استر کورالیس،



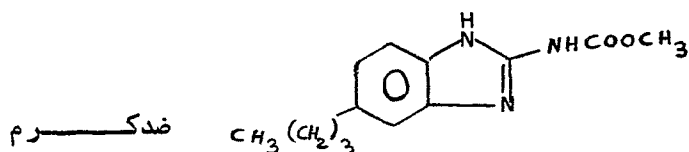
ازول

تریشینلا سپیرالیس

تریگوریس تریگورا

نام شیمیائی یا تجارتی      ساختمان شیمیایی      اشرافاً کولوژی

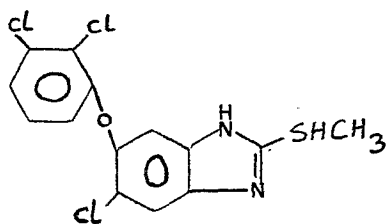
پاربندا زول



متیل - ۵ - بوتیل

بنزایمیدازول ۲ - ایل

کربامات



تری کلایندازول

موثر بر فلوک

۵ - کلرو - ۶ - (۲ و ۳ دی کلرو

فنوکسی) - ۲ - (متیل تیو)

کبدی

بنزایمیدازول

یک ترکیب جالب

موثر بر فیلاریا

که در تزریق زیر

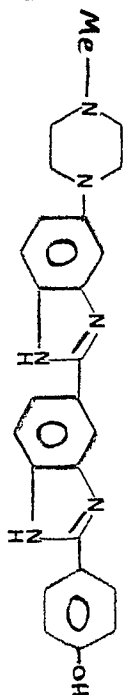
جلدی بر روی -

میکروفیلاریای

D. immitis

در سگ قویا " موثر بوده

است



HOE 33258