

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه تهران

موضوع:

سنتز مشتقات جدیدی از  
ایمیدازول

براهنمایی

استادارجمند آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش

مریم مفاخری

سال تحصیلی ۶۵ - ۱۳۶۴ شماره پایان نامه:

۹۶۰۴

تقديم به :

پدر و مادر عزیزم

تقديم به :

خواهران مهربانم

تقدیم به :

استادگرامی ام آقای دکتر عباس شفیعی

باقدردانی از استادان گرامی دانشکده داروسازی

باتشکرا زدوشیزه سیمین هنرکار که زحمت تایپ رساله  
بعهدء ایشان بوده است .

## فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	بیشگفتار
۵	ساختمان داروهای مشتق از نیتروایمیدازول
۶	موارد استعمال نیتروایمیدازولها
۸	مکانیسم اثر نیتروایمیدازولها
	چگونگی ایجاد گاز هیدروژن در میکروارگانیسم های بی‌هوازی
۹	ونقش‌مهارى نیتروایمیدازولها
۱۲	علت سمیت انتخابی نیتروایمیدازولها
۱۴	چگونگی تاثیر نیتروایمیدازولها بر روی DNA
۱۶	اثرات ضد تومری نیتروایمیدازولها
۱۹	رابطهء ساختمان با فعالیت
۲۰	۲- پیریدیل ایمیدازولها و مهار آنزیم گزانتین اکسیداز
	بخش تجربی
۲۶	تهیه ۱ H - ۲ - (۲- پیریدیل) ایمیدازول
۲۹	تهیه ۱ H - ۴ و ۵ دی نیترو، ۲- (۲- پیریدیل) ایمیدازول
۲۹	تهیه ۱ H - ۴ (۵) منونیترو، ۲- (۲- پیریدیل) ایمیدازول

عنوان

صفحه

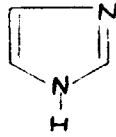
- تهیه ۱- متیل، ۴ و ۵- دی نیترو، ۲- (۲- پیریدیل) ایمیدازول ۳۱
- تهیه ۵- آمینو، ۱- متیل، ۴- نیترو، ۲- (۲- پیریدیل) ایمیدازول ۳۲
- تهیه جسمی به فرمول خام  $C_{18}H_{20}N_{10}$  ۳۷
- تهیه ۱- متیل، ۵- نیترو، ۲- (۲- پیریدیل) ایمیدازول ۴۰
- تهیه ۴- برم، ۱- متیل، ۵- نیترو، ۲- (۲- پیریدیل) ایمیدازول ۴۲
- تهیه ۱ H - ۲- (۴- پیریدیل) ایمیدازول ۴۵
- تهیه ۴ و ۵ دی نیترو، ۲- (۴- پیریدیل) ایمیدازول ۴۵
- تهیه ۴ (۵) منونیترو، ۲- (۴- پیریدیل) ایمیدازول ۴۵
- تهیه ۱ H - ۴ و ۵- دی برم، ۲- (۲- پیریدیل) ایمیدازول ۴۹

## پیشگفتار:

ملکولهای زیادی را می شناسیم که از نظر بیولوژیکی حائز اهمیت اند و هسته اصلی آنها را ایمیدازول تشکیل می دهد و یا ایمیدازول بخشی از ملکول آنهاست. اسید آمینه هیستیدین، واسطه ای شیمیائی نظیر هیستامین و آلانتوئین که محصول نهایی متابولیسم نیتروژن در بعضی حیوانات می باشد، مشتقاتی از ایمیدازول هستند. در میان الکلوئیدها پیلوکارپین از خانواده ایمیدازول است و در میان دسته های گوناگون داروهای سنتتیک نیز بارها هسته ایمیدازول را دیده ایم: سایمتیدین مهارکننده گیرنده  $H_2$  هیستامین که مانع از ترشح اسید معده می شود. متی ما زول که در پرکاری تیروئید تجویز می گردد کلوتریما زول، میکونا زول، مترونیدازول که داروهای بر ضد باکتری، قارچ، پروتوزوئ و شکر هستند. آزاتیوپیرین، دکربازین و میسونیدازول، سده دارو از دستجات مختلف داروهای ضد سرطان و همچنین دهها داروی دیگر از ایمیدازول منشاء گرفته اند.

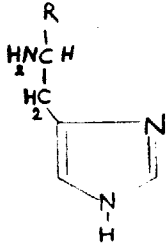
بعلا اهمیت این ترکیب هتروسیکل است که آزمايشگاههای زیادی در سراسر دنیا مشتقات مختلفی از آنرا سنتز کرده، اثرات فارماکولوژیکی آنها را بررسی می کنند. آزمايشگاه شیمی آلی دانشکده داروسازی دانشگاه تهران





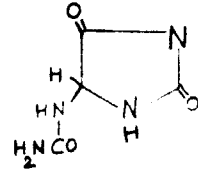
Imidazole

(or iminazole or glyoxaline)

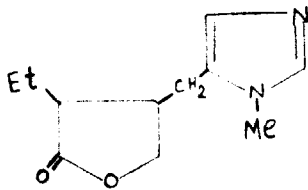


Histidine (R=CO<sub>2</sub>H)

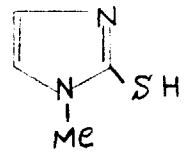
Histamine (R=H)



Allantoin

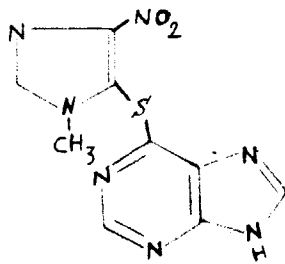


Pilocarpine



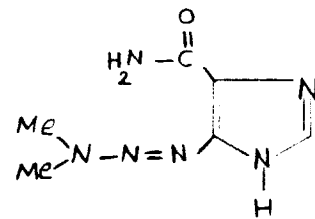
Methimazole

(Tapazole<sup>R</sup>)

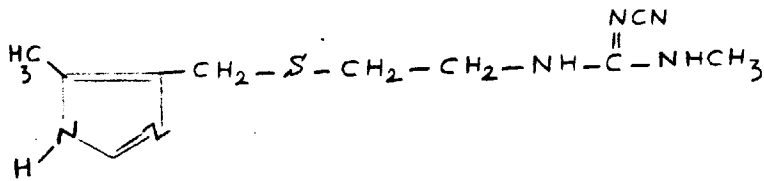


Azathioprine

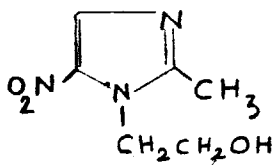
(Imuran<sup>R</sup>)



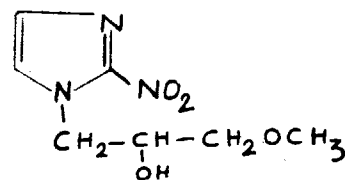
Dacarbazine



Cimetidine



Metronidazole



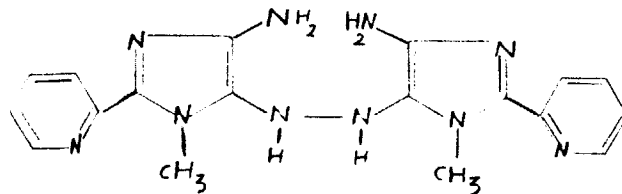
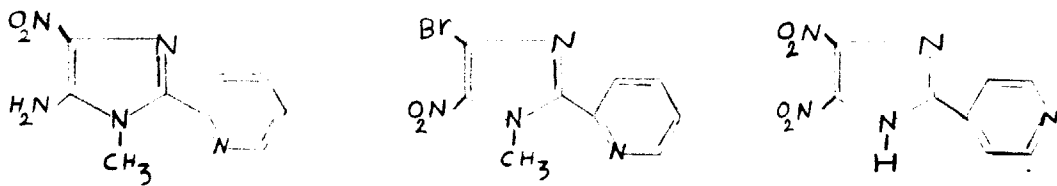
Misonidazole

نیز، آزمايشگاهي پيشرو در زمينه سنتز مشتقات جديدي از ايميدازول مي باشد

که اشرا ت فارما کولوژيکي بسياري از آنها نيز بررسي و تائيد شده است .

در اين رساله نيز سنتزها ر مشتق جديدا ز ايميدازول مورد بحث قرار

مي گيرد (شکل زير) .



بعلاوه روش سنتز ۲- (۵۴ دی برموا-۱- متیل، ۲- ايميدازوليل) پيريدين و

روش جديدي براي سنتز ۴- (۵) متوبرموا-۱- ۲- ايميدازوليل) پيريدين

نيز ارائه مي گردد . تحقيقات فارما کولوژيکي که فکر سنتز اين اجسام را بوجود

آورده اند فهرست وار در زير بيان شده است :

- نيترو ايميدازولها بخصيص ۵- نيترو ۱- متیل ايميدازولها داراي اشرا ت

ضد باکتری ، ضد پروتوزوئ و ضد کرم هستند . (۱۳ و ۱۰) .

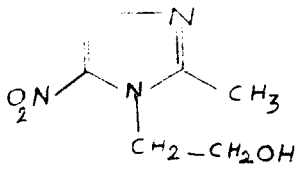
– ۵- آمینوایمیدازولها ضد کرم می باشند (۱۱).

– مشتقات ۲- پیریدیل، H<sub>1</sub> – ایمیدازول مها رکننده، گزارنتین اکسیداز هستند (۹).

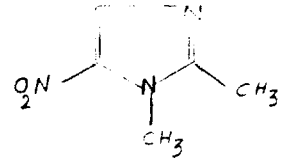
– مشتقات ۲- پیریدیل، H<sub>1</sub> – ایمیدازولها اثرات ضد فشارخون دارند (۱۲).

تحقیقات جالب و گسترده ای پیرامون مکانیسم عمل ضد میکروبی، ضد انگلی و ضد توموری ۵- نیتروایمیدازولها صورت پذیرفته که روشن کننده، پاره ای زوایای تاریک در مورد طیف اثر گسترده و رابطه ساختمان و فعالیت این ترکیبات، می باشد. همچنین بررسی هایی بر روی اثرات ضد گزارنتین اکسیدازی ۲- پیریدیل ایمیدازولها انجام گرفته است که در بخش اول رساله بر آنها مروری خواهیم داشت.

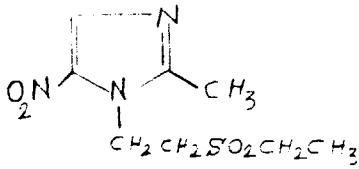
شکل ۲ - ساختمان داروهای مشتق از نیتروایمیدازول



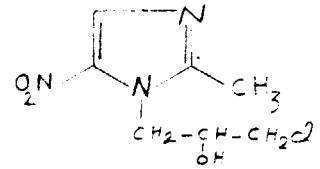
Metronidazole



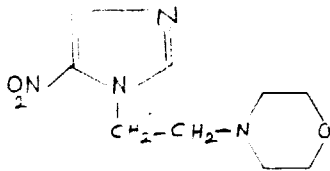
Dimetridazole



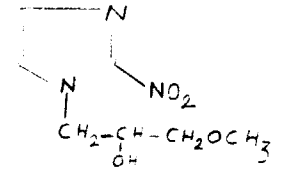
Tinidazole



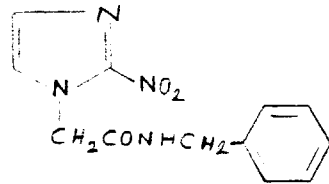
Ornidazole



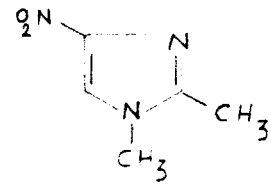
Nimorazole (nitrimidazine)



Misonidazole



Benznidazole



8609 RP

جدول ۱ : موارد استعمال نیتروایمیدازولها : (۱۷ و ۱۳ و ۱۰)

دارو	بیماری	اثرگانه نیمه‌بیماری
مترونیدازول	آلودگی با تریکومونا، واژینیت آنزین ونسان بیماری کرون آمیبیا زروده‌ای و کبدی عفونت بعد از عمل جراحی	تریکوموناس واژینالیس با کتروئیدها، فوزوبا کتریوم با کتروئیدها (؟) آنتا موبا هیستولیتیکا با کتروئیدها، کلستریدیا، فوزوبا کتریوم کلستریدیا ژیاردیا لامبلیا دراکون کولامدیننسیس - تومورهای کم اکسیژن (به همراه رادیوتراپی)
دی‌متریدازول	آنتروپاتیت عفونی طیور که پا سیاه شدن سر مشخص میشود (سیاه سر) اسهال خوک	هیستوموناس ملاگرا دیس
تینیدازول	آمیبیا ز	آنتا موبا هیستولیتیکا
بنزنیدازول	بیماری شاگاس	تریپانوزوما کروز
اورنیدازول	آمیبیا ز تریکوموناس آلودگی با ژیا ردیا	آنتا موبا هیستولیتیکا تریکوموناس واژینالیس ژیاردیا لامبلیا

## ادامه جدول شماره ۱ :

ارگانسیم بیما ریزا	بیماری	دارو
تریکوموناس واژینالیس	آلودگی با تریکوموناس	نیمورازول (نیترا یمیدا زین)
-	همراه با رادیوتراپی در درمان تومورهای کم اکسیژن	میسونیدازول

### مکانیسم اثر نیتروایمیدازول ها :

وقتی ارگانسیمها جمعی به بدن انسان، حیوان یا گیاهی حمله کرده سبب بیماری اومی گردد به ماده‌ای احتیاج داریم که دارای حداقل سمیت برای میزبان بوده ولی باعث نابودی ارگانسیمها نگردد. در چنین شرایطی، اختلافاتی که در ساختمان سلولی (در مورد واکاریوتها و پروکاریوتها)، روندهای بیوسنتتیک و مکانیسمهای بیوشیمیائی موجودات زنده وجود دارد، امکان طراحی داروهای با سمیت انتخابی علیه عوامل بیماری‌زا را می‌دهد. در این میان نیتروایمیدازولها (جدول ۱ و شکل ۲) با طیف اثری و رای مرزهای عمده<sup>۶</sup> طبقه‌بندی موجودات زنده، دارای سمیت انتخابی بر علیه تعداد زیادی از باکتریها، پروتوزوئرها، آمیبها و حتی تانودها می‌باشند، علاوه بر این در رادیوتراپی تومورهای ناشی از سلولهای کم‌اکسیژن (*hypoxic*) نیز بعنوان حساس‌کننده<sup>۶</sup> تومور نسبت به اشعه (*radiosensitizer*) بکار می‌روند. علت این سمیت انتخابی غیر معمول نیتروایمیدازولها، تداخل این ترکیبات با روندهای بیوشیمیائی است که منحصراً در ارگانسیمهای بی‌هوازی و سلولهای کم‌اکسیژن و یا بدون اکسیژن (*anoxic*)، دیده می‌شود.

در ۱۹۷۰ ادواردز و ماتیسون طی تحقیقاتی که بر روی تریکوموناس