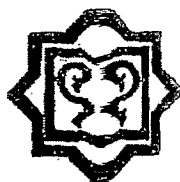


مجلس  
زنگنه  
خردا علم



۱۲۷۴۷۷



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

سنتز مشتقات جدید ۵- (۵- نیتروفور ان ۲- ایل) - ۴،۳،۱- تیادiazol-۲- ایل

تیومتیل آمیدهای پیرازینی

توسط:

محبوبه صفایی

۱۳۸۸ / ۹۶ / ۲  
تسلیت مدرک علمی بزرگ

به راهنمایی:

دکتر فریدون دریایی

دکتر مصطفی پورنامداری

شماره پایان نامه: ۵۲۲

خرداد ماه ۱۳۸۸

۱۲۷۴۶۷

تقدیم به پدر و مادر عزیزتر از جانم:

آنانکه اسطوره‌های کودکیم هستند و این چنین بودنم را می‌یونشان، مستم و هر آنچه دارم از

محبت‌های بی‌شائبه آنهاست. آنانکه رنج دوری را بر خود هموار ساختند و نگاه پر مهر و دست

یارگیرشان بدرقه راهم بود. به پاس تمام محبت‌ها و صبر و رنجشان.

تقدیم به خانواده‌ی همسرم:

به پاس تمام تلاش‌های بی‌دریغشان

بهار زندگیشان بی‌خزان باد

تقدیم به همسر م حسام عزیز:

او که گرمای وجودش همواره گرمابخش وجودم است و وجود پر مهرش تکیه گاهم، آن که نگاه پر امیدش امیدبخش فردایی روشن است. به پاس صفای باطنی و پاکی روحش.

سر و وجودش سرسبز و استوار باد

تقدیم به خواهران عزیزم:

مریم و نسیرین و همسران کرانقدرشان

که وجود پر مهرشان پایه امید و دگرگونی و دست یاریکشان آشنا ترین و صمیمی ترین دست برای یاریم در زندگی بوده است. تجلیگاه آرزوهایم آینده روشن آنهاست.

تقدیم به عزیزترین دوستان و همراهانم

فرزانه، سارا، زهرا، مهسا، سمانه و غزاله عزیز و تمامی دوستان دور و دی ۸۲

آنان که ترانه زیبای دوستی را به زبان محبت سرودند و من شایستگی یافتن تا دوستشان بدارم. دوستانی همراه و همراهانی در غربت تقدیم به وجود پر مهرشان و با آرزوی خوشبختی و موفقیت در تمام مراحل زندگی.

تقدیر و شکر:

در اینجا بر خود واجب دانسته از استاد ارجمند و گرانمایه جناب آقای دکتر فریدون دریایی که با  
ارشادات و راهنمایی‌های اندیشمندان خود مراد انجام این پژوهش یاری و مساعدت نموده‌اند  
صمیمانه شکر و سپاسگزاری می‌نمایم. چرا که تلاش مستمر و نظریات خردمندان آنجناب چراغی بر  
فروغ در طول مراحل پژوهش، شمع بوده و از خداوند متعال توفیق روز افزون ایشان را در فتح قله  
علم و معرفت خواستارم.

و با شکر از

جناب آقای دکتر مصطفی پورنماداری

به پاس زحمات بی دریغشان

و باشکراز:

جناب آقای دکتر عباس پرداختی ریاست محترم دانشکده

جناب آقای دکتر مهدی انصاری معاونت محترم دانشکده

سرکار خانم فریبا شریفی فر معاونت محترم دانشکده

و باشکراز تمامی پرسنل دانشکده

باشد که خداوند متعال در همه حال یاور آنان باشد

## فهرست مطالب

| صفحه | عنوان         |
|------|---------------|
| I    | خلاصه فارسی   |
| III  | خلاصه انگلیسی |

## فصل اول : مقدمه

|    |  |
|----|--|
| ۲  | ۱-۱- تاریخچه                                       |
| ۲  | ۲-۱- اپیدمیولوژی                                   |
| ۳  | ۳-۱- عامل بیماری سل                                |
| ۳  | ۱-۳-۱- مایکوباکتری ها                              |
| ۳  | ۲-۳-۱- اجزای دیواره ی سلولی باسیل سل               |
| ۶  | ۴-۱- مکانیسم بیماری زایی                           |
| ۷  | ۵-۱- یافته های بالینی                              |
| ۷  | ۶-۱- روش های تشخیص بیماری سل                       |
| ۷  | ۱-۶-۱- تشخیص آزمایشگاهی                            |
| ۸  | ۲-۶-۱- بررسی میکروسکوپی باکتری های اسید- قست (AFB) |
| ۸  | ۳-۶-۱- کشت مایکوباکتریایی                          |
| ۸  | ۴-۶-۱- روش های رادیوگرافی                          |
| ۸  | ۵-۶-۱- تست پوستی PPD                               |
| ۸  | ۶-۶-۱- تست های سرولوژیک                            |
| ۹  | ۱-۷-۱- درمان                                       |
| ۹  | ۲-۷-۱- رژیم های درمانی                             |
| ۱۰ | ۳-۷-۱- مقاومت دارویی                               |

|    |   |
|----|---|
| ۱۱ | ۸-۱- بررسی داروهای مورد استفاده در درمان سل     |
| ۱۱ | ۱-۸-۱- ایزونیازید                               |
| ۱۱ | ۲-۸-۱- ریفامپین                                 |
| ۱۲ | ۳-۸-۱- اتامبوتول                                |
| ۱۳ | ۴-۸-۱- پیرازین آمید                             |
| ۱۳ | ۵-۸-۱- اتیونامید                                |
| ۱۴ | ۶-۸-۱- تیواستاژون                               |
| ۱۴ | ۷-۸-۱- سیکلوسرین                                |
| ۱۵ | ۸-۸-۱- پارا آمینو سالی سیلیک اسید               |
| ۱۵ | ۹-۸-۱- استرپتو مایسین                           |
| ۱۶ | ۱-۹-۱- حلقه تیادiazول                           |
| ۱۶ | ۲-۹-۱- اثرات درصافی ترکیبات حاوی حلقه تیادiazول |

### فصل دوم : مواد دستگاہها و روشها

|    |   |
|----|---|
| ۲۱ | ۱-۲- مواد مورد استفاده  |
| ۲۲ | ۲-۲- دستگاہ های مورد استفاده  |
| ۲۳ | ۳-۲- سنتز مواد طراحی شده  |
| ۲۳ | ۲-۳-۱- سنتز ۱- (۲- کلرواستیل) - ۴- (۴،۳- دی کلروفنیل) پیرازین   |
|    | ۲-۳-۲- سنتز ۱- (۴- (۴،۳- دی کلروفنیل) پیرازین - ۱- ایل) - ۲- (۵- (۵- نیتروفوران - ۲- ایل) - ۴،۳،۱- تیادiazول  |
| ۲۴ | تیادiazول - ۲- ایل تیو] اتانون  |
| ۲۵ | ۲-۳-۳- سنتز ۱- (۲- کلرواستیل) - ۴- فنیل پیرازین   |
|    | ۲-۳-۴- سنتز ۱- (۴- فنیل) پیرازین - ۱- ایل] - ۲- (۵- (۵- نیتروفوران - ۲- ایل) - ۴،۳،۱- تیادiazول - ۲- ایل تیو] |
| ۲۶ | اتانون  |



|    |   |
|----|---|
| ۲۷ | ۲-۳-۵- سنتز ۱- (۲-کلرواستیل) - ۴ - (۴-متوکسی فنیل) پیرازین  |
| ۲۸ | ۲-۳-۶- سنتز ۱- [۴- (۴-متوکسی فنیل) پیرازین - ۱- ایل] - ۲ - [۵- (۵- نیترو فوران - ۲- ایل) - ۴،۳،۱- تیادiazول - ۲- ایل تیو] اتانول  |
| ۲۹ | ۲-۳-۷- سنتز ۱- (۲-کلرواستیل) - ۴ - (۴-متیل فنیل) پیرازین  |
| ۳۰ | ۲-۳-۸- سنتز ۱- [۴- (۴-متیل فنیل) پیرازین - ۱- ایل] - ۲ - [۵- (۵- نیترو فوران - ۲- ایل) - ۴،۳،۱- تیادiazول - ۲- ایل تیو] اتانول    |
| ۳۱ | ۲-۳-۹- سنتز ۱- (۲-کلرواستیل) - ۴ - (۴- نیترو فنیل) پیرازین  |
| ۳۲ | ۲-۳-۱۰- سنتز ۱- [۴- (۴- نیترو فنیل) پیرازین - ۱- ایل] - ۲ - [۵- (۵- نیترو فوران - ۲- ایل) - ۴،۳،۱- تیادiazول - ۲- ایل تیو] اتانول |

### فصل سوم : نتایج

|    |   |
|----|---|
| ۳۴ | ۳-۱-۱- نتایج                            |
| ۳۵ | ۳-۲-۱- ساختمان شیمیایی ترکیبات - حدواسط |
| ۳۶ | ۳-۲-۲- مشخصات فیزیکی مشتقات - حدواسط    |
| ۳۷ | ۳-۳-۱- ساختمان شیمیایی ترکیبات - نهایی  |
| ۳۸ | ۳-۳-۲- مشخصات فیزیکی ترکیبات - نهایی    |

### فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری

|    |                  |
|----|------------------|
| ۴۰ | بحث و نتیجه گیری |
|----|------------------|

### فصل پنجم : منابع

|    |       |
|----|-------|
| ۴۴ | منابع |
|----|-------|

## خلاصه:

مقدمه: سل همچنان به عنوان یک عامل تهدید کننده سلامتی انسان در دنیای امروز شناخته می شود. در هر سال ۸ میلیون نفر فرم فعال باکتری مایکو باکتریوم توبرکلوزیس را نشان می دهند که نزدیک ۲۵٪ آنها علائم بیماری را بروز داده که در نتیجه آن تقریباً ۵۵۰۰ نفر در هر روز جان خود را از دست می دهند.

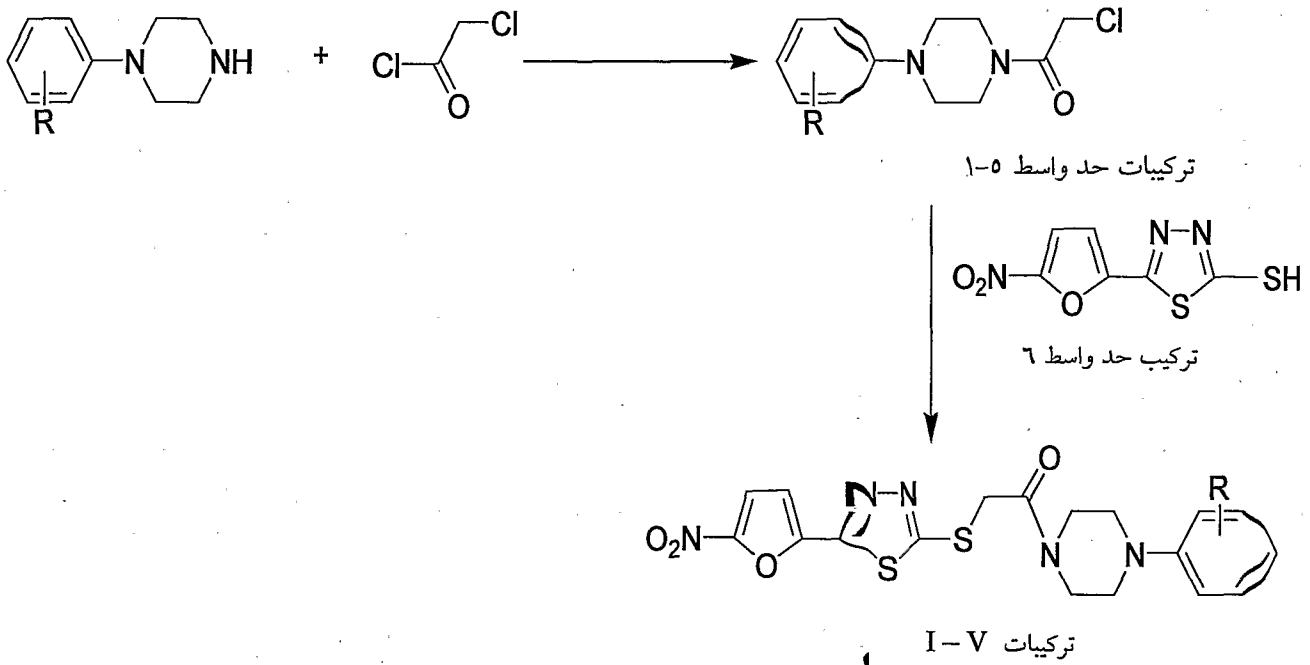
یافته ها: تحقیقات اخیر نشان داده اند که بسیاری از مشتقات ۵- (۵- نیتروفوران-۲- ایل)-، ۱، ۳، ۴- تیادiazول که در ناحیه ۵ حلقه تیادiazول آنها استخلاف مناسب جایگزین گردیده است، دارای اثرات ضد سل خوبی می باشند. براین اساس در این پروژه یک سری جدید از مشتقات ۵- (۵- نیتروفوران-۲- ایل)-، ۱، ۳، ۴- تیادiazول-۲- ایل تیومتیل آمیدهای پیرازینی با اثر احتمالی ضد سل طی طراحی و سنتز گردیدند.

روش: برای سنتز این سری از ترکیبات طبق شمای ۱، در ابتدا مشتقات مختلف آریل پیرازین را با کلرواستیل کلراید واکنش داده و بعد از خالص سازی، حدواسط بدست آمده را با ۵- (۵- نیتروفوران-۲- ایل)-، ۱، ۳، ۴- تیادiazول-۲- تیول واکنش دادیم.

نتیجه گیری: ترکیبات طراحی شده با بازدهی نسبتاً خوبی طی روش ذکر شده در بالا، همگی ساخته شده و ساختارشان توسط NMR و IR تأیید گردید.

کلمات کلیدی: سل، سنتز، تیادiazول، پیرازین.

شماي ۱- روش سنتز ترکیبات طراحی شده



## Summary

**Introduction:** Tuberculosis has remained the main cause of death among infectious diseases. Annually, In more than 8 million people the latent form of TB advances to the active TB and about 25% of those people exhibit clinical symptoms, eventually 5500 men lose their lives every day.

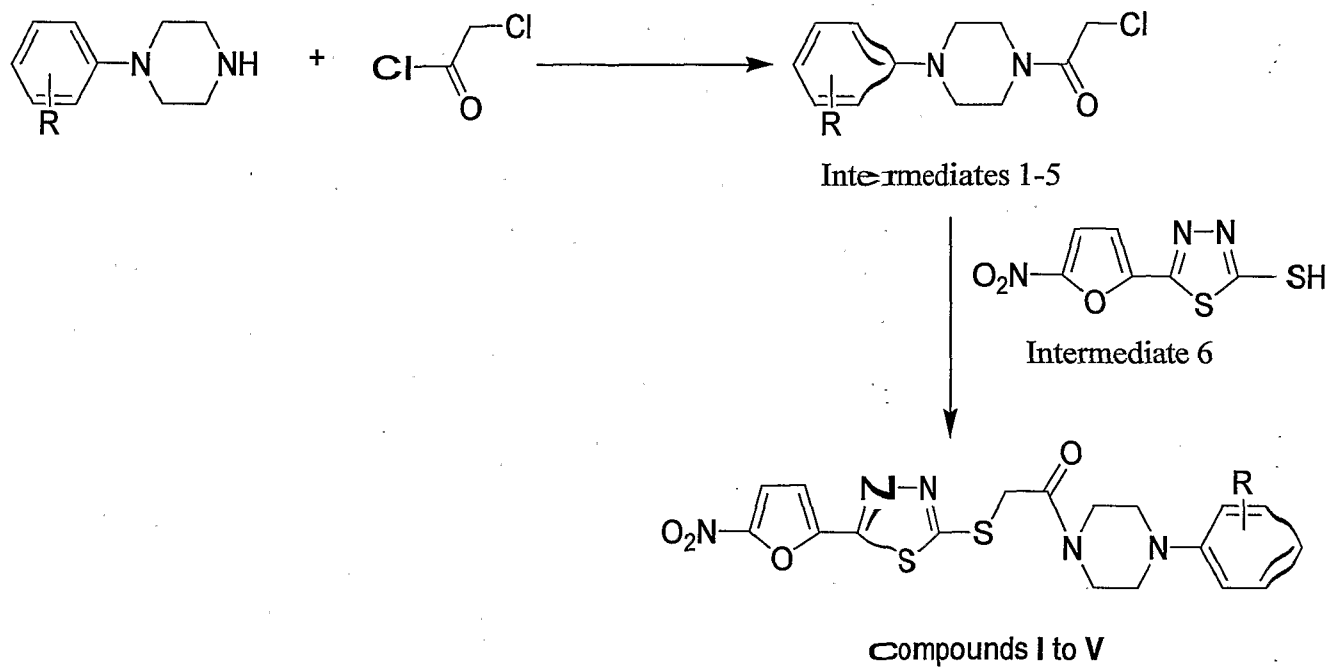
**Background & logic:** Recently, researchers found that some derivatives of 5-nitro-2-furyl-1,3,4- thiadiazole with an appropriate substitution on 5-position of their thiadiazole rings had good activity against tuberculosis. Based on the aforementioned finding, some novel derivatives of arylpiperazinyl 5-(5-nitrofuran-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl) thiomethyl amides with probable anti-tuberculosis activity were designed and synthesized.

**Methods:** Following the reaction of arylpiperazines with chloroacetyl chloride all intermediates were synthesized, then, the intermediates were reacted with 5-(5-nitrofuran-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-thiol to produce the relevant final compounds.

**Results :** All designed compounds, were synthesized in good yields and their structures were confirmed using IR and NMR spectroscopic techniques.

**Keywords :** Tuberculosis, Synthesis, Thiadiazole, Piperazine.

**Scheme 1. Synthetic method for designed compounds**



# فصل اول:

مقدمه

## ۱-۱- تاریخچه

بیماری سل یکی از قدیمی ترین بیماری هایی است که انسان را مبتلا می کند و این مطلب با کشف سل ستون فقرات در یکی از مومیایی های مصری تأیید شده است. یونانی ها به این بیماری Phthisis می گفتند که به خاطر بروز لاغری عمومی در اشکال مزمن بیماری بوده است. در سال ۱۸۸۲ کخ عامل بیماری سل را یافت و کشف خود را در سالن کنفرانس انجمن فیزیولوژیست های برلین اعلام نمود. بهبود وضعیت اقتصادی - اجتماعی و جدا کردن بیماران در آسایشگاه ها در نیمه اول قرن بیستم تأثیر مثبتی در اپیدمیولوژی سل گذاشت (۱).

## ۱-۲- اپیدمیولوژی

طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)<sup>۱</sup> هر ساله ۸ تا ۱۰ میلیون مورد جدید به سل مبتلا می شوند که از این میان ۳ تا ۴ میلیون نفر جان خود را از دست می دهند. اغلب موارد بیماری در آسیا، سپس آفریقا و آمریکای لاتین مشاهده می شود. تعداد موارد در بسیاری از کشورهای صنعتی با سرعت ثابتی رو به کاهش بود، ولی از دهه ۱۹۸۰ به بعد رو به افزایش گذاشت این پدیده برای اولین بار در ایالت متحده و پس از آن در بسیاری از کشورهای اروپایی نیز مشاهده گردید. چندین عامل در افزایش میزان سل در ایالت متحده دخالت داشته اند که مهمترین آنها عبارتند از: عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، مهاجرت از کشورهایی که شیوع سل در آنها بالاست، ظهور سل مقاوم به چند دارو، فقر، بی خانمانی و اعتیاد. در صورتی که وضعیت کنترل سل در جهان به همین صورت باقی بماند و تلاش های کنترلی بیشتری صورت نگیرد ممکن است میزان موارد سالانه سل تا سال ۲۰۲۰ تا ۴۰ درصد افزایش یابد (۲ و ۳).

<sup>1</sup> World Health Organization

### ۱-۳- عامل بیماری سل

#### ۱-۳-۱- مایکوباکتریها (۴ و ۵)

مایکوباکتریوم‌ها باکتری‌های هوازی و باسیلی شکلی هستند که اسپور تشکیل نمی‌دهند. بیش از ۵۰ گونه مایکوباکتریوم وجود دارند که بسیاری از آنها ساپروفیت هستند. مایکو باکتریوم‌ها به راحتی رنگ نمی‌گیرند ولی وقتی که رنگ گرفتند در برابر از دست دادن رنگ خود بوسیله اسید یا الکل مقاومت می‌کنند و بنابراین باسیل‌های مقاوم به اسید (acid-fast) نامیده می‌شوند.

مایکوباکتریوم تویرکلوزیس عامل ایجاد بیماری سل و مایکوباکتریوم لپره عامل ایجاد بیماری جذام از معروف ترین و قدیمی ترین عوامل بیماری زایی در انسان می باشند. مایکوباکتریوم آویوم - ایترا سلولار و دیگر مایکوباکتریوم‌های غیرتیبیک اغلب بیماران مبتلا به ایدز و یا کسانی که ضعف سیستم ایمنی دارند را مبتلا می کنند (۴).

#### ۱-۳-۲- اجزای دیواره سلولی باسیل سل

اجزایی که در زیر ذکر می‌شوند عمدتاً در دیواره‌های سلولی مایکوباکتریوم‌ها یافت می‌شوند (شما ۲). دیواره‌های سلولی مایکو باکتریوم‌ها می‌توانند باعث القای حساسیت تأخیری و مقداری مقاومت نسبت به عفونت شوند.

#### الف) لیپدها:

این چربی‌ها شامل میکولیک اسید (اسیدهای چرب دارای گروه‌های  $\beta$  - هیدروکسی -  $\alpha$  - آلکیل دارای ۷۸ تا ۹۰ کربن) صوم‌ها و فسفات‌ها می‌باشند. در دیواره سلولی چربی‌ها اغلب به پروتئین‌ها و پلی ساکاریدها متصل‌اند. دی پپتیدهای مورامیل (از واحدهای پپتیدوگلیکان) که با



اسیدهای میکولیک ترکیب شده اند می توانند باعث تشکیل گرانولوم شوند. فسفولیپیدها باعث ایجاد تکروز پنیری می شوند.

صهترین جنبه تمایز مایکو باکتریومها در مقایسه با سایر میکروارگانیسم ها وجود همین اسیدهای صیکولیک می باشد.

### ب) پروتئین ها :

هر نوع از مایکو باکتریوم ها چندین پروتئین دارند که واکنش تویرکولین را ایجاد می کنند. پروتئین های متصل به یک بخش مومی می توانند حساسیت به تویرکولین را القا کنند، آنها همچنین می توانند باعث تشکیل آنتی بادی های متفاوت شوند.

### ج) پلی ساکاریدها :

مایکروباکتریوم ها دارای پلی ساکاریدهای مختلف می باشند که نقش بیماری زایی آنها نامشخص است. آنها می توانند باعث القای حساسیت فوری شوند و همچنین می توانند به عنوان آنتی ژن هایی برای واکنش با سرم اشخاص بیمار به کار گرفته شوند.



## ۱-۴- مکانیسم بیماری زایی

مایکو باکتریوم ها در درون قطره هایی با قطر یک تا ۵ میکرون استنشاق شده به آلوئول ها می رسند. باسیل های سل با گسترش مستقیم از طریق مجاری لنفاوی و گردش خون و از طریق برونش ها و لوله گوارشی در بدن میزبان پخش می شوند در عفونت اولیه باسیل های سل اغلب از محل اولیه به کمک رگ های لنفاوی به گره های لنفاوی ناحیه ای منتشر می شوند، باسیل ها ممکن است انتشار بیشتری یافته به گردش خون برسند که از این طریق به تمام ارگان های بدن خواهند رسید (انتشار ارزنی). هنگامی که یک میزبان برای نخستین بار با باسیل سل برخورد می کند معمولاً مراحل زیر مشاهده می شود:

- ۱- یک ضایعه اگزوداتیو حاد که تکامل یافته و سریعاً به مجاری لنفاوی و گره های لنفاوی ناحیه ای گسترش می یابد، معمولاً این ضایعات در بافت ها سریعاً بهبود می یابند. این نوع ضایعه از یک واکنش التهابی حاد همراه با تجمع مایع ادم، لکوسیت های PMN<sup>۲</sup> و بعداً مونوسیت ها، در اطراف باسیل های سل تشکیل شده و بخصوص در بافت ریه دیده می شود.
- ۲- گره لنفاوی معمولاً دچار نکروز پنیری شدید شده، اغلب کلسیفیه می شود.
- ۳- آزمون توبریکولین مثبت می شود.

در عفونت اولیه، هر قسمتی از ریه ممکن است دچار عفونت گردد، ولی عمدتاً قاعده ریه درگیر عفونت می گردد.

عفونت ثانویه معمولاً توسط آن دسته از باسیل های سل ایجاد می شود که در ضایعات اولیه زنده مانده اند. سل ثانویه با ضایعات بافتی مزمن، تشکیل توبرکل ها، نکروز پنیری و فیروز مشخص

<sup>۲</sup> Poly Morpho Nuclotide

می‌شود. نوع مجدداً فعال شده تقریباً همیشه در قلّه ریه (جایی که فشار اکسیژن بالاترین است) ایجاد می‌شود.

### ۱-۵- یافته های بالینی

از آنجا که سل هر عضوی را در گیر می کند، تظاهرات بالینی متنوع است. خستگی، ضعف، کاهش وزن و تب، گرفتاری ریوی موجب سرفه های مزمن و خلط خونی می شود که معمولاً در ضایعات خیلی پیشرفته دیده می شود. منتریت و همچنین گرفتاری دستگاه ادراری ممکن است در غیاب سایر علایم سل رخ دهد. انتشار خونی یا سیل سل موجب سل ارزنی می شود که با ضایعات در بسیاری از اعضا همراه است و موجب مرگ و میر بالا می گردد.

### ۱-۶- روش های تشخیص بیماری سل

#### ۱-۶-۱- تشخیص آزمایشگاهی

نشانه های بالینی، کلید تشخیص در بیماری سل است. در بیماران با خطر زیاد، تشخیص مشکل نیست مثل الکلیهای بی خانمان که با علائم تپیک و عکس قفسه سینه کلاسیک یعنی انتشار بیماری در لوبهای فوقانی ریه به همراه وجود حفره مراجعه می کنند. در اغلب موارد، تشخیص در ابتدا زمانی داده می شود که عکس قفسه سینه شخصی که به خاطر مشکلات ریوی مراجعه کرده است، غیر طبیعی باشد. اگر بیمار عارضه ای که سیستم ایمنی او را سرکوب کند نداشته باشد در عکس قفسه سینه علائم معمول یعنی انتشار به کوب فوقانی به همراه حفره دار بودن مشاهده می گردد.

از طرف دیگر در بیمارانی که سیستم ایمنی آنها تضعیف شده است مثل مبتلایان به HIV، ممکن