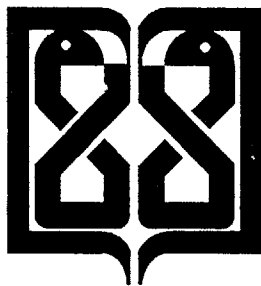


۲۶۲۶۹

۱۳۷۸ / ۶ / ۲۹



دانشگاه علوم پزشکی تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع :

بررسی رابطه و اثر مشتقات کینولونها

به راهنمایی :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر مسعود محمودیان

استاد مشاور :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی

۳۸۳۳/۲

نگارش :

بهزاد سلمانی صادقی

بهار ۱۳۷۸

۲۶۲۶۹

تقدیم به:

پدرم که همواره مشوق من برای تلاش
بیشتر بوده است.

تقدیم به :

برادران و خواهران عزیزم، که محبتشان
همیشه گرمابخش زندگیم است.

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر محمودیان

تقدیم به :

مادر مهربانم که آغوش پر مهرش همیشه
خریدار غصه‌های کوچک و بزرگ فرزندانش
بوده است.

باتشکراز

اعضای گروه فارماکولوژی دانشگاه
علوم پزشکی ایران

و با تشکر از

کلیه دوستان و دانشجویان ورودی ۷۱ که
شیرینی خاطرات بیش از ۵ سال زندگی
دانشجویی را به من هدیه کردند.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
۲	تاریخچه
۳	طبقه بندی
۶	رابطه ساختمان و اثر
۷	رابطه ساختمان و عوارض جانبی
۱۰	آنزیم DNA ژیراز، ساختمان و فعالیت
۱۳	داروهای مهارکننده ژیراز
۱۴	مهارکننده‌های پروتئین ژیراز A
۱۴	الف - کینولونها
۱۵	ب - میکروسین ب ۱۷
۱۶	ج - پروتئین ccdB
۱۶	مهارکننده‌های ژیراز B
۱۶	الف - کومارین‌ها
۱۷	ب - سیکلوتیالیدین‌ها
۱۹	شیمی کوانتومی و مدل‌سازی ملکولی داروها
۱۹	مکانیک کوانتومی و محاسبه انرژی

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲۲	روش کار.....
۳۹	برنامه‌های کامپیوتری مورد استفاده.....
۳۹	ALCHEMY -
۳۹	BABEL -
۴۰	MOPAC -
۴۰	RASWIN -
۴۰	QSAR -
۴۲	STMOLZ2 -
۴۳	SIGMAPLOT -
۴۴	نتایج و بحث.....
۴۵	نتایج.....
۶۶	بحث.....
۷۲	ضمیمه.....
۱۵۱	چکیده.....
۱۵۳	منابع.....

مقدمه

تاریخچه

در سال ۱۹۴۹، پرایس (Price) مشتقی آلکالوئیدی و به شکل کینولون را معرفی کرد که فاقد فعالیت زیستی بود (منبع شماره ۱ و ۱۲) در ۱۹۶۰، بارتن (Barton) ۸۰ ترکیب با ساختمان کینولونی را به عنوان ترکیبات ضدباکتری به نام خود ثبت (Patent) کرد. در همان سالها طی فرآیند ساخت (Synthesis) کلروکین یک فرآورده جانبی 6-chloro-1-H- ethyl-4-Oxoquinoline-3 carboxylic acid بدست آمد که ثابت شد خاصیت ضدباکتری دارد. به دنبال این کشف، مطالعات شیمیایی وسیعی صورت گرفت و در سال ۱۹۶۲ نالیدکسیک اسید اولین مشتق کینولونی با خاصیت ضدباکتریایی ساخته شد. پس از آن ترکیبات زیادی با ساختمان شیمیایی مشابه با نالیدیکسیک اسید ساخته شدند، به این امید که خواص ضد باکتریایی یا فارماکوکینتیک دارو را بهبود بخشند و سرانجام دریافتند که پادزیست دارای حلقه ۷- پی پرازینیل می تواند بر باکتریهای که به نالیدیکسیک اسید مقاوم شده اند، موثر باشد و افزودن اتم فلورین در موقعیت ۹، قدرت نالیدیکسیک اسید علیه باکتریهای گرم منفی را ده برابر می کند. سپس با تلفیق این دو ساختمان به ترکیباتی چون نورفلوکسازین و سپیروفلوکسازین رسیدند که قدرت ضدباکتریایی بسیار قویتر و طیف اثر بسیار گسترده تری داشتند. چنین تحقیقاتی همچنان ادامه یافت به طوری که تاکنون بیش از هفت هزار مولکول در این خانواده پیشنهاد شده است.

هدف از ساخت فلوروکینولونهای جدیدتر این است که :

- ۱- طیف ضد باکتریایی این پادزیستها نسبت به اجداد اولیه آنها گسترده تر شود، به طوری که استرپتوکوکها، باکتریهای گرم منفی غیر مخمری و بی هوازیها را پوشش دهد.

۲- علیه باکتریایی که به سیپروفلوکسازین مقاوم شده‌اند، پادزیستهای موثری ارائه شود.

۳- تغییر ساختمان شیمیایی (به‌ویژه در موقعیت ۷ حلقه کینولون) برای جلوگیری از دگرگونی زیستی (متابولیسم) مولکول در بدن.

۴- کاهش عوارض جانبی عصبی و احتمال تداخل با سایر داروها.

۵- بهبود حلالیت ترکیبات کم محلول برای بهبود جذب خوراکی و تولید اشکال تزریقی دارو

طبقه بندی

فلورکینولونها پادزیستهای ضدباکتریایی پر قدرت و وسیع الطیفی می‌باشند. این پادزیست‌ها تا به حال به دو روش طبقه‌بندی شده‌اند. (منبع شماره ۱)

الف - برحسب ساختمان شیمیایی

ب - برحسب ویژگیهای زیستی (بیولوژیکی)

در روش اول، فلوروکینولونها را به ۴ دسته تقسیم می‌کنند.

مشتقات تک حلقه‌ای

دو حلقه‌ای

سه حلقه‌ای

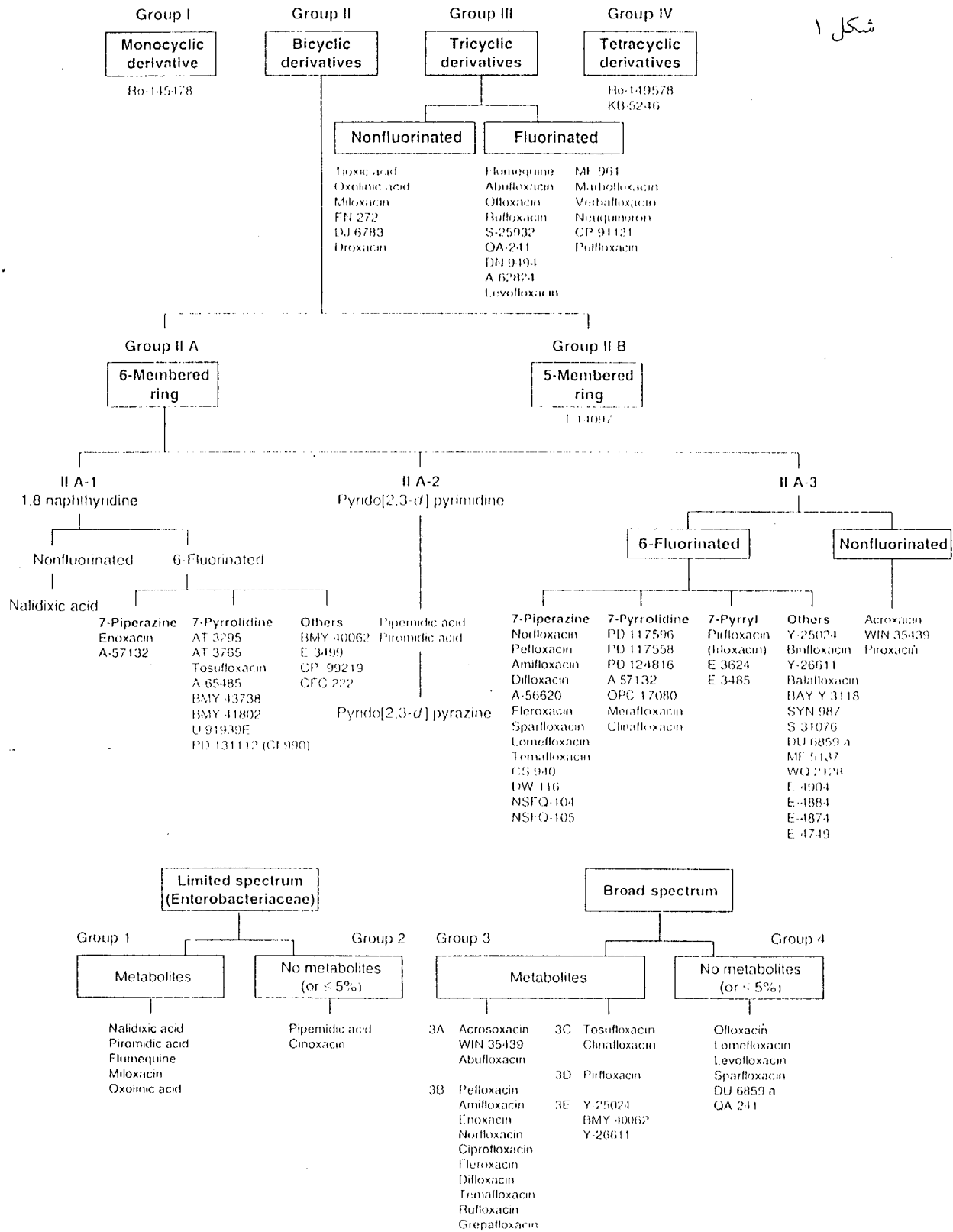
و چهار حلقه‌ای

هر دسته برحسب این که در موقعیت ۶ دارای فلوئور باشد یا خیر، خود دارای زیر

گروههایی می‌شود. (شکل ۱)

در روش دوم، ۴ دسته تعریف می‌شوند. دسته ۱ و ۲ که ترکیباتی با طیف باریک (علیه

شکل ۱



شکل ۲- تقسیم‌بندی براساس ویژگی‌های زیستی مشتقات کینولونی

انتروباکتریاسه) هستند و دسته‌های ۳ و ۴ که طیف گسترده‌ای دارند. ترکیباتی که به میزان زیادی در بدن دگرگون (متابولیزه) می‌شوند در دسته‌های ۱ و ۳ قرار می‌گیرند و آنهایی که تقریباً دست نخورده باقی می‌مانند (کمتر از ۵٪ دگرگون می‌شوند) در گروه ۲ و ۴ قرار می‌گیرند. (شکل ۲) داروهای گروه ۱ و ۲ خواص فارماکوکینتیک مطلوبی ندارند و قدرت پادزیستی آنها در بدن انسان کم است. ترکیبات گروه ۳ و ۴ داروهای جدیدتری هستند، که به خاطر ویژگیهای فارماکوکینتیک بهتر غلظت سرمی بالاتری را ایجاد می‌کنند. کمترین غلظت مهارکننده (MIC) این داروهای پایینتر است. بنابراین داروهایی مناسب برای درمان عفونت‌های گسترده (systemic) هستند.