

۶۰۷۵

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع

سنتز ۳۴۱- تیاد یازولو [۳۰۲-۵] - اسیمتريك - تریازین

(يك انالوگ جدید پورین) و سنتز مشتقات جدید

۳۴۱- سنناد یازول

استاد راهنما :

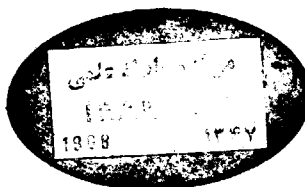
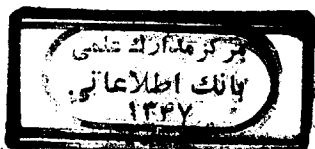
جناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش :

سید محمود میررashed

شماره پایان نامه ۱۹۶۸

سال تحصیلی ۵۴ - ۱۳۵۳



۶۰۷۵

تقدیم به :

عزیز پدر و مادر خوبم که هستیم از آنهاست ،

و تمامیت موفقیتم را مدیون آنها هستم .

۶۰۷۸

تقدیم ہے :

برادران و خواہران عزیزم .

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی که در نوشتن

این رساله از هیچگونه کمکی دریغ نکردند .

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر ایرج لاهزاری .

باعرض تشکر از :

جناب آقای دکتر مقصودی

فهرست مطالب

شماره صفحه

موضوع

- |    |  |
|----|--|
| ۱  | ۱- تاریخچه   |
| ۲  | ۲- پورینها   |
| ۳  | ۳- داروهای ضد سرطان  |
| ۴  | ۴- مکانیسم اثر ۶-مرکاپتو پورین   |
| ۸  | ۵- سنتز حلقه ۱، ۳، ۴-تیاد یازول  |
| ۱۰ | ۶- روش قبلی سنتز ۱، ۳، ۴-تیاد یازولو (۲-۳، ۵) -- اسیمتریک -- تریازینها |
| ۱۲ | ۷- تاریخچه ترکیبات سلنیم   |
| ۲۲ | ۸- سنتز ۲-امینو-۵-فنیل-۱، ۳، ۴-تیاد یازول                              |
| ۲۳ | ۹- سنتز ۲-برومو-۵-فنیل-۱، ۳، ۴-تیاد یازول                              |
| ۲۶ | ۱۰- سنتز ۵-فنیل- (۱، ۳، ۴-تیاد یازول-۲-ایل) هیدرازین                   |
| ۲۷ | ۱۱- ۲-امینو-۵-پارا-کلرو فنیل-۱، ۳، ۴-تیاد یازول                        |
| ۲۷ | ۱۲- سنتز ۲-برومو-۵-پارا-کلرو فنیل-۱، ۳، ۴-تیاد یازول                   |
| ۲۸ | ۱۳- سنتز ۵-پارا کلرو فنیل (۱، ۳، ۴-تیاد یازول-۲-ایل) هیدرازین          |
| ۲۸ | ۱۴- سنتز ۲-امینو-۵-متا-کلرو فنیل-۱، ۳، ۴-تیاد یازول                    |
| ۲۹ | ۱۵- سنتز ۲-برومو-۵-متا-کلرو فنیل-۱، ۳، ۴-تیاد یازول                    |

- ۱۶ - سنتز ۵ - متا - کلرو فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول - ۲ - ایل ) - هیدرازین ۲۹
- ۱۷ - سنتز ۲ - امینو - ۵ - اورتو - کلرو فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول ۳۰
- ۱۸ - سنتز ۲ - برومو - ۵ - اورتو - کلرو فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول ۳۰
- ۱۹ - سنتز ۵ - اورتو - کلرو فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول - ۲ - ایل ) - هیدرازین ۳۱
- ۲۰ - سنتز ۲ - امینو - ۵ - پارا تولیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول ۳۲
- ۲۱ - سنتز ۲ - برومو - ۵ - پارا تولیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول ۳۲
- ۲۲ - سنتز ۵ - پارا تولیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول - ۲ - ایل ) - هیدرازین ۳۳
- ۲۳ - سنتز ۲ - امینو - ۵ - پارا - متوکسی فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول ۳۳
- ۲۴ - سنتز ۲ - برومو - ۵ - پارا - متوکسی فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول ۳۴
- ۲۵ - سنتز ۵ - پارا - متوکسی فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول - ۲ - ایل ) - هیدرازین ۳۴
- ۲۶ - سنتز ۲ - امینو - ۵ - متا متوکسی فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول ۳۵
- ۲۷ - سنتز ۲ - برومو - ۵ - متا - متوکسی فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول ۳۵
- ۲۸ - سنتز ۵ - متا - متوکسی فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول - ۲ - ایل ) - هیدرازین ۳۶
- ۲۹ - سنتز ۲ - امینو - ۵ - پارا - برومو - فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول ۳۶
- ۳۰ - سنتز ۲ - برومو - ۵ - پارا - برومو فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول ۳۷
- ۳۱ - سنتز ۵ - پارا - برومو فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول - ۲ - ایل ) - هیدرازین ۳۷

- ۳۲ - سنتز اتیل - الفا - اکسو - پروپیونات ( ۵ - فنیل - ۴۳۱ ) - تیاد یازول -
- ۳۸ ۲ - ایل ( هیدرازین
- ۳۳ - سنتز الفا - اکسو - پروپیونیک اسید - ( ۵ - فنیل - ۴۳۲ ) - تیاد یازول -
- ۴۰ ۲ - ایل ( هیدرازین
- ۳۴ - سنتز ۲ - فنیل - ۶ - متیل - ۵ - اکسو - ۵ - هیدرو - ۴۳۱ ) - تیاد یازولو
- ۴۱ ( ۲ و ۳ - ۴ ) - اسیمتریک - تریازین
- ۳۵ - سنتز الفا - اکسو - فنیل ایتیک اسید - ( ۵ - فنیل - ۴۳۱ ) - تیاد یازول
- ۴۲ - ۲ - ایل ( هیدرازون
- ۳۶ - سنتز ۲ و ۶ دی فنیل - ۵ - اکسو - ۵ - هیدرو - ۴۳۱ ) - تیاد یازولو -
- ۴۲ ( ۲ و ۳ - ۴ ) - اسیمتریک - تریازین
- ۳۷ - سنتز اتیل - الفا اکسو - پروپیونات و ( ۵ - پارا - کلرو فنیل - ۴۳۱ ) -
- ۴۳ تیاد یازول - ۲ - ایل ( هیدرازون
- ۳۸ - سنتز الفا - اکسو - پروپیونیک اسید ( ۵ - پارا کلرو فنیل - ۴۳۱ ) -
- ۴۴ تیاد یازول - ۲ - ایل ( هیدرازون
- ۳۹ - سنتز ۲ - پارا - کلرو فنیل - ۶ - متیل - ۵ - اکسو - ۵ - هیدرو - ۴۳۱ ) -
- ۴۴ تیاد یازولو ( ۲ و ۳ و ۴ ) - اسیمتریک - تریازین
- ۴۰ - سنتز الفا - اکسو - فنیل - استیک اسید ( ۵ - اکسو - ۵ - هیدرو - ۴۳۱ ) -
- ۴۵ تیاد یازول - ۲ - ایل ( هیدرازون
- ۴۱ - سنتز ۲ - پارا - کلرو فنیل - ۶ - فنیل - ۵ - اکسو - ۵ - هیدرو - ۴۳۱ ) -
- ۴۵ تیاد یازولو ( ۲ و ۳ - ۴ ) - تریازین
- ۴۲ - سنتز اتیل - الفا - اکسو - پروپیونات - ( ۵ - متا - کلرو فنیل - ۴۳۱ ) -
- ۴۶ تیاد یازول - ۲ - ایل ( هیدرازون
- ۴۳ - سنتز الفا - اکسو - پروپیونیک اسید ( ۵ - متا - کلرو فنیل - ۴۳۱ ) -
- ۴۷ تیاد یازول - ۲ - ایل ( هیدرازون
- ۴۴ - سنتز ۲ - متا - کلرو فنیل - ۶ - متیل - ۵ - اکسو - ۵ - هیدرو - ۴۳۱ ) -
- ۴۷ تیاد یازولو ( ۲ و ۳ و ۴ ) - تریازین

- ٤٥ - سنتز الفا - اكسو - فنيل - استيك - اسيد ( ٥ - متا - كلرو فنيل - ٤٤٣٤ ) -
- ٤٨ تياذ يازول - ٢ - ايل ( هيدرازون
- ٤٦ - سنتز ٢ - متا - كلرو فنيل - ٦ - فنيل - ٥ - اكسو - ٥ هيدرو - ٤٤٣٤ -
- ٤٩ تياذ يازولو ( ٢ و ٣ و ٤ ) - اسيمتريك - تريازين
- ٤٧ - سنتز اتيل - الفا - اكسو - پروپيونات ( ٥ - اورتو كلرو فنيل - ٤٤٣٤ ) -
- ٤٩ تياذ يازول - ٢ - ايل ( هيدرازون
- ٤٨ - سنتز الفا - اكسو - پروپيونيك اسيد ( ٥ - اورتو - كلرو فنيل - ٤٤٣٤ ) -
- ٥٠ تياذ يازول - ٢ - ايل ( هيدرازون
- ٤٩ - سنتز ٢ - اورتو - كلرو فنيل - ٦ - فنيل - ٥ - اكسو - ٥ هيدرو - ٤٤٣٤ -
- ٥٠ تياذ يازولو ( ٢ و ٣ و ٤ ) تريازين
- ٥٠ - سنتز الفا - اكسو - فنيل استيك اسيد ( ٥ - اورتو - كلرو فنيل . ٤٤٣٤ ) -
- ٥١ تياذ يازول - ٢ - ايل ( هيدرازون
- ٥١ - سنتز ٢ - اورتو - كلرو فنيل - ٦ - فنيل - ٥ - اكسو - ٥ هيدرو - ٤٤٣٤ -
- ٥١ تياذ يازولو ( ٢ و ٣ و ٤ ) تريازين
- ٥٢ - سنتز اتيل - الفا - اكسو - پروپيونات ( ٥ - پارا توليل - ٤٤٣٤ ) - تياذ يازول
- ٥٢ - ٢ - ايل ( هيدرازون
- ٥٣ - سنتز الفا - اكسو - پروپيونيك اسيد ( ٥ - پارا توليل - ٤٤٣٤ ) - تياذ يازول
- ٥٢ - ٢ - ايل ( هيدرازون
- ٥٤ - سنتز ٢ - پارا توليل - ٦ - متيل - ٥ - اكسو - ٥ هيدرو - ٤٤٣٤ -
- ٥٣ تياذ يازولو ( ٢ و ٣ و ٤ ) تريازين
- ٥٥ - سنتز الفا - اكسو - فنيل - استيك اسيد ( ٥ - پارا توليل - ٤٤٣٤ ) -
- ٥٤ تياذ يازول - ٢ - ايل ( هيدرازون
- ٥٦ - سنتز ٢ - پارا توليل - ٦ - فنيل - ٥ - اكسو - ٥ هيدرو - ٤٤٣٤ -
- ٥٤ تياذ يازولو ( ٢ و ٣ و ٤ ) تريازين
- ٥٧ - سنتز اتيل - الفا - اكسو - پروپيونات ( ٥ - پارا - متوكسي فنيل -
- ٥٥ ( ٤٤٣٤ ) - تياذ يازول - ٢ - ايل ( هيدرازون



- ۵۸ - سنتز الفا - اکسو - پروپیونیک اسید ( ۵ - پارا - متوکسی فنیل - ۴۴۳۴ ) -
- ۵۵ - تیاد یازول ( ۲ - ایل ) هیدرازون
- ۵۹ - سنتز ۲ - پارا - متوکسی فنیل - ۶ - متیل - ۵ - اکسو - ۵ هیدرو -
- ۵۶ - ۴۴۳۴ - تیاد یازولو ( ۲ و ۳ و ۴ ) تریازین
- ۶۰ - سنتز الفا - اکسو - فنیل استیک اسید ( ۵ - پارا - متوکسی فنیل - ۴۴۳۴ ) -
- ۵۷ - تیاد یازول ( ۲ - ایل ) هیدرازون
- ۶۱ - سنتز ۲ - پارا - متوکسی فنیل - ۶ - فنیل - ۵ - اکسو - ۵ هیدرو - ۴۴۳۴ -
- ۵۷ - تیاد یازولو ( ۲ و ۳ و ۴ ) تریازین
- ۶۲ - سنتز اتیل - الفا - اکسو - پروپیونات ( ۵ - متا - متوکسی فنیل - ۴۴۳۴ ) -
- ۵۸ - تیاد یازول ( ۲ - ایل ) هیدرازون
- ۶۳ - سنتز الفا - اکسو - پروپیونیک اسید ( ۵ - متا - متوکسی فنیل - ۴۴۳۴ ) -
- ۶۴ - سنتز تیاد یازول ( ۲ - ایل ) هیدرازون
- ۵۸ - ۶۴ - سنتز ۲ - متا - متوکسی فنیل - ۶ - متیل - ۵ - اکسو - ۵ هیدرو -
- ۵۹ - ۴۴۳۴ - تیاد یازولو ( ۲ و ۳ و ۴ ) تریازین
- ۶۵ - سنتز الفا - اکسو - فنیل استیک اسید ( ۵ - متا - متوکسی فنیل - ۴۴۳۴ ) -
- ۶۰ - تیاد یازول ( ۲ - ایل ) هیدرازون
- ۶۶ - سنتز ۲ - متا - متوکسی فنیل - ۶ - فنیل - ۵ - اکسو - ۵ هیدرو -
- ۶۰ - ۴۴۳۴ - تیاد یازولو ( ۲ و ۳ و ۴ ) تریازین
- ۶۷ - سنتز الفا - اکسو - فنیل استیک اسید ( ۵ - پارا برومو فنیل - ۴۴۳۴ ) -
- ۶۱ - تیاد یازول ( ۲ - ایل ) هیدرازون
- ۶۸ - سنتز ۲ - پارا - برومو - فنیل - ۶ - فنیل - ۵ - اکسو - ۵ هیدرو -
- ۶۲ - ۴۴۳۴ - تیاد یازولو ( ۲ و ۳ و ۴ ) تریازین
- ۶۹ - سنتز ۲ - ( ۳ - فنیل - ۵ - امینو - پیرازول - ۲ - ایل ) - ۵ - فنیل
- ۶۳ - ۴۴۳۴ - تیاد یازول
- ۷۰ - سنتز ۲ - ( ۳ - فنیل - ۵ - امینو - پیرازول - ۲ - ایل ) - ۵ - پارا
- ۶۳ - تولیل - ۴۴۳۴ - تیاد یازول

- ۷۱ - سنتز ۲ - ( ۳ - فنیل - ۵ - امینو - پیرازول - ۲ - ایل ) - ۵ - اورتو  
تولیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول  
۶۴
- ۷۲ - سنتز ۲ - ( ۳ - فنیل - ۵ - امینو - پیرازول - ۲ - ایل ) - ۵ - پارا  
کلرو فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول  
۶۵
- ۷۳ - سنتز ۲ - ( ۳ - فنیل - ۵ - امینو - پیرازول - ۲ - ایل ) - ۵ - متا -  
کلرو فنیل - ( ۴، ۳، ۱ ) - تیاد یازول  
۶۶
- ۷۴ - سنتز اتیل استواسات سمی کاربازون  
۶۷
- ۷۵ - سنتز ۴ - متیل - ( ۳، ۲، ۱ ) - سلناد یازول - ۵ - کربوکسیلیک اسید اتیل استر  
۶۷
- ۷۶ - سنتز ۴ - متیل - ( ۳، ۲، ۱ ) - سلناد یازول - ۵ - کربوکسی هیدرازید  
۶۹
- ۷۷ - سنتز ۴ - متیل - ( ۳، ۲، ۱ ) - سلناد یازول - ۵ - کربوکسازید  
۷۰
- ۷۸ - سنتز استیک اسید اتیل استر سمی کاربازون  
۷۲
- ۷۹ - سنتز ۴ - فنیل - ( ۳، ۲، ۱ ) - سلناد یازول - ۵ - کربوکسیلیک اسید اتیل استر  
۷۳
- ۸۰ - سنتز ۴ - فنیل - ( ۳، ۲، ۱ ) - سلناد یازول - ۵ - کربوکسی هیدرازید  
۷۴
- ۸۱ - سنتز ۵ - مرکاپتو - ۲ - ( ۴ - متیل - ( ۳، ۲، ۱ ) - سلناد یازول - ۵ - ایل )  
- ( ۴، ۳، ۱ ) - اکساد یازول  
۷۵
- ۸۲ - سنتز ۵ - مرکاپتو - ۲ - ( ۴ - فنیل - ( ۳، ۲، ۱ ) - سلناد یازول - ۵ - ایل )  
۷۶
- ۸۳ - سنتز ( ۴، ۳، ۱ ) - اکساد یازول  
۷۶
- ۸۳ - سنتز ۵ - متیل - مرکاپتو - ۲ - ( ۴ - فنیل - ( ۳، ۲، ۱ ) - سلناد یازول - ۵ -  
۷۶
- ۸۴ - ( ایل ) - ( ۴، ۳، ۱ ) - اکساد یازول  
۷۶
- ۸۴ - سنتز ۵ - پیرولیدینو - ۲ - ( ۴ - فنیل - ( ۳، ۲، ۱ ) - سلناد یازول - ۵ -  
۷۷
- ۸۵ - سنتز پتاسیم - ۲ - ( ۳، ۲، ۱ ) - سلناد یازولیل - ۴ - متیل - ۵ - کربوکسیلیل  
۷۸
- دی تیو کاربازینات  
۷۸
- ۸۶ - سنتز متیل - ۲ - ( ۳، ۲، ۱ ) - سلناد یازولیل - ۴ - متیل - ۵ - کربوکسیلیل  
۷۹
- دی تیو کاربازینات  
۷۹

۸۷ - سنتز دی متیل - ۲ - ( ۳، ۲، ۱ - سلنادر یازولیل - ۴ - متیل - ۵ - کربوکسیلیل )

۷۹

دی تیو کاربازینات

۸۸ - سنتز

۸۱ - ۸۹ - سنتز ۲ - متیل مرکاپتو - ۵ - فنیل اتینیل - ۴، ۳، ۱ - اکسادیازول

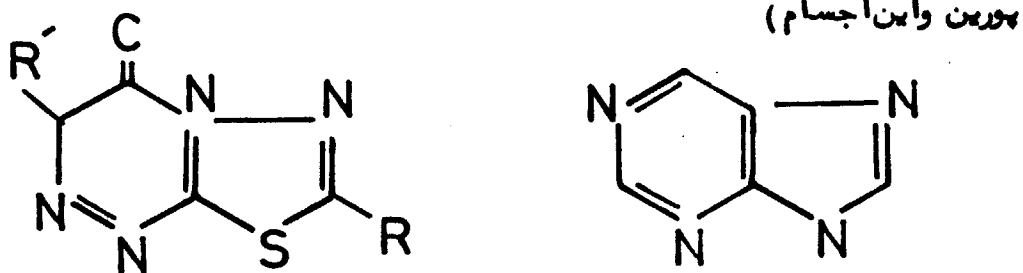
۸۲ - ۹۰ - سنتز ۲ - مرکاپتو - ۵ - فنیل اتینیل - ۴، ۳، ۱ - اکسادیازول

۸۴ - ۹۱ - سنتز ۲ - پیرولیدینو - ۵ - فنیل اتینیل - ۴، ۳، ۱ - اکسادیازول

۸۵ - ۹۲ - خلاصه و نتیجه

تاریخچه ----- :

این اجسام بطور کلی ساختمانی مشابه پورین دارند ( مقایسه فرمول



پورین هسته آدنین و گوانین را تشکیل میدهد که در ساختمان DNA و RNA

شرکت دارند حدس زده میشود که این اجسام بتوانند در متابولیسم سلولی به

جای آنالوگ خود آدنین و گوانین وارد شده و عنوان یک داروی ضد سرطان

(آنتی متابولیت) عمل نمایند.

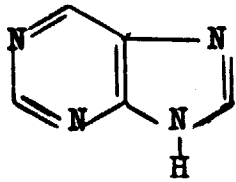
بعلت تشابهی که این مواد با پورین دارند لازمست که مختصری در مورد

پورین شرح داده شود و همچنین چون در این ترکیبات حلقه ۳ و ۴ تبادلی

آزول شرکت دارد بهتر است که اشارهای به سنتز حلقه ۳ و ۴ تبادلی

زول نیز داده شود.

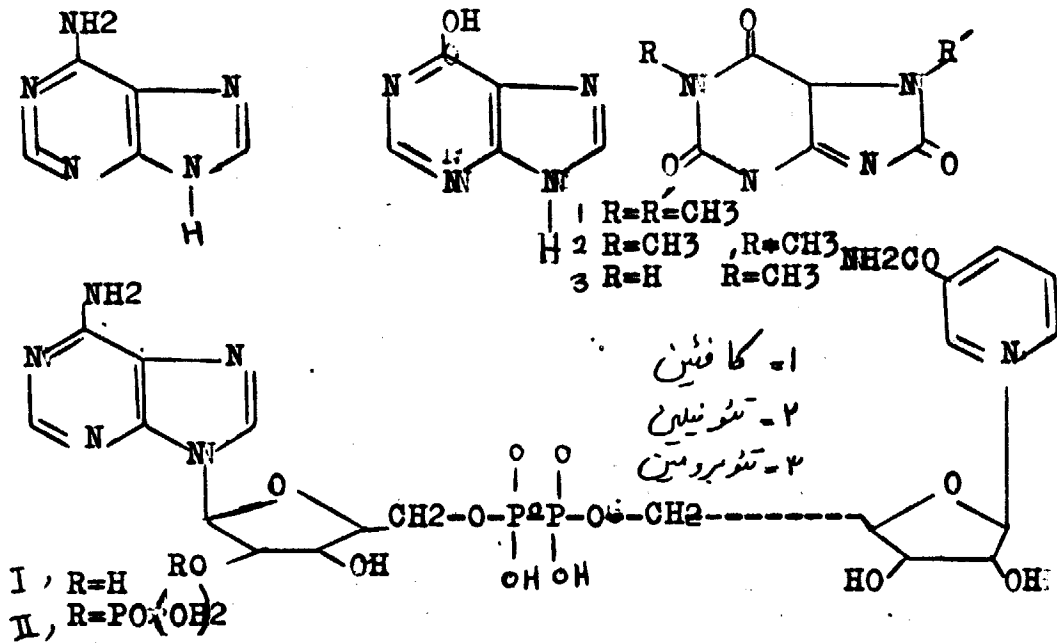
پورینها :



ترکیبات پورین در طبیعت بمقدار زیاد یافت میشود .

آدنین با ۶ آمینوپورین و گوانین با ۲-آمینو-۶-هیدرواکسی پورین در ساختمان RNA و DNA شرکت دارند . همچنین آدنین در ساختمان گوانازیم I ( دی فسفوپورین نوکلئوتید ) و کوانازیم II ( تری فسفوپورین نوکلئوتید ) و فلاوین آدنین دی نوکلئوتید و آدنوزین فسفات شرکت میکند .

این هسته در کافئین و تئوفیلین و تئوبرومین نیز وجود دارد .



داروهای ضد سرطان ( آنتی نئوپلاستیک : (۲) و (۳)

داروهای نئوپلاستیک عوامل شیمیائی هستند که از رشد و افزایش سلولهای نئوپلاسم جلوگیری مینمایند . بغیر از هورمونها بقیه عموماً سیتوتوکسیک هستند و هیچکدام برای یافتن سرطانی مشخصی بکار برده نمیشوند . اینطور بنظر میرسد که در فعالیتهای هسته‌ای مربوط به تقسیم سلولی تداخل مینمایند . لذا بافتهای قابل تکثیر که حاوی نئوپلاسم هستند بیشتر تحت تاثیر قرار میگیرند . بعلاوه غیر مستقیم بر روی سلولهای نرمال قابل تکثیر ( بغیر از هورمونها ) مانند مغز استخوان ، بافت لنفاوی ، مخاط دستگاه گوارش و دهان ، تخمدانها و فولیکولهای مو موثر میباشند .

بطور کلی این داروها سرطان را بطور موقت تسکین میدهند ، این دوره تسکین ممکنست در بعضی موارد خیلی کوتاه و در برخی دیگر طولانی و حتی به چندین سال طول بکشد . مهمترین قسمتی که تحت تاثیر این داروهای آنتی متابولیت قرار میگیرد DNA هسته سلول است . ۶ مرکاپتوپورینها اولین آنتی متابولیت ارزشمند پورینها است که در درمان لوسمی مفید شناخته شده است و جان شین

آدنین در رشته های ملکولسی DNA میشود .

چون قسمتی از ترکیباتی که در این پایان نام شرح داده میشوند از نظر

ساختمانی آنالوگ پورین هستند و احتمالاً دارای اثر ضد سرطان میباشد . از

اینرو بطور خلاصه مکانیسم اثر ۶ مرکاپتوپورین را شرح میدهم :

مکانیسم اثر ۶- مرکاپتوپورین<sup>۵۰۴</sup> :

مکانیسم اثر آنتاگونیستهای پورین مدتها است توجه محققین را جلب

کرده و معلوم شده که ۶- مرکاپتوپورین در راکسیونهایی که منجر به سنتز پورین

میشوند در مراحل اولیه سنتز و همچنین در تبدیل پورین به ترکیبات دیگر در حالت

مینماید .

۶ مرکاپتوپورین آنالوگ سولفور هیمپوگزانتین ( ۶ هیدروکسی پورین )

یا آدنین ( ۶ آمینوپورین ) است . ۶ مرکاپتوپورین در ساختمان ترکیبات

موجود در RNA و DNA در حالت مینماید . مهمترین فعالیت آن

تشکیل داخل سلولسی ریبونوکلئوتید مربوطه بطریقه آنزیماتیک میباشد . این

ریبونوکلئوتیدها آنالوگهای Inosinic-acid میباشد . اسید اینوزینیک