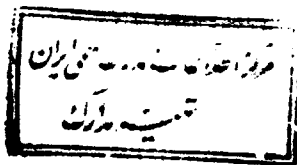
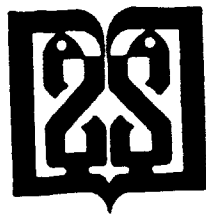


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۲۷۶۲.



دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع:

سنتز و بررسی اثر متضاد کانال کلسیمی مشتقات جدید

کلرو ایندولیل دی هیدرو پیریدین

اساتید راهنما:

۵۲۷۰

جناب آقای دکتر عباس شفیعی

جناب آقای دکتر احمد رضا دهپور

نگارش:

باقر رضائی

شماره پایان نامه: ۴۰۴۰

سال تحصیلی: ۱۳۷۷-۷۸

۲۷۹۲۰

تقدیم به اساتید ارجمند و بزرگوار:

جناب آقای دکتر عباس شفیعی

جناب آقای دکتر احمد رضا دهبور

باتشکراز:

جناب آقای دکتر فرزین هادیزاده

باتشکراز:

جناب آقای دکتر حسن فرسام، جناب آقای دکتر علی خلیج که زحمت

قضاوت این پایان نامه را بر عهده داشتند.

باتشکراز:

دوستان ورودی ۷۲، همکاران، دوستان و پرسنل خوب آزمایشگاه

شیمی آلی

«فهرست مطالب»

صفحه	عنوان
	فصل اول: کلیات
۱	مقدمه
۳	۱-۱- اختلالات قلبی - عروقی
۳	۱-۱-۱- افزایش فشار خون شریانی
۶	۱-۱-۲- آنژین صدری
۶	۱-۱-۳- آریتمی قلبی
۷	۱-۱-۴- نارسائی قلبی
۷	۱-۲- داروهای مورد استفاده در درمان اختلالات قلبی عروقی
۱۰	۱-۳- نقش کلسیم در انقباض
۱۱	۱-۴- راههای ورود کلسیم به داخل سلول
۱۲	۱-۵- انواع کانالهای کلسیم
۱۲	۱-۵-۱- کانالهای کلسیمی وابسته به گیرنده
۱۴	۱-۵-۲- کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ
۱۷	۱-۵-۳- کانالهای کلسیمی حساس به کشش
۱۸	۱-۵-۴- کانالهای نشتی آهسته
۱۸	۱-۶- انواع مسددهای کانال کلسیم
۲۰	۱-۶-۱- فنیل آلکیل آمین ها
۲۰	۱-۶-۲- بنزو تیاژپین ها
۲۰	۱-۶-۳- دی هیدروپیریدین ها

- ۱-۷- رابطه ساختمان و اثر ترکیبات ۴،۱- دی هیدروپیریدینی ۲۵
- ۱-۸- روشهای بررسی اثر ترکیبات مسدودکننده کانال کلسیم دسته ۴،۱-
دی هیدروپیریدینی..... ۳۰

فصل دوم: بخش عملی

- ۲-۱- روش سنتز دی هیدروپیریدین ها ۳۲
- ۲-۱-۱- سنتز ۲- [(کربوکسی متیل) آمینو] بنزوئیک اسید ۳۴
- ۲-۱-۲- سنتز ۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ایندول - ۲- کربوکسالدئید ۳۵
- ۲-۱-۳- سنتز ۳- ۵،۳- دی متیل ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل - ۴-
(۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین دی کربوکسیلات ۳۶
- ۲-۱-۴- سنتز ۳- ۵،۳- دی اتیل ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل -
(۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین دی کربوکسیلات ۳۷
- ۲-۱-۵- سنتز ۳- ۵،۳- دی ترشیوبوتیل ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل -
(۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین دی کربوکسیلات ۳۸
- ۲-۱-۶- سنتز ۳- ۵،۳- دی بنزیل ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل -
(۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین دی کربوکسیلات ۳۹
- ۲-۱-۷- سنتز ۳- ۵،۳- دی فن بوتیل ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل -
(۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین دی کربوکسیلات ۴۰
- ۲-۲-۱- سنتز متیل ۲- [(۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) متیلن] -
۳- اکسوبوتانوات ۴۱
- ۲-۲-۲- سنتز متیل ۲- [(۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) متیلن] -
۳- اکسوبوتانوات ۴۲

- ۱-۳-۲- سنتز ۳- متیل، ۵- اتیل ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل - ۴-
 (۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین دی کربوکسیلات ۴۳
- ۱-۳-۲- سنتز ۳- متیل، ۵- ایزوپروپیل - ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل -
 ۴- (۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین
 دی کربوکسیلات ۴۴
- ۱-۳-۲- سنتز ۳- متیل، ۵- ترشیوبوتیل - ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل -
 ۴- (۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین
 دی کربوکسیلات ۴۵
- ۱-۳-۲- سنتز ۳- متیل، ۵- بنزیل - ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل -
 ۴- (۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین
 دی کربوکسیلات ۴۶
- ۱-۳-۲- سنتز ۳- متیل ۵- فن اتیل ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل - ۴-
 (۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) ۵،۳- پیریدین دی کربوکسیلات ۴۷
- ۱-۳-۲- سنتز ۳- متیل، ۵- فن بوتیل - ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل -
 ۴- (۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین
 دی کربوکسیلات ۴۸
- ۱-۳-۲- سنتز ۳- اتیل، ۵- ایزوپروپیل - ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل -
 ۴- (۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین
 دی کربوکسیلات ۴۹
- ۱-۳-۲- سنتز ۳- اتیل، ۵- بنزیل - ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل -
 ۴- (۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین

دی‌کربوکسیلات ۵۰

۹-۳-۲- سنتز ۳- اتیل، ۵- فن بوتیل - ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل -

۴- (۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین

دی‌کربوکسیلات ۵۱

۱۰-۳-۲- سنتز ۳- اتیل ۵- فن اتیل ۴،۱- دی هیدرو - ۲ و ۶- دی متیل - ۴-

۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) ۵، ۳- پیریدین دی‌کربوکسیلات .. ۵۲

۱۱-۳-۲- سنتز ۳- اتیل، ۵- ترشیوبوتیل - ۴،۱- دی هیدرو - ۶،۲- دی متیل

۴- (۳- کلرو - ۱- ئیدروژن - ۲- ایندولیل) - ۵،۳- پیریدین

دی‌کربوکسیلات ۵۳

۴-۲- بررسی اثرات متضاد کانال کلسیم ترکیبات تهیه شده ۵۴

۱-۴-۲- تهیه و نگهداری خوکچه هندی ۵۴

۲-۴-۲- طرز تهیه محلول تیروید ۵۴

۳-۴-۲- طرز تهیه محلولهای دارویی ۵۵

۴-۴-۲- طرز تهیه ایلنوم مجزای خوکچه هندی و اتصال آن به دستگاه

ثبات ۵۵

۵-۴-۲- روش محاسبه IC50 ترکیبات تهیه شده ۵۹

فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری

۱-۳- نتایج و بحث ۶۲

۲-۳- خلاصه ۶۵

۳-۳- منابع ۶۶

مقدمه:

آگاهی به نقش جریان ورودی کلسیم خارج سلولی از طریق کانالهای موجود در غشاء سلولی در تنظیم اعمال فیزیولوژیک سلولهای مختلف از جمله انقباض عضله صاف و عضله قلبی و یا پتانسیل عمل سلولهای عصبی... گستره‌های جدیدی در درمان انواع اختلالات قلبی - عروقی، عصبی... بر محققین گشود.

متضادهای کانال کلسیم یک دسته دارویی مهم برای درمان افزایش فشارخون هستند استفاده منطقی آنها در فشارخون بالای ناشی از افزایش مقاومت عروق محیطی می باشد. (۱)

۴- آوریل ۱۹۷۱- دی هیدرو پیریدین ها مؤثرترین متضادهای کانال کلسیم هستند که نه تنها به خاطر اثرات فارماکولوژیکشان بار ارزش هستند همچنین ابزاری برای تحقیقات کانال کلسیم می باشند. (۲)

۴- دی هیدرو پیریدین های تیپ 1 برای اولین بار توسط هانش (Hantzsch) در سال ۱۸۸۲ سنتز گردید و در سال ۱۹۷۵ وارد بازار دارویی شدند. امروزه داروهای جدیدتر با عوارض کمتر و طول اثر زیاد (نسل دوم متضادهای کانال کلسیم) وارد بازار دارویی شده اند. (۲)

مطالعات جدید اثرات دیگر این داروها را نشان داده است که از آن جمله می توان به اثر ضد فشارخونی در حاملگی و پراکلامپسی (۳و۴)، اثر ضد تشنج القاء شده بوسیله پیکروتوکسین (۵) اثر ضد دیابت (۶) اثر ضد سرطان (۷) اثر ضد اترواسکلروز اثر ضد درد (۸) اثر محافظتی کلیه در پیوند کلیه در مصرف سیکلوسپورین (۹و۱۰) اشاره کرد.

فصل اول

کلیات

۱-۱-۱- اختلالات قلبی - عروقی

بیماریهای قلبی - عروقی یکی از عوامل عمده مرگ و میر در دنیا است (۱۱) که عموماً می‌تواند ناشی از یک یا چند عامل زیر باشد:

۱- اختلال در فشار خون

۲- اختلال در انقباض قلب

۳- اختلال در توان و سرعت ضربان

این عوامل می‌توانند بیماریهای شایع زیر را ایجاد کنند.

۱- افزایش فشار خون شریانی

۲- آنژین صدری

۳- آریتمی قلبی (۱۲)

۴- نارسائی احتقانی قلب

۱-۱-۱- افزایش فشار خون شریانی

افزایش فشار خون شریانی مهمترین مشکل بیماریهای قلبی - عروقی است (۱۳) و بالا بودن فشار خون (HTN) به افزایش فشار خون در حدی اطلاق می‌شود که بیمار را در معرض آسیب برخی از ارگانها قرار می‌دهد، این ارگانها که به اندامهای هدف معروفند. عبارتند از: شبکه، مغز، قلب و کلیه‌ها. در ایالات متحده شایعترین بیماری که افراد را ناگزیر به استفاده از دارو می‌کند بالا بودن فشار خون است و برآورد شده که از ۵۰ میلیون آمریکائی مبتلا به این بیماری تنها ۳۵ درصد از وضعیت خود اطلاع دارند. (۱۴)

ثابت شده است که افزایش فشار خون تا حدود زیادی به سن و جنس، نژاد، سابقه

فامیلی، سابقه ایسکمی قلبی - مغزی و وجود اختلالات قلبی - عروقی وابسته است بطوری که برای نمونه بیش از نصف تمام جمعیت بالای ۶۰ سال و ۴۰٪ از بالغین سیاه‌پوست در آمریکا به افزایش فشار خون مبتلا هستند. (۱۳)

افزایش فشار خون ممکن است از نوع اولیه یا ایدیوپاتیک یا essential باشد که نحوه ایجاد آن ناشناخته است و بیش از ۹۵٪ از انواع افزایش فشار خون‌ها از این نوع است سابقه فامیلی یکی از عوامل مهم و قابل توجه در این نوع افزایش فشار خون است. عوامل پاتوفیزیولوژیکی که در این نوع افزایش فشار خون دخالت دارند عبارتند از: افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک که می‌تواند تحت تأثیر استرس هم باشد، جذب زیاد سدیم، رژیم نامناسب پتاسیم و کلسیم، افزایش و یا ترشح زیاد از حد رنین، کمبود شل‌کننده‌های عروق مثل پروستاگلاندین‌ها، نیتریک اکساید، اختلالات مادرزادی، سفتی عروق، دیابت ملیتوس، مقاومت به انسولین، چاقی (۱۳) درمان این نوع افزایش فشار خون مادام‌العمر است، البته علاوه بر درمان دارویی که در واقع نوعی کنترل بیماری است تغییر در نحوه زندگی هم بسیار مهم است از این تغییرات می‌توان به انجام ورزش، کم کردن وزن، ترک سیگار، کم کردن استرسها، رژیم مناسب سدیم - پتاسیم - کلسیم نام برد. (۱۳)

نوع دیگر افزایش فشار خون که کمتر از ۵٪ از انواع افزایش فشار خون را شامل می‌شود افزایش فشار خون ثانویه می‌باشد که علت مشخصی دارد و با جراحی و یا درمان علتی خاص، می‌توان به کنترل و یا بهبود بیماری کمک کرد. علل این نوع افزایش فشارخون می‌تواند مربوط به اختلال در سیستم آندوکراین باشد مثل: افزایش فشار خون ناشی از ترشح کاتکول آمینها (فتوکروموسیتوما) افزایش فشار خون مربوط به استروژنها، افزایش فشار خون مربوط به کورتیکواستروئیدها (سندرم کوشینگ) همین طور افزایش فشار خون

ثانویه می تواند به علت بیماریهای کلیوی - عصبی و یا حتی مصرف بعضی از داروها باشد، لذا این نوع افزایش فشار خون ثانویه درمان علتی می طلبد. (۱۳) جدول (۱-۱).

عدم درمان افزایش فشار خون مزمن به هر دلیل می تواند وارد مرحله بدخیمی شده و یا عوارضی روی قلب و کلیه و عروق بگذارد و در صورت عدم درمان صحیح و به موقع ۸۰-۹۰٪ منجر به مرگ می شود. (۱۵)

CAUSES OF SECONDARY HYPERTENSION

Systolic and diastolic hypertension

Renal

Renal parenchymal disease

Chronic nephritis

Polycystic disease

Collagen vascular disease

Diabetic nephropathy

Hydronephrosis

Acute glomerulonephritis

Renal vascular disease

Renal transplantation

Renin-secreting tumors

Endocrine

Adrenal

Primary aldosteronism

Overproduction of 11-deoxycorticosterone (DOC), 18-OH-DOC, and other mineralocorticoids

Congenital adrenal hyperplasia

Cushing's syndrome

Pheochromocytoma

Extra-adrenal chromaffin tumors

Hyperparathyroidism

Acromegaly

Pregnancy-induced hypertension

Coarctation of the aorta

Neurologic disorders

Dysautonomia

Increased intracranial pressure

Quadriplegia

Lead poisoning

Guillain-Barré syndrome

Postoperative

Drugs and chemicals

Cyclosporine

Oral contraceptives

Glucocorticoids

Mineralocorticoids, including licorice and carbenoxolone

Sympathomimetics

Tyramine and MAO inhibitors

Erythropoietin

Antidepressants

Appetite suppressants

Nonsteroidal anti-inflammatory agents

Nasal decongestants

Phenothiazines

Isolated systolic hypertension

Aging, with associated aortic rigidity

Increased cardiac output

Thyrotoxicosis

Anemia

Aortic valvular insufficiency

Decreased peripheral vascular resistance

Arteriovenous shunts

Paget's disease of bone

Beriberi

جدول شماره (۱-۱)

۲-۱-۱- آنژین صدری

آنژین صدری درد فشارنده‌ای در ناحیه پشت جناق سینه است که در اثر ناکافی بودن عبور خون از عروق کرونر برای تأمین نیاز قلب به اکسیژن ایجاد می‌شود (۱۵) آنژین در واقع به علت تجمع متابولیتها در عضله مخطط است و علت عمده آن عدم تعادل بین نیاز اکسیژن و عرضه اکسیژن توسط عروق کرونر است، معمولترین علت انسداد عروق کرونر نیز سختی عروق است. البته اسپاسم موقت قسمتهای موضعی این عروق هم می‌تواند ایسکمی قلبی و درد قابل ملاحظه‌ای را ایجاد کند. (۱۵)

آنژین صدری خود به اشکال آنژین صدری متغیر، آنژین مختلط و آنژین ناپایدار است، که در تمام موارد هدف از درمان اولیه بهتر کردن عبور خون در عروق کرونر است. در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع معمولاً به سکته قلبی و یا در مواردی به مرگ ناگهانی منجر می‌شود.

۳-۱-۱- آریتمی قلبی

آریتمی ناشی از آهنگ غیرطبیعی قلب است. مثلاً گاهی ضربان دهلیزها با ضربان بطنها همگام نیست. بطوری که دهلیزها دیگر نمی‌توانند به عنوان پمپ‌های مولد ضربان برای بطن‌ها عمل کنند، علل آریتمی قلبی معمولاً یک یا مجموعه‌ای از اختلالات در سیستم مولد ضربان قلب و هدایت قلب است. این اختلالات عبارتند از: تغییر در ریتم مرکز مولد ضربان، تغییر در مرکز مولد ضربان، پیدایش انسداد در نقاط مختلف در مسیر انتقال پیام، مسیرهای غیرطبیعی انتقال پیام در قلب، تولید خودبخودی پیام غیرطبیعی تقریباً در هر قسمتی از قلب. (۱۵)

۴-۱-۱- نارسائی قلبی

نارسائی قلبی عبارتست از عدم توانایی قلب در خارج ساختن خون کافی به منظور برآورده ساختن نیازهای متابولیک بدن، این بیماری که امروز روند شیوع بیشتری پیدا کرده، با میزان عوارض و مرگ و میر قابل توجهی همراه هست.

پاتوفیزیولوژی: سندرم بالینی نارسائی قلبی بصورت پرفوزیون ناکافی ارگانها و تقسیم ناموزون اکسیژن در بافتها که به کاهش برونده قلبی، رزرو قلبی و پرخونی بستر عروقی ریوی سیستمیک مربوط است، مشخص می‌گردد. مکانیسم‌های تطابقی که در این سندرم روی می‌دهند شامل: ۱- افزایش حجم (اتساع) و توده هیپوتروفیک بطن چپ ۲- افزایش مقاومت عروق سیستمیک و در نتیجه افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک و بالا رفتن سطح کاتکول آمینهای گردش خون و ۳- فعال شدن سیستم‌های رنین - آنژیوتانسین و آوزوپرسین (ADH) این مکانیسم‌های ثانویه همراه با اشکال اولیه و فعالیت پمپ قلب، بازیگران نقش اصلی صحنه پاتوفیزیولوژی نارسائی قلبی می‌باشند. (۱۴)

۲-۱- داروهای مورد استفاده در درمان اختلالات قلبی عروقی

طیف وسیعی از داروهای مورد استفاده در درمان اختلالات قلبی - عروقی که

برحسب ساختمان و مکانیزم اثرشان طبقه‌بندی می‌شوند عبارتند از:

۱- مسددهای کانال کلسیم

۲- نیتريتها و نیتريتها

۳- مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین

۴- مسددهای آلفا و بتا آدرنرژیک

۵- شل‌کننده‌های مستقیم عروق... (۱۶)

در میان این دسته‌های داروئی یکی از مهمترین و پرمصرف‌ترین و متنوع‌ترین آنها داروهای مسدودکننده کانال کلسیم هستند که تا به امروز بیشتر از هر داروی دیگری در درمان بیماریهای قلبی عروقی مورد مصرف قرار گرفته‌اند (۱۷) و جایگاه ویژه‌ای در درمان افزایش فشارخون، آنژین صدری، آریتمی قلبی و اختلالات انقباضی عضله صاف عروق دارند. شکل (۱-۱) و جدول (۱-۲) این داروها روی کانال کلسیم وابسته به ولتاژ نوع L اثر مسدودی دارند و با جلوگیری از ورود کلسیم به داخل سلول‌های عضله صاف و قلبی باعث ایجاد اثرات ضد انقباض در عروق و قلب می‌شوند. برای روشن شدن بحث ابتدا به نقش کلسیم در انقباض عروقی، انواع کانالهای کلسیم، فرآیند ورود کلسیم به داخل سلول و سپس به بررسی انواع داروهای مسدودکننده کانال کلسیم می‌پردازیم.

CLINICAL USES OF Ca^{2+} CHANNEL ANTAGONISTS

Current Use	Drug*	Potential Use†	Drug*
Myocardial ischemia		Cardiovascular	
Exertional angina	D,N,V	Migraine	V,N
Prinzmetal's angina	D,N,V	Raynaud's disease	N
Unstable angina	D,N,V	Cardioprotection	V,D
Hypertension	D,N,V	Subarachnoid hemorrhage	nimod
Hypertensive emergencies	N	Cerebral insufficiency	nimod
Cardiac arrhythmias		Pulmonary hypertension	N?
Supraventricular tachycardia	V	Congestive heart failure	N?
Atrial fibrillation and flutter	V,D	Noncardiovascular	
Hypertrophic cardiomyopathy	V	Asthma (exercise-induced)	V,N
		Esophageal motor disorders	N
		Premature labor	N
		Urinary incontinence	N
		Dementia	nimod

* D, diltiazem; N, nifedipine; V, verapamil; nimod, a 1,4-dihydropyridine analog of nifedipine

† Only a partial listing of potential uses is provided here. The Ca^{2+} channel antagonists have been suggested to be of potential use in virtually all cases in which hyper- or excessive activity of smooth muscle systems is involved

جدول (۱-۲)