

دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت دریافت درجه Ph. D.

در رشته شیمی دارویی

موضوع

سنتز، آنالیز کانفورماسیون و بررسی اثرات مشتقات ۱،۲،۳،۴-  
تتراهیدروایزوکینولین و ۲- (۲- فنوکسی) فنیل-۱،۳،۴- اکسادیازول

به راهنمایی استاد ارجمند

جناب آقای دکتر عباس شفیعی

۳۷۵۱۲

نگارش

دکتر سید عباس طباطبائی

تقدیم به:

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی

با سپاس فراوان

با تشکر از:

استاد بزرگوار جناب آقای دکتر محمدرضا زرین دست

۲۶۰۳۵

## فهرست مندرجات

صفحه

عنوان

بخش اول

ستنز، آنالیز کانفورماسیون و بررسی اثر ضدردی مشتقات جدید (۱، ۲، ۳، ۴) -  
تتراهیدروایزوکینولین

۱	مقدمه
۲	فصل اول: اویپوئیدها
۴	اویپوئیدهای داخلی
۶	گیرنده‌های اویپوئیدی
۷	رابطه ساختمان و اثر کلی لیگاندهای اویپوئیدی
	فرضیه پیام - نشانی (Message - Address) و طراحی لیگاندهای
۱۱	اختصاصی گیرنده‌های
۱۳	آگونست‌ها و آنتاگونست‌های اختصاصی گیرنده $\mu$
۱۶	آگونست‌ها و آنتاگونست‌های اختصاصی گیرنده $K$
۱۷	آگونست‌ها و آنتاگونست‌های اختصاصی گیرنده $\delta$
۱۹	لیگاندهای برگشت‌ناپذیر گیرنده اویپوئیدی
۲۱	مدلهای ارائه شده برای گیرنده اویپوئیدی

فصل دوم: طراحی و آنالیز کانفورماسیون مشتقات ۱-N-متیل- (۲- فنیل اتیل)

آمینو] متیل - ۴،۳،۲،۱- تتراهیدروایزوکینولین به عنوان لیگاند گیرنده اویپوئیدی. .... ۲۶

فصل سوم: شیمی ..... ۴۸

روش های سنتز حلقه ۴،۳،۲،۱- تتراهیدروایزوکینولین ..... ۴۸

سنتز مشتقات ۱-N-متیل - (۲- فنیل اتیل) آمینو]

متیل - ۴،۳،۲،۱- تتراهیدروایزوکینولین ..... ۵۰

فصل چهارم: روش های تجربی ..... ۵۲

روش های سنتز ..... ۵۲

سنتز ۲- (۲- متوکسی) فنیل - نیترو اتن ..... ۵۲

سنتز ۲- (۲- متوکسی) فنیل اتیل آمین (۱b) ..... ۵۴

سنتز N-کلرواستیل - ۲- فنیل اتیل آمین (۲a) ..... ۵۵

سنتز N-کلرواستیل - ۲- (۲- متوکسی) فنیل اتیل آمین (۲b) ..... ۵۶

سنتز ۱- کلرومتیل - ۴،۳- دی هیدروایزوکینولین هیدروکلراید (۳a) ..... ۵۷

سنتز ۱- کلرومتیل - ۵- متوکسی - ۴،۳- دی هیدروایزوکینولین

هایدروکلراید (۳b) ..... ۵۹

سنتز ۱-N-متیل - (۲- فنیل اتیل) آمینو] متیل - ۴،۳،۲،۱-

تتراهیدروایزوکینولین (۴a) ..... ۶۰

سنتز ۵- متوکسی - ۱-N-متیل - (۲- فنیل اتیل) آمینو] متیل -

۴،۳،۲،۱- تتراهیدروایزوکینولین (۴b) ..... ۶۲

سنتز ۵- هیدروکسی - ۱-N-متیل - (۲- فنیل اتیل) آمینو] متیل -

۴،۳،۲،۱- تتراهیدروایزوکینولین (۴c) ..... ۶۳

سنتر ۲-استیل-۱-[N-متیل-(۲-فنیل اتیل) آمینو]-۴،۳،۲،۱-متیل	
تتراهیدروایزوکینولین (۵a) .....	۶۵
سنتر ۲-استیل-۵-متوکسی-۱-[N-متیل-(۲-فنیل اتیل) آمینو]	
متیل-۴،۳،۲،۱-تتراهیدروایزوکینولین (۵b) .....	۶۶
سنتر ۲-استیل-۵-هیدروکسی-۱-[N-متیل-(۲-فنیل اتیل) آمینو]	
متیل-۴،۳،۲،۱-تتراهیدروایزوکینولین (۵c) .....	۶۷
روش ارزیابی فارماکولوژیک ترکیبات سنتز شده .....	۶۸
حیوانات .....	۶۸
داروها .....	۶۸
روش ارزیابی اثر ضددردی .....	۶۸
تجزیه و تحلیل آماری .....	۶۹
نتایج .....	۷۰
بحث و نتیجه گیری .....	۷۳
خلاصه .....	۷۴

## بخش دوم

سنتر، آنالیز کانفورماسیون و بررسی اثر ضدتشنج مشتقات جدید  
 ۲-(۲-فنوکسی)فنیل-۴،۳،۱-اکسادیازول

مقدمه .....	۷۵
فصل اول: گیرنده بنزودیازپین و لیگندهای آن .....	۷۶
ساختمان گیرنده گابا - A .....	۷۶
مکانیسم عمل گیرنده گابا - A .....	۷۹
نحوه عمل گیرنده های بنزودیازپین .....	۷۹

۸۰	لیگاندهای گیرنده بنزودیازپین
۸۴	لیگاندهای آندوژن گیرنده بنزودیازپین
۸۴	انواع گیرنده‌های بنزودیازپین
۸۵	رابطه ساختمان و اثر لیگاندها و مدلی برای گیرنده بنزودیازپینی

## فصل دوم: طراحی و آنالیز کانفورماسیون مشتقات ۲-(۲- فنوکسی) فنیل-۴،۳،۱-

۹۴	اکسادیازول بعنوان لیگاند گیرنده بنزودیازپین
----	---

## فصل سوم: شیمی

۱۰۴	روش‌های مختلف سنتز ۲- آریل-۴،۳،۱- اکسادیازول‌ها
۱۰۴	روش‌های سنتز ۲- آریل-۴،۳،۱- اکسادیازول
۱۰۴	روش‌های سنتز ۵- آریل-۴،۳،۱- اکسادیازول-۳(H)-۲- آن
۱۰۶	روش‌های سنتز ۲- آمینو-۵- آریل-۴،۳،۱- اکسادیازول
۱۰۶	روش سنتز ۵- آریل-۴،۳،۱- اکسادیازول-۳(H)-۲- تیون
۱۰۷	سنتز مشتقات ۲-(۲- فنوکسی) فنیل-۴،۳،۱- اکسادیازول

## فصل چهارم: روش‌های تجربی

۱۰۸	روش‌های سنتز
۱۰۸	سنتز اتیل ۲- فنوکسی بنزوات (۲)
۱۱۰	سنتز ۲- فنوکسی بنزوئیک اسید هیدرازید (۳)
۱۱۱	سنتز ۱- (۲- فنوکسی) بنزوئیل-۲- فرمیل هیدرازین (۴)
۱۱۲	سنتز ۵- (۲- فنوکسی) فنیل - ۴،۳،۱- اکسادیازول-۳(H)-۲- تیون (۵)
۱۱۳	سنتز ۲- متیل تیو-۵- (۲- فنوکسی) فنیل-۴،۳،۱- اکسادیازول (۶)
۱۱۴	سنتز ۵- (۲- فنوکسی) فنیل-۴،۳،۱- اکسادیازول-۳(H)-۲- آن (۷)

۱۱۵	..... سنتز ۲- آمینو-۵- (۲- فنوکسی) فنیل - ۴،۳،۱- اکسادیازول (۸)
۱۱۶	..... سنتز ۲- (۲- فنوکسی) فنیل - ۴،۳،۱- اکسادیازول (۹)
۱۱۷	..... سنتز سیانوژن بروماید
۱۱۸	..... روش ارزیابی فارماکولوژیک ترکیبات سنتز شده
۱۱۸	..... حیوانات
۱۱۸	..... داروها
۱۱۸	..... روش ارزیابی اثر ضد تشنج
۱۱۹	..... تجزیه و تحلیل آماری
۱۱۹	..... نتایج
۱۲۲	..... بحث و نتیجه گیری
۱۲۳	..... خلاصه
۱۲۴	..... منابع

بخش اول

سنتز، آنالیز کانفورماسیون و بررسی اثر

ضدردی مشتقات جدید ۱، ۲، ۳، ۴-

تتراهیدروایزوکینولین



## مقدمه

ترکیبات اویپوئیدی قوی ترین ضددردهایی هستند که از سالیان دور تا کنون برای مقابله با دردهای متوسط تا شدید از آنها استفاده می شود. اما عوارض جانبی آنها بویژه وابستگی و اعتیاد که مشکل بسیار بزرگی را برای جوامع بشری بوجود آورده است، همواره مانع استفاده گسترده آنها در درمان بوده است. تلاش بسیار زیادی برای ساختن ترکیب ضددردی از خانواده اویپوئیدها که خواص مفید مرفین را داشته باشد اما فاقد عوارض جانبی باشد بخصوص از دهه ۱۹۲۰ انجام گرفته است. بطوری که می توان ادعا نمود شیمی دارویی بصورت کلاسیک با کار بر روی اویپوئیدها متولد شد و بسیاری از تحقیقات بدیع و نو و روش های مفیدی نظیر Radioligand-receptor binding اولین بار در مورد اویپوئیدها بکار رفت.

در تلاش جهت ساختن اویپوئیدی با عوارض جانبی کمتر و اثر اختصاصی تر مشتقات ایزوکینولین مورد توجه قرار گرفتند. اگرچه ایزوکینولین هائی که در تریاک وجود دارند، فاقد خاصیت ضددردی هستند ولی تا کنون تعدادی از این ترکیبات ساخته شده اند که اثرات ضددردی اویپوئیدی از خود نشان داده اند. بر این اساس، بر پایه مدل Snyder که اثرات اویپوئیدی ترکیباتی نظیر Fentanyl، Phenazocine و Etonitazene را ناشی از حضور دو حلقه آروماتیک در وضعیت فضائی مناسب اطراف یک اتم نیتروژن بازی می داند، ترکیباتی از خانواده ۴،۳،۲،۱-تتراهیدروایزوکینولین طراحی شد و کانفورماسیون و اثرات ضددردی آنها مورد بررسی قرار گرفت.

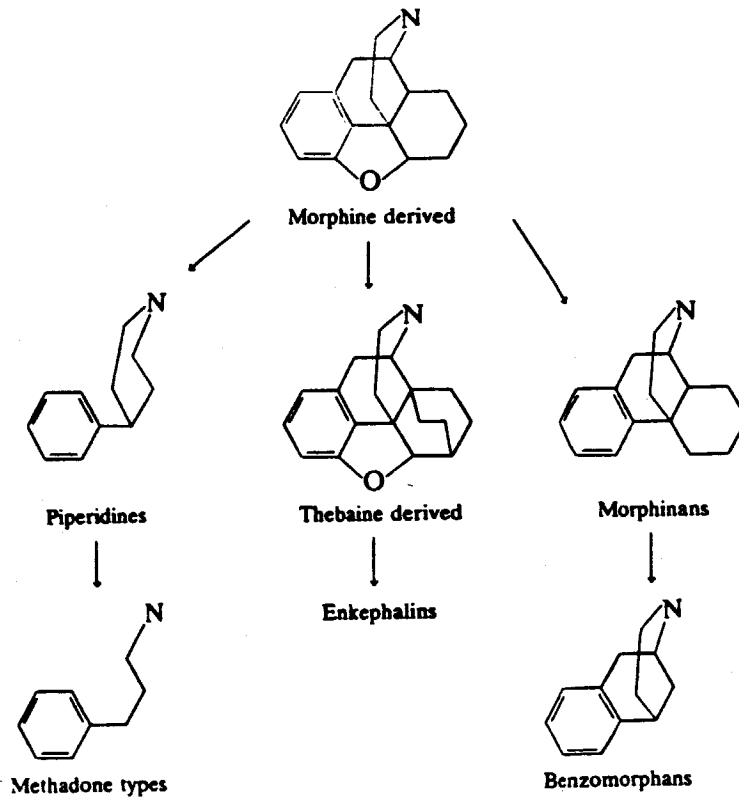
## فصل اول

### اوپیوئیدها

تریاک که شیره خشک شده کپسول‌های گیاه *Papaver Somniferum* می‌باشد از قدیمی‌ترین داروهایی است که بشر شناخته است. سومری‌ها از حدود چهار هزار سال پیش از میلاد خواص ضددردی خشخاش را می‌دانستند و مصرف آن بین سایر مردم عهد باستان نیز رواج داشته است. پس از جداسازی مرفین از تریاک در ۱۸۰۳ میلادی، تلاش برای ساختن مشتقات آن حتی قبل از شناختن ساختمان دقیق شیمیائیش، آغاز گردید. بطوری که در ۱۸۷۴ دی‌استیل مرفین یا هروئین ساخته شد در حالیکه ساختمان شیمیایی مرفین در سال ۱۹۲۵ تعیین گردید (۳،۲۱).

مرفین و مشتقات آن اثرات فارماکولوژیک متنوعی دارند که عبارتند از: ایجاد بی‌دردی، اوفوری، دپرسیون تنفس، یبوست، تهوع و استفراغ، احتباس ادرار، هیپوتانسیون وضعیتی، افزایش فشار داخل جمجمه، میوزیس، گیجی، تیرگی شعور، دیسفوری، اثر ضدسرفه و ایجاد تحمل و وابستگی جسمی و روانی و غیره.<sup>(۲)</sup> از بعضی از این خواص در درمان استفاده می‌شود، مثل خاصیت ضد درد، ضدسرفه و ضداسهال، اما بسیاری از خواص فوق به عنوان عوارض جانبی اوپیوئیدها محسوب می‌شوند، بویژه وابستگی جسمی و روانی که منجر به اعتیاد و استفاده نابجا از این ترکیبات می‌گردد. از اواخر دهه ۱۹۲۰ و با افزایش روزافزون اعتیاد، برنامه وسیعی برای ساختن ترکیبی که خواص مفید درمانی مرفین را حفظ کرده اما عوارض ناخوشایند آن را نداشته باشد، با ساده‌تر کردن یا پیچیده‌تر نمودن ساختمان پنج حلقه‌ای مرفین آغاز گردید که منجر به پیدایش گروه‌های متعدد اوپیوئیدها شد که اسکلت ساختمانی آنها در شکل ۱ نشان داده شده است.<sup>(۶-۵)</sup> این کوشش‌ها کماکان برای رسیدن به یک داروی ضد درد ایده‌آل ادامه دارد و سبب گردیده است که مبحث اوپیوئیدها یکی از فعالترین

مباحث در شیمی دارویی باشد.



شکل ۱- اسکلک ساختمانی تعدادی از ترکیبات خانواده مرفین

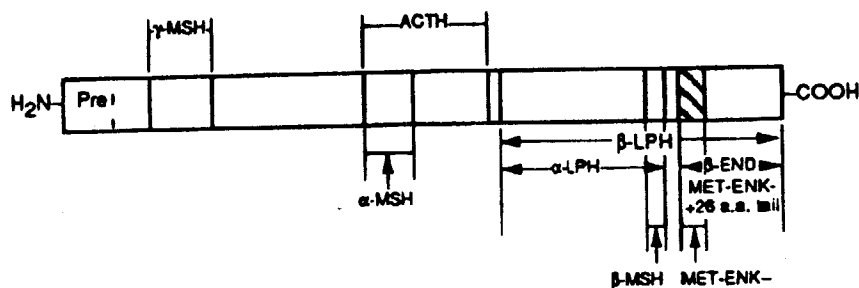
با استفاده از شواهد غیرمستقیمی که از مطالعه رابطه ساختمان و اثر مشتقات مرفین بدست آمد، گیرنده‌ای برای آن فرض شد و از ۱۹۵۴ به بعد مدل‌هایی نیز برای این گیرنده پیشنهاد گردید تا اینکه در اوایل دهه ۱۹۷۰ وجود گیرنده مستقیماً توسط مطالعات Radioligand-receptor binding تأیید گردید و اندکی پس از آن لیگاندهای داخلی این گیرنده‌ها نیز جدا شدند و ساختمان پتیدی آنها تعیین گردید. از این زمان واژه اوپیوئید (Opioid) به گروه بزرگی از ترکیبات، شامل مشتقات طبیعی و صنایعی مرفین و پتیدهایی که خواص مشابه تریاک (Opium) دارند اطلاق گردید.<sup>(۱)</sup>

## اوپیوئیدهای داخلی

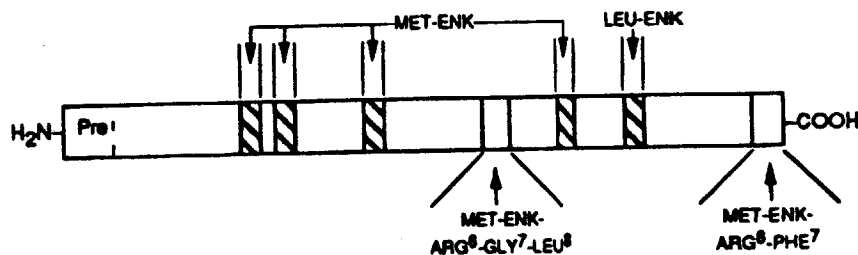
با توجه به اینکه شواهد غیرمستقیم حاکی از وجود گیرنده‌های اوپیوئیدی بودند، منطقی بنظر می‌رسید که لیگاندهای آندوژنی هم برای این گیرنده‌ها وجود داشته باشند. بعلاوه آزمایشها نشان می‌دادند که آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی مثل نالوکسون می‌توانند بی‌دردی ناشی از طب سوزنی با تحریک الکتریکی بخشهای ویژه‌ای از مغز یا کاربرد دارونما (Placebo) را مهار کنند. این شواهد نیز بطور غیرمستقیم تأیید کننده وجود اوپیوئیدهای داخلی بودند.<sup>(۵۱)</sup> تا اینکه از ۱۹۷۵ به بعد و اندکی پس از تأیید مستقیم وجود گیرنده‌های اوپیوئیدی، پپتیدهایی از مغز جدا شدند که اثری مشابه مرفین داشتند.<sup>(۷-۹)</sup> این پپتیدها به سه دسته انکفالین‌ها (Enkephalins)، اندورفین‌ها (Endorphins) و داینورفین‌ها (Dynorphins) تقسیم می‌گردند که هر دسته از پیش‌سازهای جداگانه‌ای در مغز ساخته می‌شوند (شکل ۲). این پیش‌سازها پپتیدهای بزرگتری هستند که در هسته سلول ساخته شده و سپس به پایانه‌های عصبی منتقل می‌شوند و تحت تأثیر پروتئازهایی که می‌توانند دوآمینواسید متوالی بازی را در ساختمان آنها تشخیص داده و در آن محل عمل هیدرولیز را انجام دهند، شکسته شده و پپتیدهای اوپیوئیدی را آزاد می‌کنند. هر دسته از پپتیدهای مذکور نیز خود چند نوعند که در شکل ۲ ملاحظه می‌گردد. بنظر می‌رسد که این پپتیدها در تنظیم عبور سیگنال‌های دردزا در شاخه خلفی نخاع (Dorsal horn) و قسمت‌های دیگر مغز مثل تالاموس، نقش اساسی دارند.

پپتیدهایی نیز از منابعی غیر از مغز پستانداران جدا شده‌اند که فعالیت اوپیوئیدی دارند مانند بتاکازومرفین ( $\beta$ -casomorphine) که در شیر گاو وجود دارد و درمورفین (Dermorphine) که از پوست یک نوع قورباغه که در آمریکای جنوبی یافت می‌شود جدا شده است و هر دو آگونیست گیرنده‌های  $\mu$  می‌باشند.<sup>(۱)</sup>

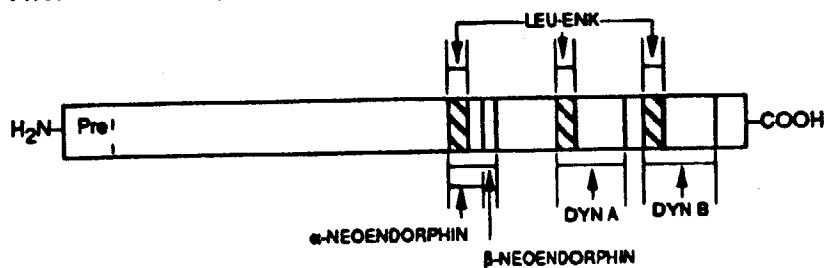
**PROOPIOMELANOCORTIN (POMC)**



**PROENKEPHALIN A**



**PROENKEPHALIN B (PRODYNORPHIN)**



Met-enkephalin = Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

Leu-Enkephalin = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

$\beta$ -Endorphin = Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser<sup>10</sup>-Gln-  
 Thr-Pro-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn<sup>20</sup>-Ala-Ile-Ile-Lys-  
 Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Gly<sup>31</sup>

Dynorphin A(dyn<sup>1-17</sup>) = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-  
 Lys-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln

Dynorphin B(dyn<sup>1-8</sup>) = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile

Dynorphin(dyn<sup>1-13</sup>) = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-  
 Lys-Lys-Trp

$\alpha$ -Neoenendorphin = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

$\beta$ -Neoenendorphin = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Pro-Lys

شکل ۲- اویوئیدهای داخلی و پیش سازهای آنها

## گیرنده‌های اوپیوئیدی

با توجه به اطلاعاتی که از بررسی رابطه ساختمان و اثر اوپیوئیدها بدست آمد و بخصوص اینکه اثر آنها وابسته به شیمی فضائی مولکول (Stereospecific) بوده و دارای آنتاگونیست رقابتی می‌باشند، گیرنده‌هایی فرضی برای اوپیوئیدها در نظر گرفته شد، تا اینکه در اوایل دهه ۱۹۷۰ وجود این گیرنده‌ها بطور مستقیم بوسیله روش Radioligand-receptor binding تأیید گردید.<sup>(۱۱،۱۰)</sup> به این ترتیب که اوپیوئیدهای نشاندار در غلظت‌های فارماکولوژیک به جایگاه‌های ویژه‌ای در مغز هموزن شده موش صحرایی (Rat) می‌چسبند و یک انانتیومر خاص از اوپیوئیدهای غیرنشاندار می‌تواند به صورت رقابتی آنها را از این جایگاه‌ها جدا کند در حالیکه انانتیومر دیگر چنین خاصیتی ندارند. این جایگاه‌ها ساختمان پروتئینی دارند زیرا آنزیم‌های پروتئولیتیک آنها را خراب می‌کنند و مانند سایر پروتئین‌ها برای اتصال لیگاندها به آنها، یک pH و دمای بهینه (Optimum) وجود دارد.<sup>(۱۲)</sup>

همچنین به کمک لیگاندهای نشاندار و روش اتورادیوگرافی (Autoradiography) محل تجمع این گیرنده‌ها در CNS در نواحی شاخه خلفی نخاع، سیستم لیمبیک و غیره و در بافت‌های محیطی، در شبکه عصبی روده‌ها و مجاری ترشعی بیضه (Vas deferens) تعیین گردیده است.<sup>(۱۳-۱۲)</sup>

گیرنده‌های اوپیوئیدی خود بر اساس تمایل لیگاندهای مختلف به آنها به سه دسته تقسیم می‌شوند: مو ( $\mu$ ) و کاپا ( $\kappa$ )<sup>(۱۴،۱۶)</sup> و دلتا ( $\delta$ )<sup>(۱۷)</sup>. برای هر یک از این گیرنده‌ها نیز زیرگروه‌هایی پیدا شده است. برای  $\mu$  دو زیرگروه  $\mu_1$  و  $\mu_2$ <sup>(۱۸)</sup>، برای  $\kappa$  سه زیرگروه  $\kappa_1$ ،  $\kappa_2$  و  $\kappa_3$ <sup>(۱۹،۱۱)</sup> و برای  $\delta$  دو زیرگروه  $\delta_1$  و  $\delta_2$ <sup>(۲۰)</sup> پیشنهاد شده‌اند. همچنین توالی اسیدهای آمینه موجود در ساختمان این گیرنده‌ها نیز توسط روش cloning تعیین گردیده است.<sup>(۲۱-۲۷)</sup> جدول ۱ زیرگروه‌های گیرنده اوپیوئیدی، آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های انتخابی و خواص آگونیست‌های هر یک را نشان می‌دهد.<sup>(۱)</sup>

جدول ۱- زیرگروه‌های گیرنده‌ی اویوئیدی

Receptor Type (Natural Ligand)	Selective Agonists	Agonist Properties	Selective Antagonists
$\mu$ (enkephalins) ( $\beta$ -endorphin)*	Morphine Sufentanil DAGO (Tyr-d-Ala-Gly-MePhe-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH)(also DAMGO) PLO17 (Tyr-Pro-MePhe-d-Pro-NH <sub>2</sub> ) DALDA (Tyr-d-Arg-Phe-Lys-NH <sub>2</sub> ) BIT (affinity label)	Analgesia (morphine-like) Euphoria Increased gastrointestinal transit time Tolerance and physical dependence Immune suppression Respiratory depression (volume) Emetic effects	Naloxone Naltrexone CPT (d-Phe-Cys-Trp-Lys-Thr-NH <sub>2</sub> ) Cyprodime $\beta$ FNA (affinity label)
$\mu_1$ (high affinity)	N-(2-pyrazinyl)-N-(1-phenethyl-4-piperidiny)-2-furamide		Naloxonazine
$\mu_2$ (low affinity)	?		N-(2-pyrazinyl)-N-(1-phenethyl-4-piperidiny)-2-furamide
$\kappa$ (dynorphins) ( $\beta$ -endorphin)*	EKC Bremazocine Mr 2034 dyn (1-17) Trifluadom	Analgesia Sedation Miosis Diuresis Dysphoria	TENA nor-BNI
$\kappa_1$ (high affinity)	U-50,488 Spiradoline (U-62,066) U-69,593 PD 117302 UPHIT (affinity label)		
$\kappa_2$ $\kappa_3$ $\delta$ (enkephalins) ( $\beta$ -endorphin)*	dyn (1-17) ? DADLE (d-Ala <sup>2</sup> -d-Leu <sup>5</sup> -enkephalin) DSLET (Tyr-d-Ser-Gly-Phe-Leu-Thr) DPDPE (d-Pen <sup>2</sup> -d-Pen <sup>5</sup> -enkephalin) FIT (affinity label) SUPERFIT (affinity label)	Analgesia Immune stimulation Respiratory depression (rate)	ICI 174864 Naltrindole

\* Binds nonselectively to the three major opioid types.

گیرنده‌های  $\mu$  و  $\delta$  از طریق یک G پروتئین مهاری سبب مهار آنزیم آدنیلیل سیکلاز (Adenylyl cyclase) و در نتیجه کاهش میزان cAMP می‌شوند و از این طریق موجب افزایش غلظت یون پتاسیم داخل سلولی و هیپرپولاریزاسیون (Hyperpolarization) غشاء نورو و کاهش خروج نوروترانسمیتر از سلول عصبی می‌گردند.<sup>(۲۸)</sup> گیرنده‌های  $\kappa$  نیز از طریق یک G پروتئین مهاری سبب کاهش ورود یون کلسیم به داخل سلول شده و به این ترتیب خروج نوروترانسمیتر را کاهش می‌دهند.<sup>(۲۹-۳۱،۱)</sup>

### رابطه‌ی ساختمان و اثر کلی لیگاندهای اویوئیدی

شکل ۳ تعدادی از ترکیبات و ساختمان‌های دارای خواص اویوئیدی را نشان می‌دهد.