

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا

موضوع :

سنتز مشتقات جدیدی از ترکیبات دی هیدروپیریدینیسی
مسدود کانال کلسیمی و مشتقات جدیدی از حلقه تیازول

به راهنمایی:

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش :

بشوی گلزار

سال تحصیلی : ۱۳۶۶-۶۷

شماره پایان نامه : ۲۵۴۸

۱۳۰۸

" بسم الله الرحمن الرحيم "

تقدیم به روشنکر عصمان ، حامی مستضعفان و محرومان

درهم کوبنده طاغوتیان و مستکیران ، رهبرانقلاب

اسلامی ایران .

تقدیم به امت شهیدپرور و حاضر در صحنه انقلاب اسلامی

که مهاجران ستم دیده را همچون انصار در آغوش

گرفته اند .

تقدیم به :

پدر و مادر عزیز و مهربانم بخاطر زحمات و فداکاریهای بی‌دریغشان

باتشکراز استاد راهنمای محترم و بزرگوارم آقای دکتر عباس شفیعی.

با تشکر از :

آقای دکتر وثوقی

خانم دکتر شاه حسینی

و کلیه همکارانی که در این پایان نامه مرایاری کردند .

با تشکر از :

آقای گلایت بخشعلی زاده

خانم نورگس بخشعلی زاده

خانم لهراسبی

فهرست مطالب
==.==.==.==.==.==.==

صفحه	عنوان
۱	هدف پایان نامه بخش اول :
۲	مقدمه
۲	فارما کولوژی ترکیبات مسدکنا ل کلسیمی
۶	شیمی ترکیبات مسدکنا ل کلسیمی
۸	دی هیدروپیریدینها
۸	اصول سنتز دی هیدروپیریدینها
۱۰	رابطه ساختمان و فعالیت ترکیبات دی هیدروپیریدینها بخش دوم :
۱۲	تهیه تیوفورما مید
۱۳	تهیه ۴- کلرومتیل تیا زول
۱۴	تهیه ۴- کلرومتیل ۲- متیل تیا زول
۱۶	تهیه ۴- کلرومتیل ۲- فنیل تیا زول
۱۸	تهیه ۴- هیدروکسی متیل تیا زول
۱۹	تهیه ۴- هیدروکسی متیل ۲- متیل تیا زول

صفحه	عنوان
۲۰	تهیه ۴- هیدروکسی متیل ۲- فنیل تیا زول
۲۲	تهیه ۴- فرمیل تیا زول
۲۳	تهیه ۴- فرمیل - ۲- متیل تیا زول
۲۴	تهیه ۴- فرمیل - ۲- فنیل تیا زول
۲۶	شمای کلی سنتز مشتقات دی هیدروپیریدینی مختلف قرینه - و نا قرینه
۲۷	تهیه دی متیل ۲ و ۶- دی متیل ۴- تیا زولیل (۱ و ۴) دی هیدرو- پیریدین ۳ و ۵ دی کربوکسیلات
۲۹	تهیه دی اتیل ۲ و ۶- دی متیل ۴- تیا زولیل (۱ و ۴) دی هیدرو- پیریدین ۳ و ۵- دی کربوکسیلات
۳۱	تهیه متیل اتیل ۲ و ۶- دی متیل ۴- تیا زولیل ۱ و ۴- دی هیدرو- پیریدین ۳ و ۵- دی کربوکسیلات
۳۳	تهیه متیل اتیل ۲ و ۶- دی متیل ۴- (۲- متیل تیا زولیل) ۱ و ۴- دی هیدروپیریدین ۳ و ۵- دی کربوکسیلات
۳۴	تهیه متیل اتیل ۲ و ۶- دی متیل ۴- (۲ فنیل تیا زولیل) ۱ و ۴- دی هیدروپیریدین ۳ و ۵- دی کربوکسیلات

۳۸	مکانیسم تهیه ۴- کلرومتیل - ۲- الکیل تیا زول
	مکانیسم تهیه دی الکیل ۲ و ۶- دی متیل ۴- (۲- الکیل تیا زولیل)،
۳۹	۴- دی هیدروپیریدین ۳ و ۵- دی کربوکسیلات
۳۹	مکانیسم تهیه فرم قرینه درواکنش تهیه فرم ناقرینه
۴۰	تهیه ۴- استیل - ۲- متیل تیا زول
۴۲	تهیه ۴- استیل - ۲- فنیل تیا زول
۴۳	تهیه ۴- برومواستیل ۲ - متیل تیا زول
۴۴	تهیه ۴- آزایدواستیل ۲- متیل تیا زول
۴۵	تهیه ۴- برومواستیل ۲- فنیل تیا زول
۴۷	تهیه ۴- آزایدواستیل ۲- فنیل تیا زول
۴۸	مکانیسم واکنشها
۴۹	خلاصه و نتیجه
۵۳	جدول

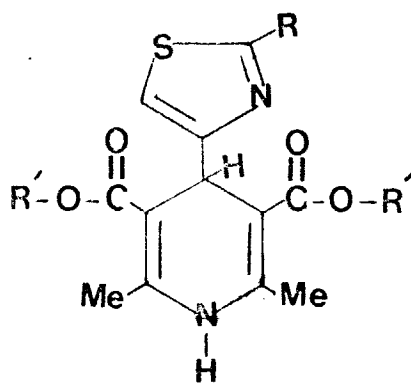
بسم الله الرحمن الرحيم

۱

موضوع مورد تحقیق در این رساله سنتز اجسامی است که مشتقات

T آنها خاصیت انسداد کانال کلسیمی را دارا میباشند. این اجسام دارای -

فرمول عمومی زیر میباشند:



$R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{H}$

$R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

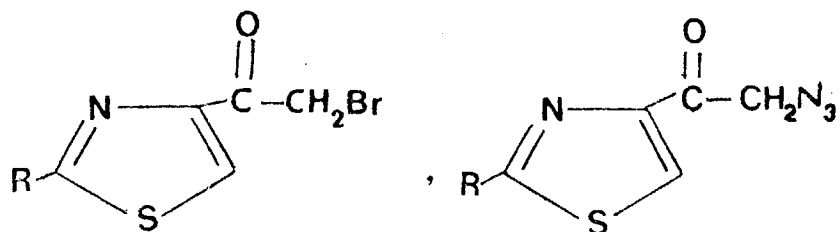
در مقدمه مختصری درباره تحقیقاتی که در زمینه سنتز و بررسی

اثرات دارویی این سری ترکیبات انجام شده و رابطه ساختمان و عمل

دسته‌ای از آنها بحث نموده و سپس به شرح واکنشهای تهیه شده اجسام

می پردازیم.

مشتقات جدیدی از تیا زول نیز ساخته شده که شامل دو جسم زیر میباشند:



$R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

مقدمه

نقش کلسیم در بدن :

نقش کلسیم در کمک به رشد استخوانها و استحکام دندانها، انتقال ایمنی‌سله‌های عصبی، انقباض عضلات، تنظیم ریتم قلبی، لخته شدن خون و عملکرد بعضی از غدد داخلی بدن بخوبی شناخته شده است.

مسدهای کانال کلسیمی :

گرچه این مواد را اصطلاحاً " کلسیم انتاگونیست نامیدند ، مستقیماً " ضد کلسیم عمل نمیکنند. آنها وارد شدن کلسیم از طریق غشاء و به حرکت درآوردن آن را از مخازن داخل سلولی مهار میکنند و لذا مسدهای کانال کلسیمی نامیده میشوند.

فارماکولوژی :

اثرات عروقی :

دیپلاریزاسیون عضلات صاف عروقی بیشتر به جریان ورودی کلسیم بستگی دارد تا به جریان ورودی سدیم، علاوه بر این انقباض عضلات صاف عروقی توسط غلظت کلسیم سیتوپلاسمی تنظیم میشود. حداقل دو مکانیسم مختلف مسئول

انقباض سلولهای عضلانی صاف عروقی مشخص شده است .

Electro Mechanical Coupling

مکانیزم اول

نام دارد و توسط کانالهای حساس به ولتاژ اداره میشود که در جواب دپلاریزاسیون غشاء ایجاد میشود، کلسیم خارج سلولی وارد میشود تا گرادیان الکتروشیمی آن مرحله انقباض را شروع میکند، بعد از آن سدادهای کانال های کلسیم یک مدتی طول میکشد تا کانال ها بتوانند دوباره بسته تحریک جواب داده و باز شوند .

مکانیزم دوم Pharmacomechanical Coupling ، عبارتست

از انقباض القایی - آگونیستی است ، که بدون دپلاریزاسیون غشاء ظاهر میشود و باعث رلیز کلسیم داخل سلولی از رتیکولوم سارکوپلاسمیک ناشی میشود و سرانجام این اثر به افزایش جویان کلسیم خارج سلولی منتهی میشود . در هر صورت افزایش کلسیم با نداشتن آن به کلمودلین را زیاد کرده کیناز زنجیره سبک میوزین را فعال میکند . فسفوریلاسیون زنجیره سبک میوزین ایجاد شده ، تداخل بین اکتین و میوزین ، همچنین انقباض عضلات صاف را تسهیل میکنند . علی رغم اینکه کلسیم کانال بلاکرها میتوانند

در حرکت درآوردن کلسیم دخالت کنند و سطح داخل سلولی کلسیم را که با هر مکانیزمی که ایجاد میشود کاهش دهند، این عوامل کانال های کلسیمی حساس به ولتاژ را در عضلات صاف عروقی با غلظت کمتری نسبت به کانالهایی که بوسیله گیرنده کنترل میشوند بلوک مینمایند.

کلسیم کانال بلاکرها عضلات صاف آرتریول را شل کرده ولی اثر کمی روی اکثر بسترهای عروقی دارند.

اثر بر سلولهای قلبی :

مکانیزم مزدوج شدن تحریک به انقباض قلبی با آنچه که در عضلات صاف وجود دارد فرق میکند. دیپلاریزاسیون غشاء در نسج رابط دهلیزی بطنی و میوسیت های بطنی و دهلیزی حاصل دو جریان ورودی است یکی جریانی داخلی سدیم است که بوسیله کانالهای سریع و دوم جریان ورودی کلسیم که توسط کانالهای کند انجام میشود. دیپلاریزاسیون در گره (Atrio Ventricular) A.V و گره (Sino Atrial) S.A. به حرکت کلسیم در کانالهای کند بسیار وابسته است. در داخل میوسیت قلبی، کلسیم به تروپونین متصل شده، اثر مهارت تروپونین روی عوامل انقباض برداشته شده، اکتین به میوزین تداخل کرده و انقباض

ایجاد میشود. لذا بستن کانالهای کند توسط کلسیم کانال بلاکرها باعث
اثر آنوتروپیک منفی میشود.

اثر کلسیم بلاکرها روی هدایت دهلیزی بطنی و سرعت پیس میکروگره

سینوسی ظاهراً " به این وابسته است که این عامل بتواند Recovery

این کانالها را به تاخیر بیاورد. Recovery مرحله‌ای است که

بموجب آن کانال، براثر یک اکتیواسیون، کاپاسیته خود را برای حمل

کلسیم بدست می‌آورد. علی‌رغم اینکه نیفیدپین^{بطور} (وابسته به دوز) جریان

داخلی کند را کاهش میدهد سرعت Recovery کانالهای کند کلسیم را

تغییر نمی‌دهد. انسداد کانال بوسیله نیفیدپین و بقیه دی‌هیدروپیرید -

پنهای مربوطه وابستگی کمی نسبت به فرکانس تحریکات نشان میدهند. با

استفاده از دوزهای کلینیکی نیفیدپین هدایت گرهی را تغییر نمی‌دهد،

برعکس و را پامیل و دیلتیازم .

اثر همودینامیک :

۱
هرسه این مواد کلسیم کانال بلاکر مقاومت عروق کرونر و را کاهش

داده و جریان کرونری را زیاد می‌کنند. نیفیدپین خاصیت وازودیلاتور

بیشتر و " پوتنت " تری نسبت به وراپا میل و آنهم نسبت به دیلتیا زم نشان میدهند. اثر همودینامیک هر کدام بسته به راه مصرف و طریقه تجویز و وسعت اختلالات بطنی فرق میکند.² وراپا میل جریان کلسیم را از وره غشاء مهار میکند و بر روی کانالهای کلسیم میگذارد. از آنجایی که این کانالهای کلسیم در سلولهای پیس میکر در پتانسیل عمل دخالت دارند، بنا بر این وراپا میل روی گره SA اثر میکند، تحریک ناپذیری را طولانی میکند، سلولهای پیس میکر مخفی و یا سلولهای پیس میکر بالقوه را تضعیف میکند و اتساع عروق ایجاد میکند.

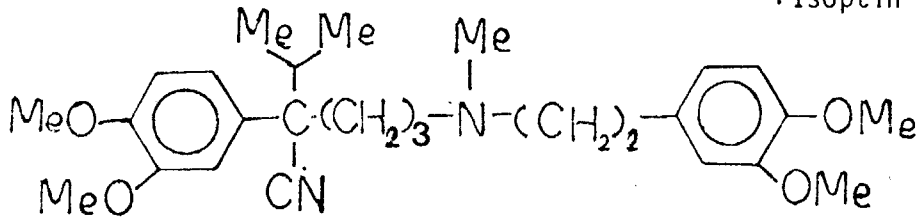
اثر این مواد بر قلب و عروق مانند فشار خون، آثرین صوری و آریتمی همچنین در آسم و حتی سکسکه ثابت شده است.

شیمی:

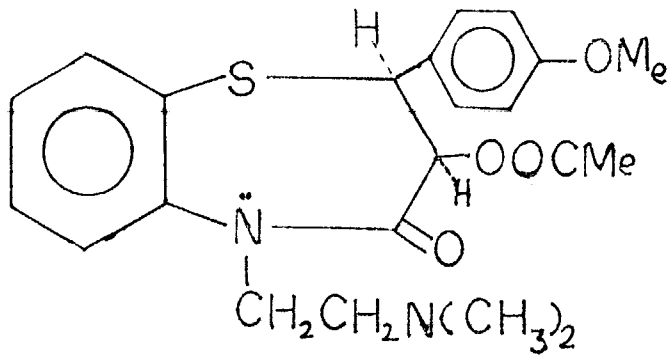
¹ وراپا میل مشتق متوکسی بنزن استونیتریل و نیفیدپین دی هیدرو-پیریدین است. در صورتیکه دیلتیا زم یک بنزوتیا زپین هست، هر سه از نظر نوری فعال هستند و ایزومر چپ گرد ۵-۱۰ برابر پوتنتر از ایزومر راست گرد از نظر قدرت مسدود کانال کلسیمی هستند، آن دو محلول در آب و

و نیفیدپین محلول در حلال های آلی است .

وراپامیل [®] Isoptin :



دیلتiazم [®] Dilzem :



نیفیدپین [®] Adalat :

