





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین الملل دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان :

سنتز مشتقات جدید ۲- (آلکیل تیو)-۵- (۵- نیترو تیوفن-۲- ایل)-۴،۳،۱- تیادiazول

با اثر احتمالی ضد لیشمانیا

اساتید راهنما :

دکتر سید اسمعیل سادات ابراهیمی

دکتر علیرضا فرومدی

نگارش :

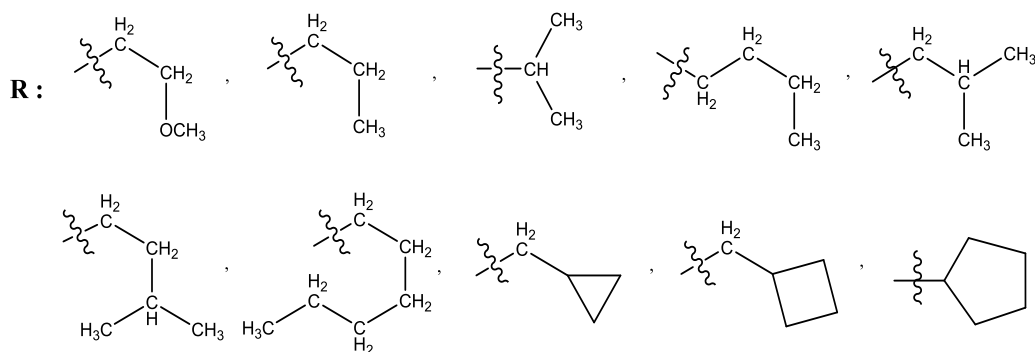
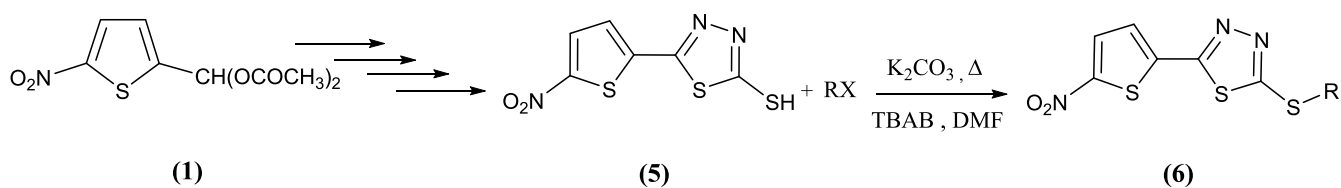
مهسا هاشمیان

دی ۹۵

## چکیده

لیشمانیا انگل تک یاخته ای است که باعث بروز انواع بیماری ها در پستانداران تحت عنوان لیشمانیازیس می شود. گزینه های درمانی لیشمانیوز محدود و شامل تجویز عوامل آنتیموان پنج ظرفیتی به عنوان خط اول درمان، آمفوتریسین B و پنتامیدین به عنوان داروهای خط دوم می باشد. از این رو تعداد زیادی از ترکیبات طبیعی و سنتزی در سال های اخیر به جهت سنجش اثرات ضد لیشمانیایی آزمایش شده اند. در این میان، آنالوگ های متنوع ۴،۳،۱-تیادiazول که به تازگی سنتز شده اند اثرات آنتی لیشمانیایی قابل توجهی را از خود بروز داده اند. مطالعات نشان داده است که این ترکیبات با تاثیر در القای نیتریک اکساید (NO) در ماکروفاژها و تولید گونه های اکسیژن فعال (ROS) در لنفوسیت ها، در فعال شدن پاسخ ایمنی علیه لیشمانیا نقش دارند. در همین راستا در این پروژه، تاثیر قرارگرفتن استخلاف های مختلف بر روی حلقه تیادiazول با هدف بهبود خاصیت ضد لیشمانیایی آن، مورد بررسی قرار گرفت. مشتقات جدید سنتز شده، بازدارندگی مناسبی بر ضد این انگل در غلظت های ۱۰  $\mu\text{g/ml}$  و ۲۰  $\mu\text{g/ml}$  از خود نشان داده اند. در این میان، ترکیب ۲-(ایزوپنتیل تیو)-۵- (۵-نیترو تیوفن-۲-ایل)-۴،۳،۱-تیادiazول ( $\text{HS}_6$ ) بهترین اثر بازدارندگی را در غلظت ۱۰  $\mu\text{g/ml}$  نشان داد.

این سری از مشتقات به صورت زیر سنتز شدند :

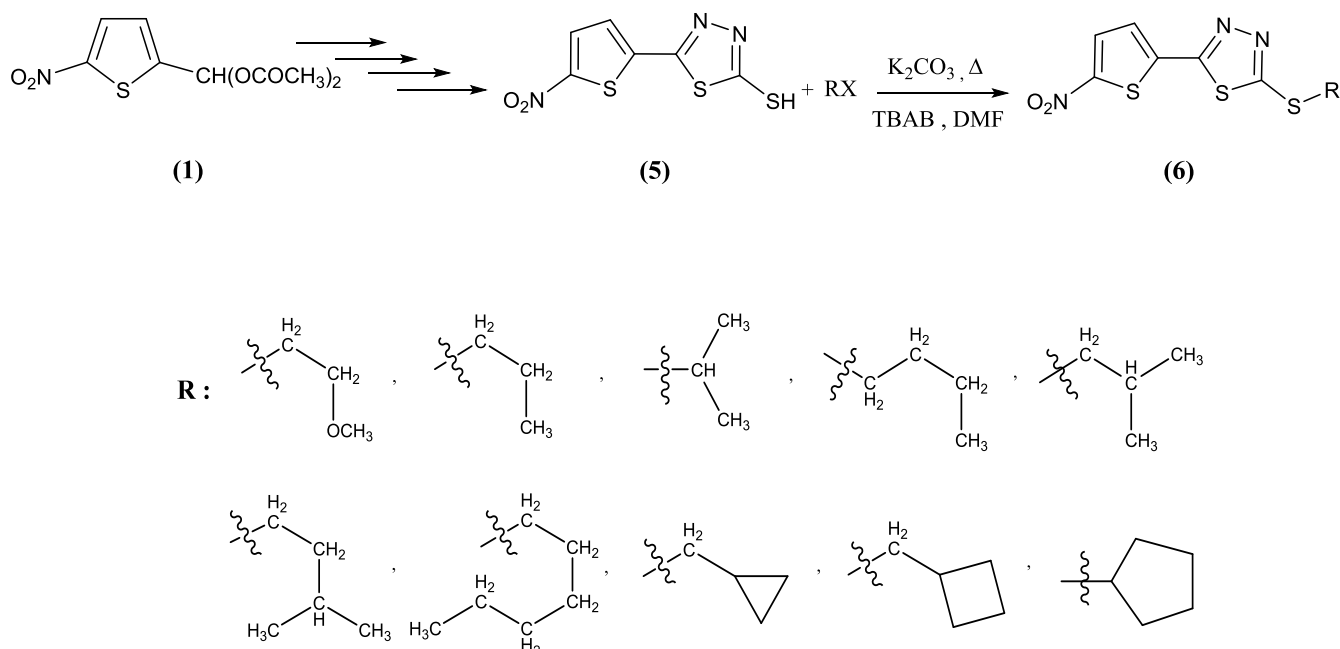


کلید واژه : آنتیموان، تیادiazول، لیشمانیا

## Abstract

*Leishmania* is a genus of trypanosomes that are responsible for the disease leishmaniasis. Leishmaniasis is a group of parasitic disease of global distribution. The chemotherapy of the leishmaniasis is based on the use of antimony, amphotericin B and pentamidine. Due to the resistance and adverse effects of these compounds, the discovery of novel and efficient antileishmanial agents is a highly desirable task. Recently, various substituted 1,3,4-thiadiazoles were synthesized and evaluated as antileishmanial agents. Nitric oxide (NO), produced by the nitric oxide synthase enzyme, is the most important molecule responsible for the killing of *Leishmania* parasites by macrophages. Thiadiazoles worked against leishmania by nitric oxide induction which led to immune responses.

In this thesis we synthesized novel thioalkyl substituted 1,3,4-thiadiazoles as antileishmanial agents. Among the synthesized compounds, 2-(isopentylthio)-5-(5-nitrothiophen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole (HS<sub>6</sub>) showed the most potent inhibitory activity at 10 µg/ml.



Keywords : Antimony, Thiadiazole, Leishmania



**Tehran University of Medical Sciences**  
**International Campus - School of Pharmacy**

**A thesis submitted to the Graduate studies office in partial  
fulfillment of the requirements for  
The degree of pharmacy**

**Title :**

**Synthesis and invitro antileishmanial activity of 2-(alkyl thio)-5-  
(5-nitrothiophen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole**

**Supervisors :**

**Dr. Sadat Ebrahimi**

**Dr. Foroumadi**

**By :**

**Mahsa Hashemian**

**January 2017**