



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

عنوان

سنتز مشتقات جدیدی از بنزیلیدین رودانین

استاد راهنما

دکتر عباس شفیعی

نگارش

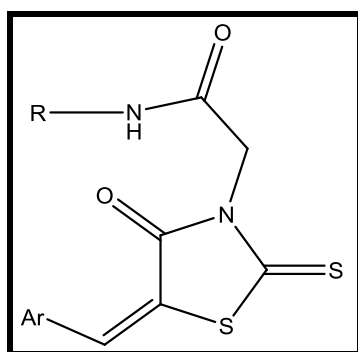
نگاه شفیعی

ماه / سال

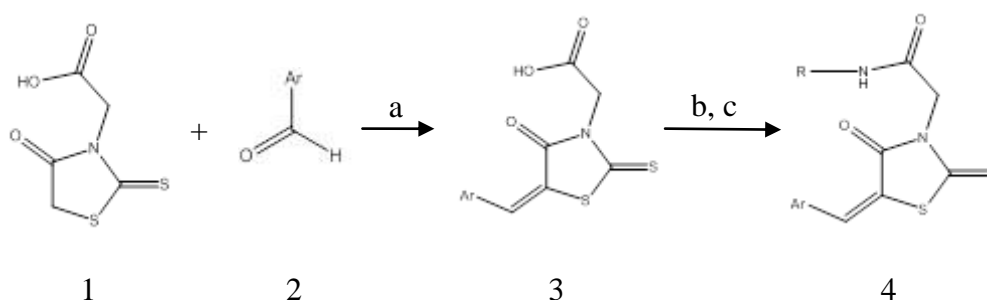
۱۳۹۲ / ۶

چکیده

بیماری آلزایمر یک بیماری وابسته به سن می‌باشد که نقش عوامل ژنتیکی در آن بارز است. استیل کولین در نورون‌های کولینرژیک که در نقاط مختلف مغز پراکنده‌اند ساخته شده و ذخیره می‌شود. نورون‌های کولینرژیک نقش مهمی در فرآیندهای شناختی به ویژه حافظه و یادگیری بازی می‌کنند. عوامل گوناگونی را به بیماری آلزایمر نسبت می‌دهند که مهمترین آن کاهش فعالیت کولینرژیک در نقاط خاصی از مغز است. از ساختارهایی که می‌توان به عنوان مهار کننده‌های کولین استراز بکار برد مشتقات آمیدی بنزیلیدین رودانین هستند که می‌توانند به عنوان دارو برای درمان علائم بیماری آلزایمر استفاده شوند و ساختار کلی آنها به شکل زیر می‌باشد:



این سری از ترکیبات به صورت شمای زیر سنتز شده‌اند:



Reagents and conditions: (a) Absolute EtOH, (S)-proline, reflux 3h; (b) EDCl, HOBT, CH₃CN, Stirred 1h; (c) HNRR', Stirred 24h

اثر اجسام سنتز شده بر روی استیل کولین استراز در جدول زیر خلاصه شده است .

Compounds	R	R'	IC ₅₀ (μM) ^a
4a	4- <i>N,N</i> -dimethylamino		52.3 ± 1.7
4b	4- <i>N,N</i> -dimethylamino		57.9 ± 1.85
4c	4-chloro		285 ± 9.1
4d	4-methoxy		664 ± 21
4e	4-methoxy		44.1 ± 1.42
4f	3-hydroxy-4-methoxy		63 ± 2.3
4g	3,4,5-trimethoxy		675 ± 22.5
4h	3,4,5-trimethoxy		285 ± 9.2
4i	3,4,5-trimethoxy		52.3 ± 1.73
4j	3,4,5-trimethoxy		22.4 ± 0.72
4k	2,3-dimethoxy		61.9 ± 2.2
Donepezil	-	-	0.021 ± .0007

^a Data are expressed as mean ± S.E. of at least three different experiments.

بر اساس نتایج مهار می توان نتیجه گرفت که قویترین جسم، ترکیب 4j می باشد.

Abstract: A series of 5-benzylidenerhodanine-3-acetamides bearing morpholino-, 4-arylpiperazinyl-, or 4-benzylpiperidinyl- moieties were synthesized and evaluated their inhibitory activity against acetylcholinesterase (AChE). Alteration of amide part and substitution on the benzylidene moiety resulted in changing of Anti-AChE activity. The most active compound was the 4-(3-fluorophenyl) piperazin-1-yl derivative **4j** containing 3,4,5-trimethoxybenzylidene scaffold. Notably, the intermediate compounds namely 5-arylidene-rhodanine-3-acetic acids **3** showed mild inhibitory activity against 15-lipoxygenase (15-LOX), while the final compounds **4** showed no activity against 15-LOX.