



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

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

**سنتز و بررسی خواص ضددردی ترکیب دودندانه ای ترکیب اضافی تبائین  
و استامینوفن**

استاد راهنما:

**دکتر مسعود امانلو**

استاد مشاور:

**دکتر احمد رضا دهپور**

نگارش:

**زهرا فروتن**

فروردین ماه ۹۳

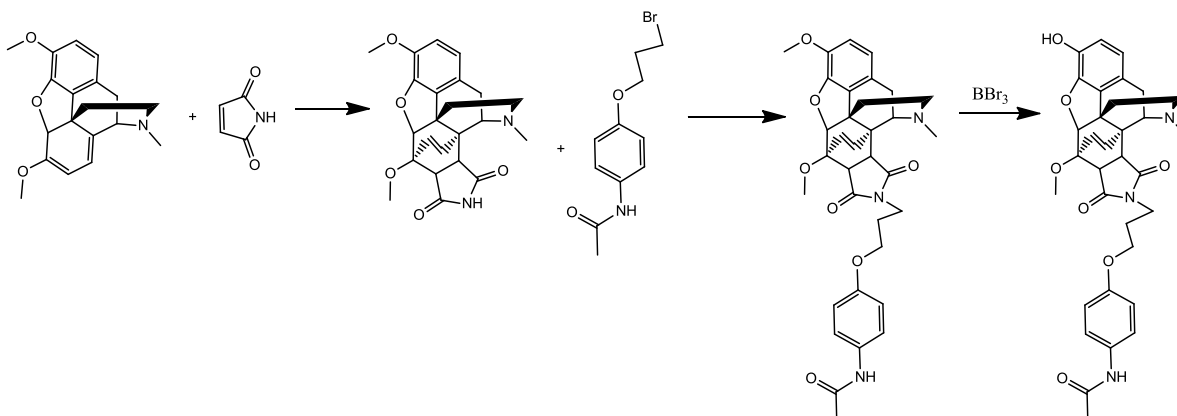
## چکیده فارسی

### مقدمه:

بر اساس واکنش دیلزآلدر ترکیب اضافی (adduct) از تبائین- ماله ایمید و استامینوفن با روش ذیل تهیه و اثر ضد دردی ترکیب حاصل بررسی شد.

### روش انجام کار:

از واکنش تبائین با ماله ایمید تحت شرایط واکنش دیلز-آلدر ترکیبات اضافی (اداکت) تبائین با ماله ایمید با راندمان بالا تهیه گردید. از واکنش این ترکیب با مشتق پروپیل برومه استامینوفن ترکیب مورد نظر تهیه گردید. از  $BBr_3$  جهت تبدیل گروه متوکسی ناحیه ۳ به گروه هیدروکسی استفاده و ترکیب نهایی با استفاده از گاز هیدروژن کلراید به نمک هیدروکلراید تبدیل شد. برای بررسی اثرات ضد دردی در مرحله اول از آزمون تیل فیلک استفاده گردید. در این آزمون ترکیب سنتز شده و مورفین بعنوان ترکیب ضد درد استاندارد مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند. نتایج مشخص نمود ترکیب تهیه شده واجد اثر ضد دردی بوده ولی از مورفین ضعیف تر بودند.



### نتایج:

ترکیب تهیه شده در این رساله از مورفین ضعیف تر است ولی با توجه به این که کدئین ۲۰٪ مورفین اثر ضد دردی دارد این ترکیب از کدئین قوی تر می باشد. این ترکیب حاوی فارماکوفور مخدر به علت حضور ساختار مورفینانی و فارماکوفور گیرنده اپسیلون به جهت حضور گروه پارا آمینو استامیدی (استامینوفن) می تواند بطور همزمان دو گیرنده را مهار نماید و اثرات ضد درد، ضد سرفه را به طور همزمان دارا می باشد.

### کلمات کلیدی:

تبائین، استامینوفن، سنتز، ضد درد، ماله ایمید

## **Abstract**

Here in this study adduct of thebaine –maleimide and acetaminophen was prepared based on the Diels-Alder reaction and the method mentioned below. Further, the analgesic effect of the synthesized compound was investigated with the application of tail flick technique.

## *Methodology*

The thebaine –maleimide adduct was obtained through interactions of thebaine and maleimide under Diels-Alder reaction with high yield. The obtained adduct was then went under interactions with the bromopropyl acetaminophen derivative to produce the final compound. BBr<sub>3</sub> was consumed to convert the methoxy group to a hydroxyl and the final compound was changed into its hydrochloride salt form by passing hydrogen chloride gas through. Tail flick test was utilized to investigate the analgesic effect of the final product in comparison to morphine as the standard. The analysis showed that the target product has analgesic effects but less than those observed for morphine.

## *Results*

Although the prepared compound shows weaker analgesic effects in comparison to that of morphine, but based on the fact that codeine has 20% of morphine analgesic effects, it can be concluded that the introduced compound is a stronger pain killer in compare with codeine. Because of the presence of opioid pharmacophore in the synthesized compound which are dictated by the presence of morphine as well as  $\epsilon$ -receptor pharmacophore that is attributed to the presence of para-aminoacetamide, the synthesized compound have the ability to inhibit two receptors simultaneously, to suppress both pain and cough same time.

*Keywords:* thebaine, acetaminophen, maleimide, synthesize, analgesic,