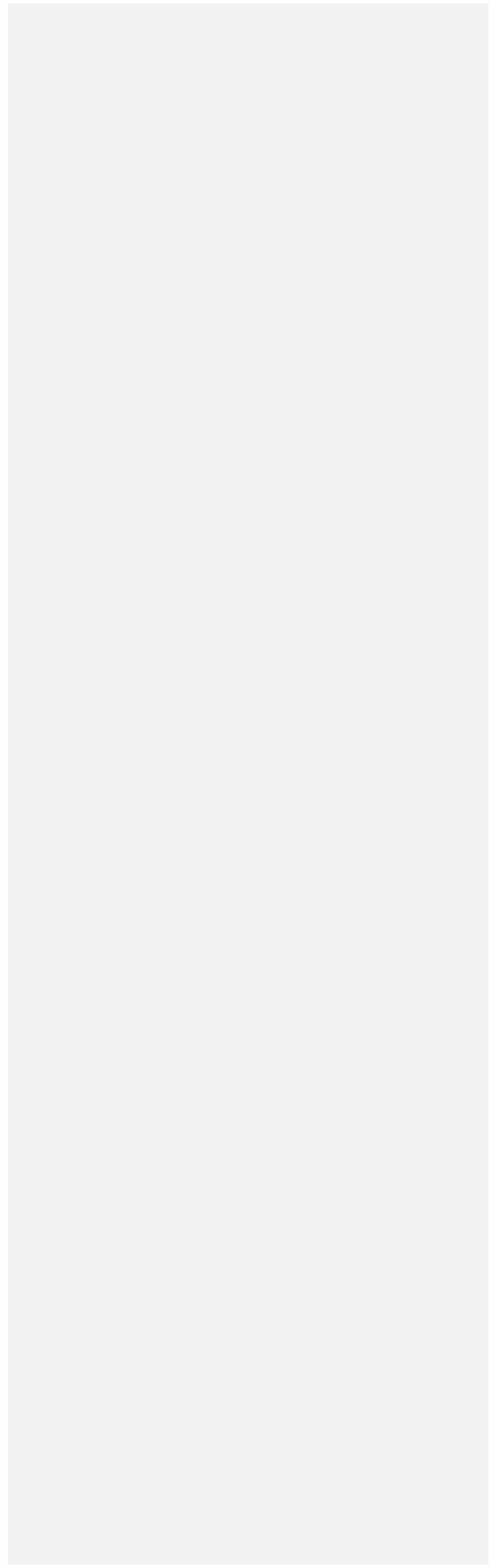


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





دانشگاه علوم پزشکی تهران
دانشکده داروسازی پردیس بین الملل

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکتری عمومی داروسازی

موضوع:

سنتز و بررسی اثرات ضد صرعی مشتقات فتالیل گلايسين

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر مسعود امانلو

نگارش:

مونا خادمی

سال تحصیلی: ۹۷-۱۳۹۶

خلاصه

صرع و اختلالات تشنجی بعد از سکته‌های مغزی از شایع‌ترین بیماری‌های دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشد. داروهای موجود در بازار دارویی دارای عوارض جانبی گوناگونی می‌باشند. کنترل صرع معمولاً به درمان چند دارویی نیاز دارد بنابراین عوارض داروها نیز تجمع می‌یابد فلذا سنتز و آزمایش ترکیبات جدید ضد صرع با عوارض جانبی کمتر و کارایی بیشتر دارای ارجحیت است. تالیدوماید یک مهارکننده قوی فاکتور نکروز دهنده تومور ($TNF-\alpha$) است که امروزه بعنوان یک مهارکننده سیستم ایمنی و ضدالتهاب در بالین استفاده می‌شود. مطالعات اخیر بر روی تالیدوماید اثرات مهار قوی این ترکیب را بر روی مسیرهای نورونی از جمله تشنج نشان داده است.

در این پایان نامه ترکیبات سنتز شده، حاصل واکنش آمیداسیونی هستند که متیل استر آمینواسیدهای فنیل آلانین، گلوتامین، آرژنین، تریپتوفان و لوسین به ترکیب پایه ی فتالیل گلايسين اتصال داده می شوند و در نهایت به منظور مقایسه ی اثر با تالیدوماید مورد بررسی قرار می گیرند. به این منظور ابتدا ترکیب پایه ی فتالیل گلايسين ساخته می شود، در مرحله ی دوم استر متیل آمینواسیدهای ذکر شده به فتالیل گلايسين از طریق واکنش آمیداسیون با استفاده از دی سیکلو هگزیل کربودی ایمید و هیدروکسی بنزوتری آزل اتصال میابند. ترکیبات از طریق روشهای دستگاهی شناسایی میشوند.

در این پایان‌نامه اثرات ضد صرعی مشتقات سنتز شده ی فوق الذکر، حامل و تالیدوماید با استفاده از مدل شیمیایی تشنجات تونیک کلونیک ناشی از تزریق پنتیلین تترازول (PTZ) در موش سوری مورد بررسی قرار گرفتند. بدین منظور موش های سوری نر در گروه های ۵ تایی و در شرایط کنترل شده، مشتقات سنتز شده را با غلظت ۱ mg/ml دریافت کردند.

نتایج اینگونه مشخص گردید که ترکیب سنتز شده ی دارای شاخه جانبی آمینواسید فنیل آلانین بهترین اثر ضد صرعی را نسبت به تمام مشتقات و تالیدوماید از خود نشان داده است.

کلمات کلیدی: صرع (Epilepsy) ، تشنج (Seizure)، موش سوری ، تالیدوماید، پنتیلین

تترازول (PTZ) و فاکتور نکروز دهنده تومور – آلفا ($TNF-\alpha$)

Abstract

Seizure and epileptic disorders are the most prevalent central nervous system diseases after brain stroke. Medicines in the pharmaceutical market have many various adverse effects. Control of epilepsy requires multi drug therapy, so side effects of drugs also accumulate that's why synthesis and experiments of new anti-epileptic compounds with less adverse effects and more efficacy are preferable. Thalidomide is a strong inhibitor of tumor necrosis alpha factor that is used as an inhibitor of the immune system and anti-inflammatory system in clinic. Recent studies on thalidomide have shown the strong inhibitory effects of this compound on neural path ways including seizure.

The synthesized compounds in this thesis are the result of an amidation reaction that methyl ester amino acids of phenylalanine, glutamine, arginine, triptophane and leucine are bonded to compound of phthalylglycine base and finally they are examined in order to compare the effect of thalidomide. So firstly base compound of phthalyl glycine is synthesized, In the second step, the mentioned methylester of aminoacids connect to phthalyl glycine through the amidation reaction using Dicyclohexylcarbodiimide and Hydroxybenztriazole. Compounds are identified by device methods.

In this thesis, the anti-epileptic effects of the synthesized compounds which mentioned above ,carrier and thalidomide were examined through the chemical model of tonic-clonic seizure induced by pentylenetetrazole injection in mice. For this purpose, male mice were in group of five and under controlled conditions received synthesized derivatives at 1mg/ml concentration.

Commented [WU1]:

The results of this study shows that the synthesized compound with phenylalanine amino acid showed the best anti-epileptic effect compared to all derivatives and thalidomide.

Keywords: thalidomide, phyhaloyl glycine, seizure, amino acid, pentyleneterazole



Tehran University of Medical Sciences
International Campus-School of Pharmacy

A thesis submitted to the Graduate studies office in partial fulfillment of the requirement
for

The degree of pharmacy

Title of the thesis:

**Synthesis and anti-convulsant activity of
phthalyl glycine derivatives**

Thesis Supervisor
Dr. Massoud Amanlou

By
Mona Khademi

January.2018