

## سنتر و اثرات ضد تشنج ۲- (۲-آلکیل تیو-۱-بنزیل-۵-ایمیدازولیل)-۴،۳،۲

### -تری هیدرو-۴،۳،۱- تیادی آزول ها در موش کوچک

\*دکتر فرزین هادی زاده، دکتر حسین حسین زاده، دکتر مینا کلانتری، دکتر رکسانا کیاست، دکتر ماشا الله محرابی  
\* دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

## خلاصه

با شروع از ۱- بنزیل-۲- مرکاپتو-۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول که به سهولت سنتر می گردد یکسری مشتقات جدید ۲-۲- آلکیل تیو-۱- بنزیل-۵- ایمیدازولیل)-۴،۳،۲- تری هیدرو-۵-ایمینو-۴،۳،۱- تیادی آزول [۴a-c] طی مراحل مختلف سنتر گردید. اثرات ضد تشنج ترکیبات نهایی [۴] در موش کوچک با هدف کشف عوامل ضد تشنج قوی تر مورد مطالعه قرار گرفت. در آزمون الکتروشوک به استثنای ۴a سایر ترکیبات ۴b, c مدت زمان تشنج تونیک را کم کردند. این امر حاکی از آن است که آنها می توانند در درمان صرع بزرگ موثر باشند، لیکن اثر آنها در مقایسه با شاهد دیازپام خیلی کمتر بود. کلمات کلیدی: لیگاند غیر بنزودیازپینی، رسپتور بنزودیازپین، ایمیدازول.

## مقدمه

جایگزینی فنیل با ایمیدازولیل، هترواتم اکسیژن با متیلن و تریازولیل با تیادیازولیدینیل (۱۳) سنتر شدند (شکل ۱). چنین فرض شد که ترکیبات سنتر شده واجد حداقل نیازمندیهای لازم برای اتصال به رسپتور بنزودیازپینی (۷) (شکل ۱) هستند. در این مطالعه اثرات ضد تشنج ۴a-c روی موش کوچک در مدل الکتروشوک (۱۱) بررسی شد.

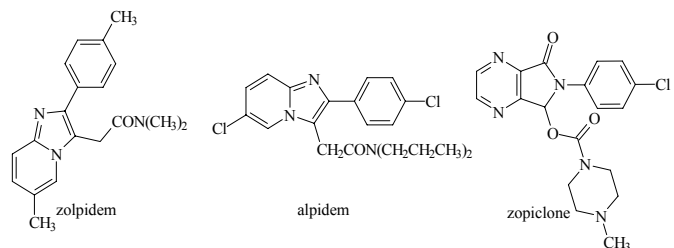
## مواد و روش کار

### شیمی

تمام مواد و حلال ها از منابع تجارته داخلی و خارجی تهیه شدند و همگی از درجه خلوص سنتزی برخوردار بودند. نقطه ذوب به کمک دستگاه نقطه ذوب کاپیلری الکتروترمال اندازه گیری شد و تصحیح نشده است. طیف های مادون قرمز توسط اسپکترومتر مدل پاراگن ۱۰۰۰ گرفته شد و طیف پروتون توسط دستگاه طیف سنج رزونانس مغناطیسی هسته ای بروکر AC۱۰۰ گرفته شد.

**روش کلی برای تهیه ۲- (۲-آلکیل تیو-۱-بنزیل-۵-ایمیدازولیل)-۴،۳،۱- تری هیدرو-۴،۳،۱- تیادیازولها [۴a-c]:**  
به مخلوط در حال به هم خوردن ترکیب ۲ (۱۲/۹ میلی مول)،

بنزودیازپین ها نظیر دیازپام و کلردیازپوکساید به مدت طولانی به خاطر داشتن اثرات فارماکولوژیکی متنوع نظیر اثرات ضد هیجان (۴)، خواب آوری-سداتیو (۱۰، ۱۴، ۱۹)، شل کننده عضلانی (۹، ۱۲) و ضد تشنج (۵، ۱۵، ۱۶، ۲۳) شناخته شده اند. آرامبخش غیر بنزودیازپینی نظیر زولپیدم (۱۷)، آلپیدم (۲) و زویپیکلون (۲۲) اخیرا توسعه یافته اند و داروهای جدیدی در این گروه تحت تحقیق و بررسی هستند. داروهای غیر بنزودیازپینی در مقایسه با ۱،۴- بنزودیازپین های کلاسیک اثرات جانبی کمتر دارند.



با در نظر داشتن فعالیت ضد تشنج ارتو- آریل اکسی فنیل تری آزول ها (شکل ۱، ماده ۱) (۲۱) که آنالوگهای غیر بنزودیازپینی استازولام (از تریازولون بنزودیازپینها) هستند یکسری بنزیل ایمیدازولیل تیادیازولیدینها [۴a-c] با

**روش تهیه ۲- (۲- بنزیل تیو-۱- بنزیل-۵- ایمیدازولیل)-  
۴،۳،۲- تری هیدرو - ۵- ایمینو-۱،۳،۴- تیادی آزلو [Ea]:**  
مطابق روش کلی شرح داده شده سنتز گردید.

بازده: ۹۴/۵۵ درصد

نقطه ذوب:  $240-247^{\circ}C$

طیف مادون قرمز:

IR (KBr):  $\nu$  ۳۳۹۶, ۳۲۶۰  $cm^{-1}$ (NH)

طیف پروتون:

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform):  $\delta$  ۱۱/۱۶ (s, 1H, NH, D<sub>2</sub>O exchange), ۷/۹۵ (bs, 2H, H-C<sub>2</sub> thiadiazole, NH), ۷/۵۵ (s, 1H, H-C<sub>4</sub> imidazole), ۷/۲۵ (m, 8H, arom, NH), ۶/۹۲ (m, 3H, arom), ۵/۴ (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), ۴/۳۷ppm (s, 2H, CH<sub>2</sub>S).

#### فارماکولوژی

**حیوانات:** موش های نر و ماده با محدوده وزنی ۲۵-۳۰ گرم که در اتاق حیوانات انیستیتو رازی مشهد پرورش یافته بودند، استفاده شدند. این حیوانات در سیکل روشنایی / تاریکی (۱۲/۱۲ ساعت) در دمای  $21 \pm 2$  درجه سانتی گراد با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند.

**تهیه نمونه ها:** تمام نمونه ها از جمله دیازپام در DMSO حل شدند.

**آزمون الکتروشوک:** تحریکی با جریان متناوب ۵۰ هرتز و ۱۵۰ میلی آمپر به مدت ۰/۲ ثانیه از طریق الکترودهایی که به گوش حیوان وصل شده بود، ایجاد شد. قبل از اتصال الکترودها گوش های حیوان با محلول نمکی ۰/۹ درصد خیس شد. مدت زمان کشش اندامهای عقبی بدن حیوان و درصد حفاظت از مرگ و میر گزارش شد.

**آنالیز آماری:** داده ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار و آنالیز واریانس و سپس آزمون Tukey-Kramer گزارش شد. نتایجی که دارای  $P \leq 0/05$  بود، به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

#### نتایج

شیمی

تیوسی کاربازید (۱۲/۹ میلی مول) در اتانول (۱۵۰ میلی لیتر) و HCl (۳۷٪، ۰/۱۳ میلی لیتر) اضافه گردید. محلول در حرارت ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۱۵ دقیقه حرارت داده شد. رسوبی تشکیل گردید که پس از صاف شدن و خشک شدن ترکیب ۴ حاصل شد.

**روش تهیه ۵- (۱- بنزیل -۲- متیل تیو-۵- ایمیدازولیل)-  
۴،۳،۲- تری هیدرو - ۵- ایمینو-۱،۳،۴- تیادی آزلو [Ea]:**  
مطابق روش کلی شرح داده شده سنتز گردید.

بازده: ۸۹/۳۱ درصد

نقطه ذوب:  $227-229^{\circ}C$

طیف مادون قرمز:

IR (KBr):  $\nu$  ۳۴۰۰, ۳۲۴۰  $cm^{-1}$ (NH)

طیف پروتون:

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform):  $\delta$  ۱۱/۲۵ (s, 1H, NH, D<sub>2</sub>O exchange), ۸/۰۸ (s, 1H, NH, D<sub>2</sub>O exchange), ۷/۹۹ (s, 1H, H-C<sub>2</sub> thiadiazole), ۷/۵ (s, 1H, H-C<sub>4</sub> imidazole), ۷/۲۷ (m, 3H, arom, NH), ۷/۰۰ (m, 3H, arom), ۵/۴۵ (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), ۲/۵۷ ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**روش تهیه ۲- (۲- اتیل تیو-۱- بنزیل-۵- ایمیدازولیل)-  
۴،۳،۲- تری هیدرو - ۵- ایمینو-۱،۳،۴- تیادی آزلو [Eb]:**  
مطابق روش کلی شرح داده شده سنتز گردید.

بازده: ۸۹/۱۶ درصد

نقطه ذوب:  $230^{\circ}C$

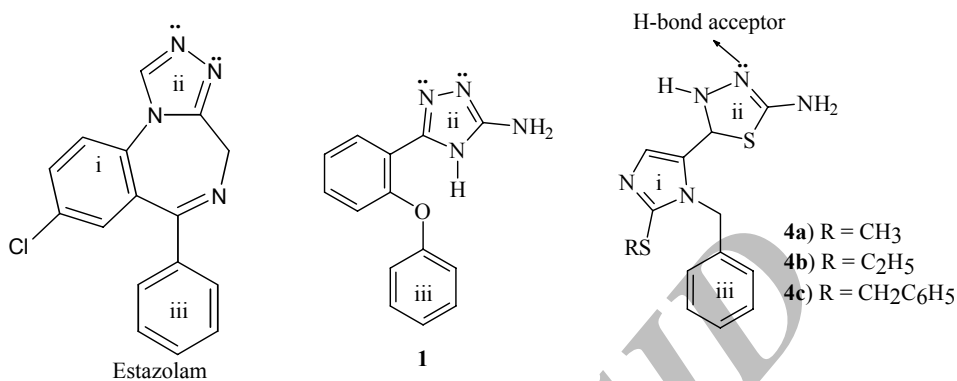
طیف مادون قرمز:

IR (KBr):  $\nu$  ۳۴۰۰, ۳۲۴۰  $cm^{-1}$ (NH)

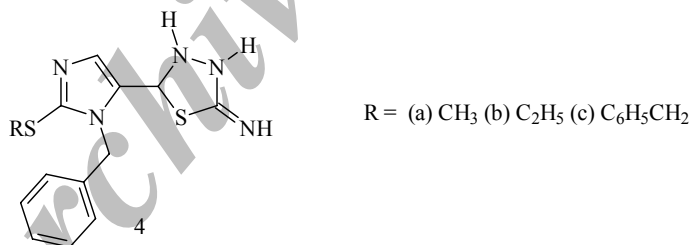
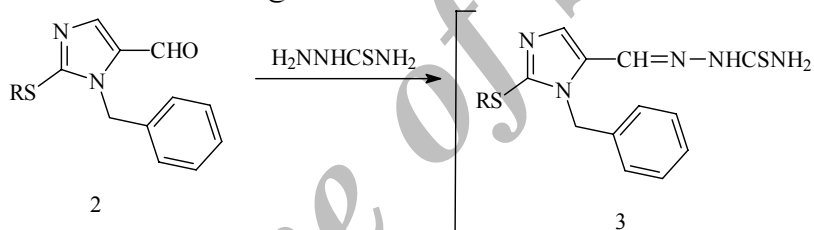
طیف پروتون:

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform):  $\delta$  ۱۱/۲۲ (s, 1H, NH, D<sub>2</sub>O exchange), ۸/۰۲ (s, 1H, NH, D<sub>2</sub>O exchange), ۷/۹۴ (s, 1H, H-C<sub>2</sub> thiadiazole), ۷/۴۷ (s, 1H, H-C<sub>4</sub> imidazole), ۷/۲۴ (m, 3H, arom, NH), ۶/۹۵ (m, 3H, arom), ۵/۴۶ (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), ۳/۰۲ (q, 2H, CH<sub>2</sub>S), ۱/۲۱ ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

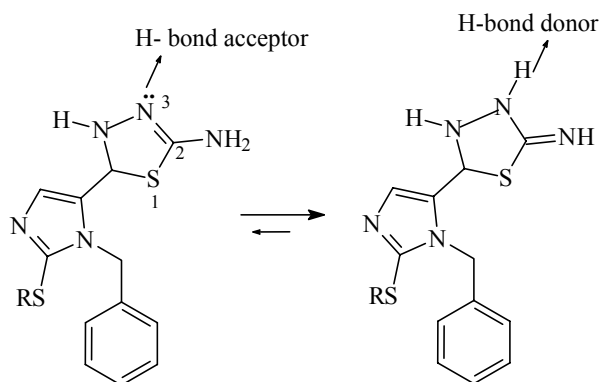
با شروع از ۲- آلکیل تیو-۱- بنزیل-۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول (۲۱) -۲- آلکیل تیو-۱- بنزیل-۵- فرمیل



شکل ۱: مقایسه ساختمان های استازولام، آریل اکسی تریازول ها (۱) و بنزیل ایمیدازولیل تیادیازولیدین ها (۴). حداقل نیازمندیهای ساختمانی لازم برای اتصال به رسپتور بنزودیازپینی عبارتند از: (i) حلقه آروماتیک یا هترو آروماتیک در صفحه xy (ii) اتم یا گروه پذیرنده پروتون π<sub>π</sub> (iii) حلقه آروماتیک یا هترو آروماتیک π<sub>π</sub> خارج از صفحه xy



شکل ۲: نمایش شماتیک نحوه سنتز ترکیبات نهایی [۴] از ۲- آلکیل تیو-۱- بنزیل-۵- فرمیل ایمیدازول [۲]



شکل ۳: نمایش توتومرهای در حال تعادل ترکیب ۴. توتومر غالب (سمت چپ) شکل ایمینو می باشد.

## ایمیدازولیل تیادی آزلوهای جدید به عنوان ضد تشنج

جدول ۱: اثر دیاپام و لیگاندهای غیر بنزودیازپینی BZR a-c ۴ روی تشنج تونیک و مهار مرگ ناشی از الکتروشوک.

درمان	دوز	زمان تشنج تونیک (ثانیه)	درصد محافظت در برابر مرگ و میر
محلول نمکی	۰/۲ml	۱۷/۳±۲/۰	۰
دی متیل سولفوکسید	۰/۱ml	۲۱/۳±۱/۳	۰
دیاپام	۱۴mg/kg	۲/۲±۰/۹***	۹۰
	۲۱mg/kg	۰	۱۰۰
	۲۸mg/kg	۰	۱۰۰
۴a	۱۴mg/kg	۱۷/۱±۱/۶	۰
۴b	۱۴mg/kg	۱۳/۷±۱/۵***	۱۰
	۲۱mg/kg	۱۴/۷±۲/۰**	۰
	۲۸mg/kg	۱۵/۳±۱/۰**	۰
	۱۴۰mg/kg	۱۸/۶±۱/۰**	۰
۴c	۱۴mg/kg	۱۵/۲±۰/۹*	۰
	۲۱mg/kg	۱۴/۹±۰/۸**	۰
	۲۸mg/kg	۱۶/۰±۱/۶*	۰

( $P < 0.05$  ,  $P < 0.01$  ,  $P < 0.001$  در مقایسه با دی متیل سولفوکسید (آزمون آماری Tukey-Kramer))

در دوزهای بالاتر، دارو به طور کامل موش را در برابر حملات محافظت کرد. به استثنای ۴a سایر ترکیبات ۴b,c مدت زمان تشنج تونیک را کم کردند. این حاکی از آن است که آنها می توانند در درمان صرع بزرگ موثر باشند (جدول ۱).

### بحث

مکانیزم ضد تشنج این ترکیبات ثابت نشده است. مطالعات بیشتر برای درک مکانیسم دقیق آنها لازم است. تصور می شود که این ترکیبات با رسپتورهای بنزودیازپینی (BZR) به عنوان آگونیست وارد واکنش می شوند. آنها واجد حداقل خصوصیات ساختمانی لازم برای اتصال به رسپتور بنزودیازپینی هستند (۷). این خصوصیات برای آگونیست های BZR عبارتند از: (الف) یک حلقه آروماتیک یا هترو آروماتیک در صفحه XY ، (ب) یک اتم یا گروه پذیرنده

ایمیدازول [۲a-c] مطابق آنچه قبلاً گزارش شده بود، سنتز شد (۹). تراکم ۲a-c با تیوسمی کاربازید (۳) از طریق حرارت دادن در اتانول اسیدی سبب ایجاد ترکیب نهایی ۲- (۲-آکیل تیو-۱- بنزیل -۵- ایمیدازولیل) -۴,۳,۲- تری هیدرو-۵- ایمینو-۳,۴,۱- تیادی آزل [۴a-c] با بازده بالا (۹۰ درصد) شد (شکل ۲). حد واسط تیوسمی کاربازون (۴) جدا نشد. در طیف پرتون سه پرتون جداگانه NH مشاهده شد. این توتومر ایمینو را برای ترکیب ۴ تایید می کرد (شکل ۳). توتومر مشابهی قبلاً برای ۴(H) -۵-ایمینو-۲- (۱-متیل-۴- نیترو-۲- پیرولیل) -۱,۳,۴- اکسادی آزل گزارش شده است (۶).

### فارماکولوژی

در تشنج ناشی از الکتروشوک، دیاپام مدت زمان تشنج تونیک را در تمامی دوزها (ip , ۱۴-۲۸ mg/kg) کم کرد.

علوم که کلیه طیف های پروتون در دیپارتمان شیمی آن دانشکده گرفته شدند، قدردانی می گردد.

### منابع

1. صیادی کاخکی، سید محسن، بررسی اثر ضد تشنج گیاه نارنج بر روی موش کوچک، پایان نامه دکترای داروسازی، شماره ۹۰۴، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۸۰.
2. Berson A., Descatoire V., Sutton A., *et al.* 2001, Toxicity of alpidem, a peripheral benzodiazepine receptor ligand, but not zolpidem, in rat hepatocytes: role of mitochondrial permeability transition and metabolic activation, *J. Pharmacol Exp Ther.* 299(2): 793-800
3. Boschelli D. H., Connor D. T., Bornemeier D. A., Dyer R. D., Kennedy J. A., Okankuwo G. C., Schrier D. J., Wright C. D., 1993, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: in-vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities, *J. Med. Chem.*, 36, 1802-1810.
4. Campbell J. L., Sherman A. D., Petty F., 1980, Diazepam anxiolytic activity in hippocampus, *Commun. Psychopharmacol.* 4:387-92.
5. Chemburkar J. A., Ravindranath S., Desai A. D., 1973, Diazepam as an anticonvulsant, *Neurol. India*, 21:124-7.
6. Firoozi F., Javidnia K., Kamali M., Fooladi A., Foroumadi A., Shafiee A., 1995, Synthesis of substituted 1-methyl-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-nitropyrrroles [1], *J. Heterocyclic Chem.*, 32, 123-127.
7. Fryer R., 1990, Ligand interactions at benzodiazepine receptor. In: Hansch C., Sammes P. G., Talor J. B., eds, *Comprehensive medicinal chemistry*, 1st ed., 3rd Volume, Oxford: Pergamon Press, 539-566.
8. Hadizadeh F., Tafti F. I., 2002, Syntheses of substituted 2-(2-alkylthio-1-benzyl)-1,3,4-oxadiazoles, *J. Heterocyclic Chem.*, 39, 1-4.
9. Hamilton J. T., 1967, Muscle relaxant activity of chlordiazepoxide and diazepam, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 45:191-9.
10. Holbrook A., Crowther R., Lotter A., Endeshaw Y., 2001, The role of benzodiazepines in the treatment of insomnia: meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 49:824-6.
11. Hosseinzadeh H., Khosravan V., 2002, Anticonvulsant effect of *Crocus sativus* L. stigmas aqueous and ethanolic extracts in mice., *Arch. Iran. Med.*, 5: 44-47.
12. Hudson R. D., Wolpert M. K., 1970, Central muscle relaxant effects of diazepam, *Neuropharmacology*, 9:481-8.

الکترون  $\pi_1$  در فاصله ۵/۵-۴ آنگستروم از مرکز حلقه آروماتیک یا هترو آروماتیک و (ج) یک گروه آروماتیک یا هترو آروماتیک  $\pi_2$  خارج از صفحه XY (شکل ۱). مطالعات طیفی حاکی از آن بود که ۴a-c به شکل توتومر غالب ایمین وجود دارد که در آن ازت ناحیه ۳ دهنده پروتون می باشد (شکل ۳) و قادر نیست به عنوان پذیرنده پروتون در واکنش با رسپتور بنزودیازپینی مانند آگونیسست های حقیقی عمل کند. تصور می شود که دلیل فعالیت بسیار کمتر ترکیبات سنتز شده در مقایسه با دیازپام همین مسئله باشد. در جدول ۱ ملاحظه می شود بر خلاف انتظار با افزایش دوز در ماده ۴b به جای آنکه زمان انقباضات تونیک کاهش پیدا کند، افزایش می یابد. در توضیح این مسئله سه فرضیه را می توان مطرح کرد: (الف) دوز بالای این ماده احتمالاً با بروز سمیت موجب افزایش زمان تشنج نسبت به دوزهای پایین تر شده است به صورتی که محافظت در برابر مرگ و میر نیز از بین رفته است، (ب) در دوزهای بالاتر این ماده به عنوان آگونیسست وارونه عمل می کند. آگونیسست های وارونه به گیرنده بنزودیازپینی اتصال یافته و تمایل گابا را به جایگاه خود کم می کنند و سبب کاهش ورود یون کلرید به سلول شده و در نتیجه منجر به دیپلاریزاسیون می گردند. این ترکیبات بر عکس آگونیسست ها باعث ایجاد تشنج می شوند

(۷، ۲۳) (ج) محتملاً دوز ۱۴ mg/kg حد آستانه اثر بوده و افزایش دوز تاثیر چندانی در کارایی دارو ندارد. این گونه اثر با ترکیبات دیگری نیز گاهی مشاهده شده است. در مطالعات قبلی که روی اثرات ضد تشنج عصاره الکلی برگ گیاه نارنج روی موش کوچک انجام گرفته است، نتایج مشابه ماده ۴ به دست آمده است (۱).

### تقدیر و تشکر

این مقاله به پشتوانه مالی شورای محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام گرفت. به این وسیله از معاونت محترم پژوهشی و اعضای محترم شورای پژوهشی دانشگاه صمیمانه تشکر می شود. همچنین از ریاست محترم دانشکده

- Pharmacol. Sci., 10(10), 407-411.
19. Schallek W., Schlosser W., 1979, Neuropharmacology of sedatives and anxiolytics, *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry*, 14:157-73.
20. Shafiee A., Hadizadeh F., Noori S. B., 2000, Syntheses of 2-alkylthio-1-[4-(N- $\alpha$ -ethoxycarbonylbenzyl)aminobenzyl] -5-hydroxymethyl imidazoles, *J. Heterocyclic Chem.*, 37, 1015-1018.
21. Shafiee A., Akbarzadeh T., Tabatabai A., Synthesis of 3-(2-phenoxy) phenyl-1,2,4-triazole derivatives as benzodiazepine receptor ligands. 7<sup>th</sup> Iranian Seminar of Pharmaceutical Sciences (ISPS), Mashhad, 26-28 August 2000.
22. Tsutsui S., 2001, A double-blind comparative study of zolpidem versus zopiclone in the treatment of chronic primary insomnia, *J. Int. Med. Res.*, 29(3): 163-77.
23. Vida J. A., 1995, Anticonvulsants. In: Foye W. O., Lemke T. L., Williams D. A., eds., *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th ed., London, Williams and Wilkins, 182-198.
13. Kiasat R., Hadizadeh F., Shafiee A., Synthesis of benzyimidazolylthiadazole derivatives as benzodiazepine receptor ligand. 7<sup>th</sup> Iranian Seminar of Pharmaceutical Sciences (ISPS), Mashhad, 26-28 August 2000.
14. Linnoila M., Viukari M., Lamminsivu U., Auvinen J., 1980, Efficacy and side effects of lorazepam, oxazepam, and temazepam as sleeping aids in psychogeriatric inpatients, *Int. Pharmacopsychiatry*, 15:129-35.
15. Paul S. M., Syapin P. J., Paugh B. A., Moncada V., Skolnick P., 1979, Correlation between benzodiazepine receptor occupation and anticonvulsant effects of diazepam, *Nature*, 281:688-9.
16. Raabe W., Gumnit R. J., 1977, Anticonvulsant action of diazepam: increase of cortical postsynaptic inhibition, *Epilepsia*, 18:17-20.
17. Rowlett J. K., Tornatzky W., Cook J. M., *et al.* 2001, Zolpidem, triazolam, and diazepam decrease distress vocalizations in mouse pups: differential antagonism by flumazenil and beta-Carboline-3-carboxylate-t-butyl ester (beta-CCt), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 297(1): 247-53.
18. Scaf A. H., 1991, Role of partial agonism in selectivity of benzo-diazepine receptors, *Trends*

دکتر فرزین هادیزاده

Archive of SID