



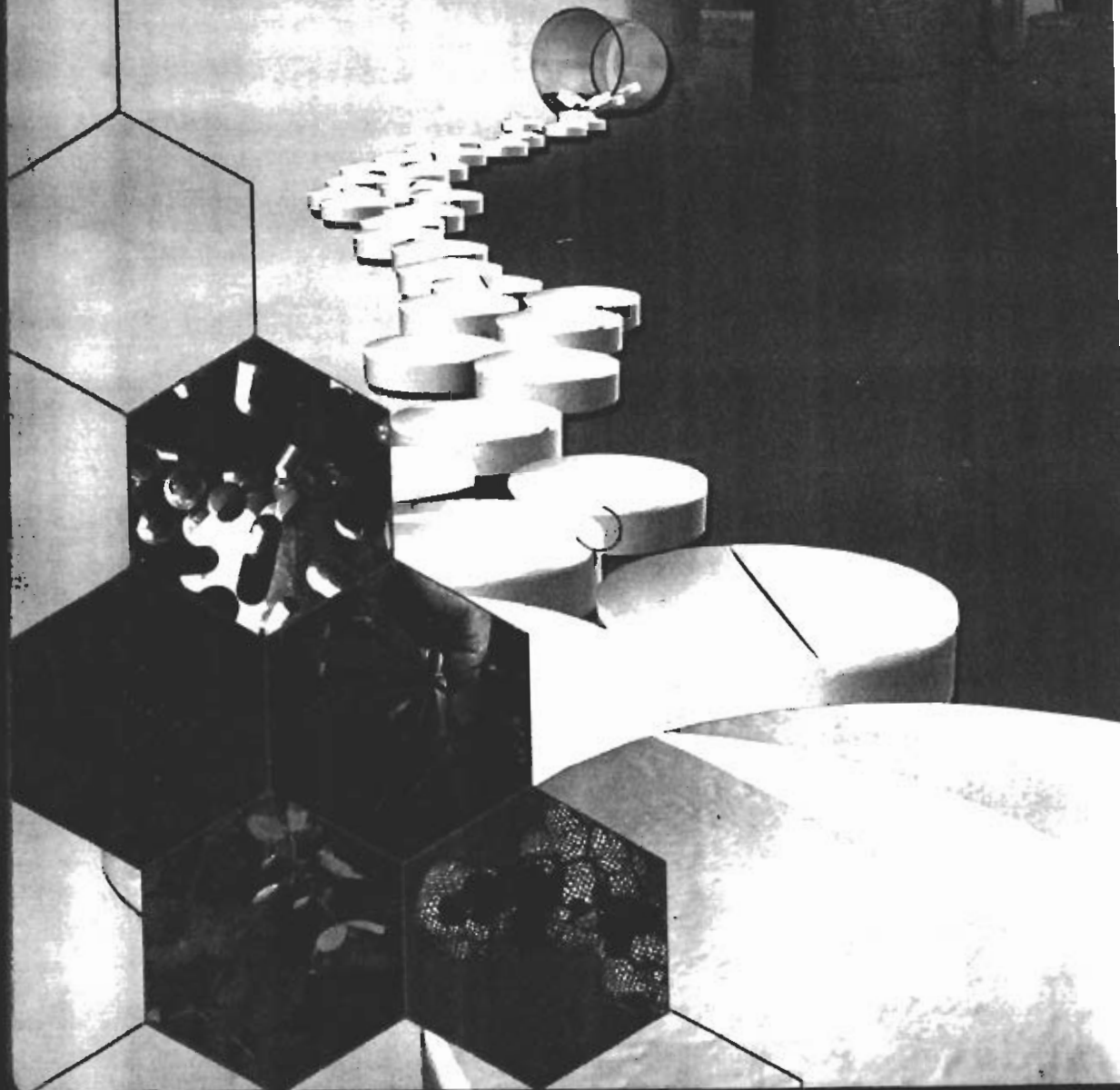
**9<sup>th</sup> Iranian Seminar of  
Pharmaceutical Sciences**

23-26 August 2004 TABRIZ-IRAN



خلاصه مقالات  
**نهمین همایش علوم دارویی ایران**

تبریز ۵-۲ شهریور ۱۳۸۳





**Synthesis of Novel N-Substituted Imidazolecarboxylic Acid Hydrazides as Monoamine Oxidase Inhibitors**

Farzin Hadizadeh<sup>1,2</sup>, Raziieh Ghodsi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> Bu-Ali Pharmaceutical Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

**Purpose:** The early MAO inhibitors such as isocarboxazid and tranylcypromine were nonselective and irreversible. Because of their adverse actions, the therapeutic applications of first generation MAO inhibitors have been diminished. Today efforts toward the development of monoamine oxidase inhibitors are focused on selective MAO-A or MAO-B inhibitors. Selective MAO-B inhibitors are being examined in the treatment of, for example, schizophrenia, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. MAO-A inhibitors are effective in the treatment of depression. Our interest in heterocyclic bioisosteres of CNS agents motivated us toward synthesizing novel imidazole-containing analogues of isocarboxazid in which imidazole has been replaced for isoxazole moiety in the drug. Our goal was obtaining selective MAO inhibitors from nonselective one.

**Methods:** Benzylamine hydrochloride (1) was stirred with 1,3-dihydroxyacetone dimmer and potassium thiocyanate to give 5-hydroxymethyl-2-mercapto-1-benzylimidazole (2). Subsequent alkylation of compound 2 with alkyl halides afforded 2-alkylthio-5-hydroxymethyl-1-benzylimidazole (3). Oxidation of 3 with manganese dioxide gave 2-alkylthio-5-formyl-1-benzylimidazole (4), which was further oxidized by boiling in alkaline solution of silver nitrate to give 2-alkylthio-1-benzylimidazole-5-carboxylic acid (5). Compound 5 was converted to its acid halide (6), which was then reacted with methanol to give its methyl ester (7). Addition of hydrazine hydrate to 7 gave the corresponding hydrazide (8). Condensation of 8 with benzaldehyde afforded 9 which was later reduced by lithium aluminium hydride to give title N-benzyl-2-alkylthio-1-benzyl-5-imidazole carboxylic acid hydrazide (10).

**Results:** Structures of all title compounds and intermediates were established through <sup>1</sup>H-NMR and IR spectroscopy. Title compounds (10a,b) were sent to the Department of Biochemistry of Emory University and tested on recombinant human MAO A and MAO B for their inhibitory activities. Neither of the compounds showed any inhibition of MAO B activity up to a concentration of 100 μM. MAO A activity was only slowly inhibited at high concentrations of either compound on prolonged incubation.

**Conclusion:** Compounds selectively inhibited MAO-A but this effect may be non specific.

**Key words:** Monoamine Oxidase Inhibitors, Imidazolecarboxylic Acid Hydrazides



## نهمین همایش علوم دارویی ایران

تبریز ۵-۲ شهریور ماه ۱۳۸۳

دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

انجمن متخصصین علوم دارویی ایران



### سنتز مشتقات هیدرازیدی ایمیدازول کربوکسیلیک اکسید بعنوان مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز

فرزین هادی زاده<sup>۱،۲</sup>، راضیه قدسی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات علوم دارویی بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**هدف:** مهارکنندگان اولیه مونوآمین اکسیداز نظیر ایزوکرپوکسازید و ترانیل سیپرومین غیر انتخابی و غیر قابل برگشت آنزیم را مهار می کردند. به خاطر داشتن عوارض جانبی کاربرد درمانی مهارکنندگان نسل اول کنار گذاشته شد. امروزه تلاش در جهت ساخت مهارکنندگان انتخابی مونوآمین اکسیداز A, B متمرکز شده است. مهارکنندگان انتخابی مونوآمین اکسیداز B در درمان شیذوفرنی، آلزایمر و پارکینسون استفاده می شوند. مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز A در درمان افسردگی مفید هستند. علاقه ما به داروهای هتروسیکل موثر روی سیستم اعصاب مرکزی ما را بر آن داشت، آنالوگهایی از ایزوکرپوکسازید را بسازیم که در آنها حلقه ایمیدازول جانشین حلقه ایزوکسازولیل در دارو شده است، هدف ما ساخت ترکیبی با اثر انتخابی از روی داروی غیرانتخابی ایزوکرپوکسازید بود.

**روشها:** بنزیل آمین هیدروکلرید (۱) با دیمر ۱، ۳- دی هیدروکسی استون و پتاسیم تیوسیانات ۷۲ ساعت بهم زده شد تا ۵- هیدروکسی متیل -۲- مرکاپتو -۱- بنزیل - ایمیدازول (۲) را بدهد. آلکیلایون ترکیب ۲ آلکیل هالیدها ۲- آلکیل تیو -۱- بنزیل -۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول (۳) را داد. اکسیداسیون ۳ با دی اکسید منگنز ۲- آلکیل تیو -۱- بنزیل -۵- فرمیل ایمیدازول (۴) را داد. اکسایش مجدد ۴ با نیترات نقره ۲- آلکیل تیو -۱- بنزیل ایمیدازول -۵- کربوکسیلیک اسید (۵) را داد. ترکیب ۵ به اسید هالید مربوطه (۶) بوسیله واکنش با تیونیل کلرید تبدیل گشت. از واکنش اسید هالید با متانول استر\* (۷) بدست آمد. افزایش هیدرازین هیدرات به استر ۷ اسید کربوکسیلیک اسید هیدرازید (۸) را داد. از تراکم ۸ با بنزالدئید حدواسط ۹ بدست آمد که بوسیله لیتیوم آلومینیوم هیدرید به ترکیب نهایی N- بنزیل ۲- آلکیل تیو -۱- بنزیل -۵- ایمیدازولیل کربوکسیلیک اسید هیدرازید (۱۰) تبدیل شد.

**نتایج:** کلیه ترکیبات نهایی و حدواسط ها به کمک روشهای اسپکتروسکوپی  $^1\text{H-NMR}$  و IR تعیین ساختمان شدند ترکیبات نهایی (a,b ۱۰) برای دپارتمان بیوشیمی دانشگاه اموری در آمریکا ارسال شدند و به لحاظ قدرت مهارتی روی مونوآمین اکسیداز نو ترکیبی انسانی A و B مطالعه شدند هیچیک از ترکیبات تا غلظت ۱۰۰ میکرومولار مونوآمین اکسیداز B را مهار نکردند. لیکن مونوآمین اکسیداز A در غلظت بالا پس از آنکوایسیون طولانی توسط هر دو دارو مهار می شد.

**نتیجه گیری:** ترکیبات بطور انتخابی مونوآمین اکسیداز A را مهار کردند لیکن این اثر ممکن است اختصاصی نباشد.

**کل واژگان:** مشتقات هیدرازیدی ایمیدازول کربوکسیلیک اکسید، مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز