ORIGINAL ARTICLE

Antifungal Susceptibility of 3,4-di-hydropyrimidine-1-(H2)-L-H1-pyrrole Derivatives in Candida Clinical Isolates

Khosro Ghashari[1],
Saeid Mahdavi Omran[2],
Asieh Khalilpour[3],
Jalal Jafarzadeh[4],
Mojtaba Taghizadeh Armaki[5],
Akbar Hossein Nejad[6],
Ahmad Reza Aminian[7]

[1] General Practitioner, Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[2] Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[3] Assistant Professor, Environmental Health Research Center, Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[4] MSc in Medical Mycology, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[5] Assistant Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[6] PhD Student in Medical Mycology, Faculty of Medicine, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[7] PhD Student in Physiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

(Received September 13, 2022 ; Accepted October 10, 2022)

Abstract

Background and purpose: There is an increasing rate of drug resistance to azole among *Candida* species, so, finding new compounds that are effective in laboratory conditions, such as 3,4-dihydropyrimidine derivatives are important. The purpose of this study was to evaluate the antifungal sensitivity of 3,4-di-hydropyrimidine-1- (H2) -L- H1-pyrrole derivatives in *Candida* isolates.

Materials and methods: Antifungal sensitivity of 102 *Candida* isolates with the origin of otomycosis to dihydropyrimidine derivatives and itraconazole were evaluated by broth microdilution according to CLSI-M27S4 guidelines. The serial dilution range of compounds and antifungal drug was 0.016-16 µg/ml. A concentration of compounds that showed at least 50% growth inhibition compared to the positive control group was considered as the minimum inhibitory concentration (MIC). Statistical analysis was performed in SPSS V16.

Results: Findings showed that 3,4-di-hydropyrimidine-1-(H2)-L-H1-pyrrole derivatives have higher MIC than itraconazole against *Candida* species. Also, comparing the MIC values of 3,4-di-hydropyrimidine with each other (P1-P4), P1 derivatives were found with lower MIC values than the other three derivatives and almost all compounds showed more efficacy against *Candida albicans* than other *Candida* species.

Conclusion: Although the antifungal effects of 3,4-dihydropyrimidine-1-(H2)-L-H1-pyrrole derivatives against *Candida* species were lower than itraconazole, but, making structural changes in these compounds can increase their antifungal effects.

Keywords: 3,4-di-hydropyrimidine-1-(H2)-L-H1-pyrrole derivatives, itraconazole, *Candida* species

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (215): 26-34 (Persian).

Corresponding Author: Mojtaba Taghizadeh Armaki - Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. (E-mail: mojtabataghizade@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-03]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و دوم شماره 215 آذر سال 1401 (34-26)

ارزیابی حساسیت ضدقارچی مشتقات 3، 4-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H2)-ال-H1- پیرول بر روی ایزوله های بالینی *کاندیدا*

خسرو قشعری[1]
سعید مهدوی عمران[2]
آسیه خلیل پور[3]
جلال جعفرزاده[4]
مجتبی تقی زاده ارمکی[5]
اکبر حسین نژاد[6]
احمد رضا امینیان[7]

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به گسترش مقاومت‌های دارویی به آزول در میان گونه‌های *کاندیدا* یافتن ترکیبات جدید موثر در شرایط آزمایشگاه مانند مشتقات ۳،۴-دی-هیدروپیریمیدین حائز اهمیت می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر، ارزیابی حساسیت ضدقارچی مشتقات ۳،۴-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H2)-ال-H1- پیرول بر روی ایزوله‌های بالینی *کاندیدا* می‌باشد.

مواد و روش‌ها: حساسیت دارویی 102 ایزوله *کاندیدا* با منشا اتومایکوزیس نسبت به مشتقات دی- هیدروپیریمیدین و داروی ایتراکونازول به روش میکرودایلوشن براث و بر اساس دستورالعمل CLSI-M27S4 ارزیابی شد. دامنه رقت دارویی ترکیبات و داروی ضدقارچ 16-0/016 میکروگرم/ میلی‌لیتر بود. غلظتی از ترکیبات که حداقل 50 درصد مهار رشد نسبت به گروه کنترل مثبت مشاهد شد به عنوان MIC (حداقل غلظت مهاری رشد) در نظر گرفته شد. آنالیز آماری با نرم‌افزار SPSS 20 انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد مشتقات ۳،۴-دی- هیدروپیریمیدین-1-(H1)-ال-H2- پیرول، دارای MIC بیش‌تری نسبت به داروی ایتراکونازول علیه گونه‌های *کاندیدا* هستند. هم‌چنین در مقایسه مقادیر MIC های مشتقات 3، 4-دی-هیدروپیریمیدین با یکدیگر (P_1-P_4)، مشتقات P_1 مقادیر MIC پایین‌تری نسبت به سه مشتق دیگر داشت و تقریبا تمامی ترکیبات علیه *کاندیدا آلبیکنس* کارایی بیش‌تری را نسبت به گونه‌های دیگر *کاندیدا* از خود نشان دادند .

استنتاج: با وجود این که اثرات ضد قارچی مشتقات 3، 4-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H2)-ال-H1- پیرول علیه گونه‌های *کاندیدا* در مقایسه با داروی ضدقارچی ایتراکونازل به‌طور معناداری کم‌تر بود ولی می‌توان با ایجاد تغییرات ساختاری در این ترکیبات، اثرات ضدقارچی آن‌ها را افزایش داد.

واژه های کلیدی: مشتقات 3،4-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H2)-ال-H1- پیرول، ایتراکونازول، گونه‌های *کاندیدا*

مقدمه

در سال‌های اخیر حدود بیست میلیون ترکیب آلی شناخته شده است که حدود 20 درصد از آن‌ها جز خانواده ترکیبات هتروسیکل به حساب می‌آیند(1،2). پیریمیدین یکی از سه دی آزین (هتروسیکل شش عضوی با دو اتم

مولف مسئول: مجتبی تقی‌زاده ارمکی - بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری E-mail: mojtabataghizade@yahoo.com
1. پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
2. استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
3. استادیار، مرکز تحقیقات بهداشت محیط (EHRC)، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
4. کارشناسی ارشد قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
5. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
6. دانشجوی دکتری قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران
7. دانشجوی دکتری فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
تاریخ دریافت : 1401/6/22 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1401/6/28 تاریخ تصویب : 1401/7/18

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-03]

نیتروژن در حلقه) می‌باشد که نیتروژن‌های آن در موقعیت‌های 1 و 3 قرار دارند. دیگر دی آزین‌ها شامل پیرازین(2) (نیتروژن‌ها در موقعیت 1 و 4) و پیریدازین(3) (نیتروژن ها در موقعیت 1 و 2) می‌باشد(3). مطالعات اولیه در خصوص ساختار و خواص پیریمیدین‌ها در سال 1884 توسط پینر، به‌وسیله واکنش اتیل استات با آمیدین‌ها صورت گرفت(4). در ادامه در سال 1900پیریمیدین(1) اولین بار به وسیله گابریل و کالمن از تبدیل باربیتوریک اسید به 2 و 4 و 6 -تری کلرو پیریمیدین، سپس کاهش آن توسط گرد روی در آب داغ تهیه شد(5). برای این ترکیبات خواص دارویی و فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی از جمله داشتن خاصیت قارچ‌کشی گزارش شده است(8-6). در چند دهه اخیر بیماری‌های قارچی درصد بیش‌تری ازعفونت‌های فرصت‌طلب به‌خصوص عفونت‌های بیمارستانی را به خود اختصاص داده‌اند. یکی از اصلی‌ترین این عفونت‌ها، کاندیدیازیس می‌باشد که طبق مطالعات اخیر حدود 50-25درصد عفونت‌های بیمارستانی در بخش مراقبت‌های ویژه و 15-8 درصد کل عفونت‌های بیمارستانی را تشکیل می‌دهد(10،9). گونه‌های مختلفی از جنس *کاندیدا* در این عفونت نقش دارند، اما از میان این گونه‌ها، *کاندیدا آلبیکنس* همچنان شایع‌ترین مخمر می‌باشد و تقریبا مسئول 50 تا 90 درصد کاندیدیازیس انسانی است(13-11). باید توجه داشت که این طیف گسترده عفونت به راهبردهای تشخیصی و درمانی مناسبی نیاز دارد. به تازگی چندین مطالعه اثرات ضد قارچی ترکیبات پیریمیدین مانند 3،4-دی هیدروپیریمیدین-2-(1H)-one ها را بررسی کردند که به نتایج امیدوارکننده‌ای دست یافتند. با توجه به بررسی‌های انجام شده در این زمینه می‌توان با ایجاد تغییراتی در اسکلت دی-هیدروپیریمیدین‌ها (Dihydropyrimidinones، DHPM)، ترکیباتی با اثر ضد قارچی بالقوه و ارزشمندی به‌دست آورد(16-14). با در نظر گرفتن این مطلب و هم‌چنین با توجه به مطالعات اخیر که در زمینه ارزیابی حساسیت دارویی گونه‌های مختلف *کاندیدا* نسبت به داروهای ضد قارچی پر مصرف مانند آمفوتریسین B، نیستاتین، فلوکونازول و نیز مایکونازول انجام شده وگزارش چندین مورد مقاومت دارویی نسبت به این داروهای ضد قارچی پر مصرف(19-17) و نیز با وجود گزارشاتی مبنی بر داشتن اثرات جانبی متعدد مصرف این داروها(20) که در نهایت می‌تواند موجب شکست در درمان کاندیدیازیس و وخیم شدن وضعیت بیمار شود استفاده از ترکیبات DHPM می‌تواند راهکاری مناسب جهت مقابله با موارد ذکر شده در بالا باشد. با توجه به استفاده گسترده داروهای آزولی و نیز پلی انها و افزایش روز افزون مقاومت نسبت به این داروها و نیز با در نظر گرفتن این که مطالعات خیلی محدودی در کشور جهت بررسی اثرات ضد قارچی مشتقات پیریمیدین ها صورت گرفته، این مطالعه با هدف بررسی اثرات ضد قارچی -دی‌هیدروپیریمیدین -1-(H2)-ال-H1- پیرول بر روی گونه‌های مختلف *کاندیدا* بدست آمده از نمونه‌های بالینی در شهر بابل انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع مقطعی-آزمایشگاهی بود و درآن تعداد 102 ایزوله مخمری که در طی 2 سال اخیر جمع آوری و در بانک موجود گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل ذخیره سازی شده بودند، وارد مطالعه شدند. نمونه‌هایی که با استفاده از تکنیک‌های مولکولی تعیین گونه شده بودند را از یخچال فریزر70 - درجه سانتی‌گراد خارج کرده و در شرایط استریل در محیط کشت SC کشت داده و 24 ساعت در انکوباتور 35 درجه سانتی‌گراد قرار داده شد.

سنتز مشتقات دی هیدروپیریمیدین

چهار مشتق 3،4-دی‌هیدروپیریمیدین -1-(H2)-ال-H1- پیرول (P1-P4) بر اساس مطالعه دکتر جلالی و همکاران که در سال (2012) منتشر شده بود تهیه شدند(21).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-03]

ارزیابی حساسیت دارویی

در این مطالعه از پروتکل استاندارد CLSI-M27-S4 به روش Borth Microdilution برای تعیین حساسیت دارویی استفاده شد. داروی ایتراکونازول (Sigma-Aldrich USA) و مشتقات دی‌هیدروپیریمیدین را به منظور رسیدن به رقت نهایی 16 µg/ml، ابتدا به میزان 3/2 میلی‌گرم پودر خالص آن‌ها در یک میلی‌لیتر DMSO حل کردیم. برای تهیه پلیت حساسیت دارویی ابتدا داخل ستون اول 200 میکرولیتر از مشتقات دی‌هیدروپیریمیدین و داروی ایتراکونازول ریخته، سپس100 میکرولیتر از محیط RPMI به بقیه چاهک‌های پلیت 96 خانه‌ای ته صاف (به جزء ستون اول) اضافه شد. ستون یازده و دوازده به‌عنوان کنترل منفی (فقط دارو، بدون ارگانیسم) و کنترل مثبت (فقط ارگانیسم، بدون دارو) در نظر گرفته شد. برای ایجاد گرادیان دارویی به صورت سریالی از ستون اول 100 میکرولیتر برداشته و به ستون دوم انتقال داده و این عمل را تا ستون دهم ادامه یافت و 100 میکرولیتر انتهایی دور ریخته شد. در انتها به همه ستون‌ها به جزء ستون کنترل منفی، 100 میکرولیتر از سوسپانسیون‌های تهیه شده قارچی با ترانسمیشن 75 تا 77 درصد اضافه شد. سپس پلیت‌ها در دمای 35 درجه سانتی‌گراد به مدت 24 و 48 ساعت انکوبه شده و پس از هربازه زمانی نتایج نهایی به صورت چشمی خوانده شد و MIC مربوطه گزارش شد. چاهکی که رشد قارچ در آن 50 درصد رشد در چاهک مثبت بود به عنوان MIC در نظر گرفته شد.

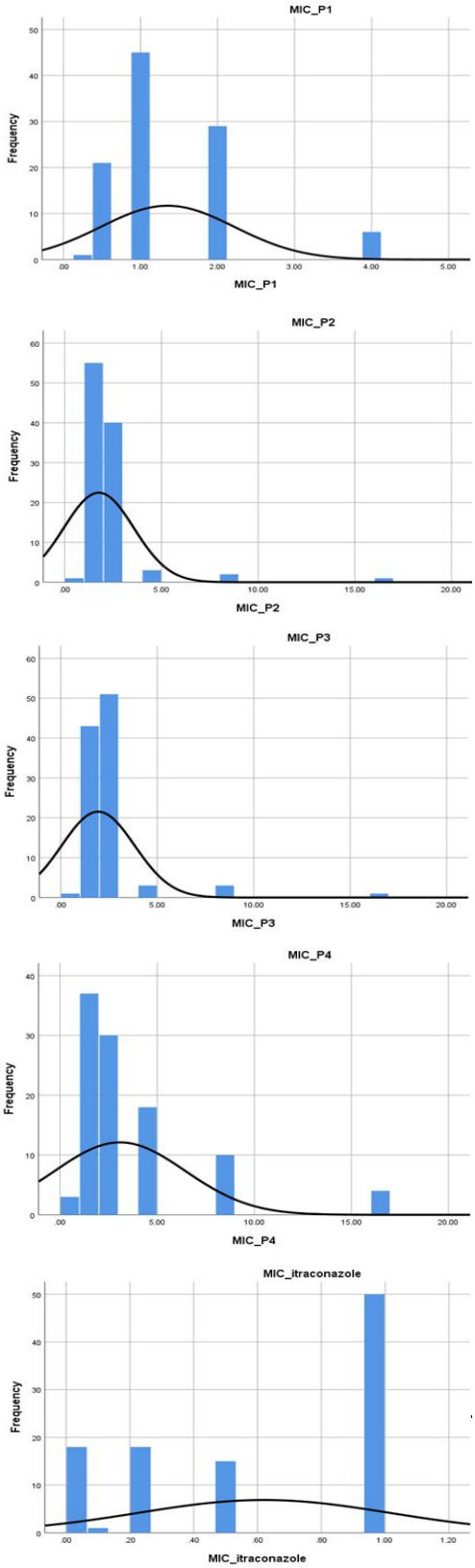
روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار آماری SPSS 20 شدند و با آزمون‌های آماری کروسکال-والیس و من- ویتنی در سطح اطمینان 95درصد آنالیز شدند.

یافته‌ها

بر اساس آمار توصیفی، فراوانی و درصد گونه‌های مورد بررسی از میان 102 گونه‌ی *کاندیدا*، *کاندیدا تروپیکالیس* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* هر کدام (13 ایزوله)، *کاندیدا گلابراتا* (18 ایزوله) و نیمی از گونه‌های مربوط به *کاندیدا آلبیکنس* (58 ایزوله) بودند. در بررسی جداگانه‌ی هر کدام از مشتقات 4،۳-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H2)-ال-H1- پیرول نسبت به داروی ایتراکونازول بر اساس آزمون ویلکاکسون مقادیر P<0/001 به‌دست آمد که رابطه معناداری بین آنها وجود نداشت و نشان داد که مشتقات 4،۳-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H2)-ال-H1- پیرول نسبت به ایتراکونازول خاصیت ضد قارچی کم‌تری دارند. در مقایسه مقادیر MIC های میانگین مشتقات 4،۳-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H2)-ال-H1- پیرول با یکدیگر (P_1-P_4)، مشتقات P_4 مقادیر MIC (P_4:3/08) بالاتری نسبت به سه مشتق (P_1:1/35 ، P_2:1/75، P_3:1/93) دیگر داشتند. هم‌چنین تقریبا تمامی ترکیبات علیه *کاندیدا آلبیکنس* کارایی بیش‌تری را نسبت به گونه‌های دیگر از خود نشان دادند. نتایج تکمیلی آزمون کروسکال والیس نشان داد که تفاوت‌های موجود در MIC مشتقات مختلف نسبت به گونه‌های مورد سنجش معنی‌دار نمی‌باشد و در بررسی‌های دو به دو در طی آزمون من ویتنی نیز تقریبا نتایج مشابهی حاصل شد. لازم به ذکر است، میانگین MIC ترکیب P_4 علیه ایزوله‌های *کاندیدا گلابراتا* نسبت به دیگر ایزوله‌های مورد آزمایش بالاتر بود. به این ترتیب با توجه به جدول مقایسه میانگین‌ها، می‌توان گفت که ترکیب P_4 در برابر *کاندیدا گلابراتا*، نسبت به *کاندیدا آلبیکنس* و دیگر گونه‌های مورد آزمایش کارایی کم‌تری را از خود نشان داد (جدول شماره 1) (نمودار شماره 1).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-03]



نمودار شماره 1: فراوانی MIC ترکیبات دارویی مورد سنجش

جدول شماره 1: اطلاعات آمار توصیفی نتایج حاصل ازحساسیت دارویی

Isolate	P_1	P_2	P_3	P_4	ایتراکونازول
Candida albicans					
Mean	1/22	1/37	1/59	2/47	0/52
Std. Deviation	0/60	0/5	0/5	2/23	0/39
Minimum	0/5	0/5	0/5	0/5	0/063
Maximum	2	2	2	8	1
MIC 50	1	1	2	2	0/5
MIC 90	2	2	2	8	1
Candida glabrata					
Mean	1/47	1/94	2/5	5/27	0/64
Std. Deviation	1/04	1/69	2/2	5/37	0/43
Minimum	0/5	1	1	1	0/063
Maximum	4	8	8	16	1
MIC 50	1	1	4	4	1
MIC 90	4	4	16	16	1
Candida parapsilosis					
Mean	1/40	1/92	2/23	2/23	0/75
Std. Deviation	1/27	1/03	1/92	1/52	0/34
Minimum	0/25	1	1	0/5	0/063
Maximum	4	4	8	4	1
MIC 50	1	2	2	2	1
MIC 90	4	4	4	4	1
Candida tropicalis					
Mean	1/69	3/07	2/38	3/61	0/70
Std. Deviation	1/10	4/31	4/11	4/23	0/40
Minimum	1	1	1	1	0/063
Maximum	4	16	16	16	1
MIC 50	1	2	1	2	1
MIC 90	4	12/8	10/4	12/8	1
Total					
Mean	1/35	1/759	1/93	3/08	0/62
Std. Deviation	0/86	1/811	1/89	3/35	0/39
Minimum	0/25	0/5	0/5	0/5	0/063
Maximum	4	16	16	16	1
MIC 50	1	1	1	2	0/5
MIC 90	2	2	2	8	1

بحث

داروهای ضدقارچی مخصوصا آزول‌ها که امروزه جهت درمان بیماری‌های مختلف قارچی مورد استفاده قرار می‌گیرند، دارای عوارض جانبی فراوانی بوده و مقاومت به آن‌ها به صورت اجتناب‌ناپذیری روز به روز در حال افزایش است و هم‌چنین این داروها هزینه بالایی داشته وبرخی از انواع آن‌ها در بیش‌تر نقاط دنیا در دسترس نمی‌باشد(22). این عوامل سبب شده محققان مطالعات فراوانی جهت یافتن داروهای موثرضدقارچی انجام دهند تا جایگزینی مناسب و با صرفه برای این داروهای آزولی پیدا کنند. ترکیباتی مانند مشتقات پیریمیدین‌ها که اثرات ضد قارچی آن‌ها، در چندین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-03]

مطالعه تایید شده است، می‌تواند در آینده برای ساخت و سنتز داروهای ضدقارچی جدید مورد استفاده قرار بگیرد. مشتقات پیریمیدین‌ها به‌عنوان اجزای تشکیل‌دهنده DNA و RNA، دارای فعالیت بیولوژیکی متنوعی می‌باشند. یکی از این مشتقات پیریمیدین‌ها، دی هیدروپیریمیدین است که از ترکیبات هتروسیکل نیتروژن‌دار بوده که دو اتم نیتروژن در موقعیت‌های 1و3 حلقه شش ضلعی خود دارند(25-23). برخلاف داروهای ضد قارچی رایج استفاده از این مشتقات دارای عوارض جانبی ناچیزی بوده ونیز این ترکیبات نقش کلیدی در فرآیندهای سلولی دارند. هم‌چنین این ترکیبات به صورت فراوان در انواع زیادی از مواد طبیعی و مولکول‌های مفید بالینی یافت شده و در همه جا دردسترس می‌باشند(27،26). در مطالعه حاضر اثربخشی مشتقات۳،4-دی -هیدروپیریمیدین -1-(H2)-ال -H1- پیرول بر روی 102 ایزوله *کاندیدا* (*ک.آلبیکنس* 58 مورد، *ک. گلابراتا* 18 مورد، *ک. تروپیکالیس*13مورد، *ک. پاراپسیلوزیس* 13) که از نمونه‌های بالینی جدا شدند در کنار داروی ایتراکونازول مورد بررسی قرار گرفت و نتایجی که از این مطالعه حاصل شد اختلاف معنی‌داری را بین میانگین‌های MIC مشتقات مختلف (P1-P4) با داروی ضد قارچی ایتراکونازول نشان داد و این مشتقات نسبت به ایتراکونازول خاصیت ضدقارچی کم‌تری داشتند. این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعات گابریل و همکاران در سال 2017 و نیز سلوین تانجو در سال 2021 همسو بوده ومشتقات ۳،4-دی -هیدروپیریمیدین (به ترتیب dihydropyrimidinones/thiones و azo coupled–3,4-dihydropyrimidine-2(1h)-one) سنتز شده در این مطالعات نیز اثرات ضد قارچی خوبی روی ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس* داشته ولی اثرات ضد قارچی این مشتقات نسبت به داروی آمفوتریسین ب و فلوکونازول پایین تر بوده است(۶،15).

در مطالعه دیگری که توسط بوشان و همکاران در سال 2012 انجام شد از مشتقات جدید دی‌هیدروپیریمیدین -2-(1H) با استفاده از بیوکاتالیست *Rhizopus Oryzae* لیپاز که در حلال یوتکتیک عمیق سنتز شده بود استفاده شد.در این بررسی نیز همانند مطالعه حاضر اثرات ضد قارچی این مشتقات نسبت به ایزوله های *کاندیدا آلبیکنس* خوب گزارش شد ولی در این مطالعه از داروی ضد قارچی به عنوان شاهد استفاده نشده بود(28).

در مطالعات دیگری که تاله و همکاران در 2011 و نیز ناروال و همکاران در سال 2017 انجام دادند بر خلاف این مطالعه که اثرات ضد قارچی 4-دی -هیدروپیریمیدین -1-(H2)-ال -H1- پیرول از داروی ایتراکونازول پایین تر بود، مشتقات پیریمیدین سنتز شده در این دو مطالعه اثرات ضد قارچی بالاتری نسبت به داروهای آزولی نشان دادند(29،8).

در مطالعه پنگ و همکاران که در سال 2018 انجام شد مشتقات 3،4- هیدروپیریمیدین -2-(1H)-one حاوی یک بخش هیدرازون سنتز شده بود که در این مطالعه این ترکیبات سنتز شده دارای اثرات ضد قارچی خوبی بر روی ایزوله‌های مورد آزمایش بودند(30). اختلافات موجود در نتایج مطالعات ذکر شده در زمینه میزان تاثیرات ضد قارچی می‌تواند بدلیل واکنش‌های مختلف انجام شده (واکنش 3،4-دی‌هیدروپیریمیدینون‌ها و نمک دیازونیوم پنیتروآنیلین) در ترکیبات، مشتقات مورد استفاده مختلف (آنالوگ‌های پیریمیدین -2-اول/ تیول / آمین) در مطالعات فوق و تغییرات ایجاد شده متفاوت در ساختار 3، 4-دی -هیدروپیریمیدین (تغییرات انجام شده در داربست DHPM) و همچنین روش سنتز این مشتقات دانست.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که هرچند اثرات ضد قارچی مشتقات 3،4-دی -هیدروپیریمیدین -1-(H2)-ال -H1- پیرول بروی ایزوله‌های بالینی *کاندیدا* تایید شد، اما خاصیت ضد قارچی آن‌ها نسبت به داروی ایتراکونازول کمتر بوده است. می‌توان با بررسی‌های بیش‌تر و با ایجاد تغییرات سازنده در ساختار این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-03]

مشتقات پیریمیدینی ترکیباتی با خاصیت ضد قارچی خوبی تهیه نمود.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی صورت پذیرفت و نتیجه‌ی طرح تحقیقاتی با کد رهگیری 724133627 با کد اخلاق IR.MUBABOL.HRI.REC.1401.065 مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل می‌باشد. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل و هم‌چنین همکاری واحد پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی بابل تقدیر و تشکر نمایند.

References

1. Al-Mulla A. A review: biological importance of heterocyclic compounds. Der Pharma Chemica 2017; 9(13): 141-147.
2. Patil M, Noonikara-Poyil A, Joshi SD, Patil SA, Patil SA, Lewis AM, et al. Synthesis, molecular docking studies, and in vitro antimicrobial evaluation of piperazine and triazolo-pyrazine derivatives. Molecular Diversity 2022; 26(2): 827-841.
3. Kumari K, Raghuvanshi DS, Jouikov V, Singh KN. Sc (OTf) 3-catalyzed, solvent-free domino synthesis of functionalized pyrazoles under controlled microwave irradiation. Tetrahedron Lett 2012; 53(9): 1130-1133.
4. Pinner A. Ueber die einwirkung von acetessigäther auf die amidine. pyrimidine. Ber Dtsch Chem Ges 1884; 17(2): 2519-2520.
5. Gabriel S. Pyrimidin aus barbitursäure.Ber Dtsch Chem Ges 1900; 33(3): 3666-3668.
6. de Azambuja GO, Svetaz L, Gonçalves IL, Corbelini PF, von Poser GL, Kawano DF, et al. In vitro antifungal activity of dihydropyrimidinones/thiones against Candida albicans and Cryptococcus neoformans. Curr Bioact Compound 2019; 15(6): 648-655.
7. Kouhkan M, Souldozi A, Talebi R. In Vitro Antimicrobial Activity of New Substituted Phenylthiazole Derivatives. Iran J Toxicol 2018; 12(1): 33-37 (Persian).
8. Narwal S, Kumar S, Verma PK. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of pyrimidin-2-ol/thiol/amine analogues. Chem Cent J 2017; 11(1): 52.
9. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. Clin Infect Dis 2001; 33(10): 1692-1696.
10. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers 2018; 4(1): 1-20.
11. Haynes K. Virulence in Candida species. Trends Microbiol 2001; 9(12): 591-596.
12. Coleman DC, Rinaldi MG, Haynes KA, Rex JH, Summerbell RC, Anaissie DJ, et al. Importance of Candida species other than Candida albicans as opportunistic pathogens. Med Mycol 1998; 36: 156-165.
13. Swidergall M, LeibundGut-Landmann S. Immunosurveillance of Candida albicans commensalism by the adaptive immune system. MucosalImmunol 2022: 15: 829-836.
14. SivaRanjani J, Selvinthanuja C, Sivakumar T. #195 Synthesis, characterization and antifungal activity of azo coupled dihydropyrimidinones. J Pharmaceut Chem (JPC) 2022; 8(Suppl).
15. Selvinthanuja C, Kiruthiga N, Prabha T, Sivakumar T, Subramanian N. Synthesis,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-03]

characterization, molecular docking and antimicrobial evaluation of azo coupled–3, 4-dihydropyrimidine-2 (1h)-one derivatives .J Med Pharmaceut Allied Sci 2021; 10(6): 3993-3999.

16. Naveen K, Rani TJ, Venkanna B, Pal S, Shree AJ. Synthesis, Biological Evaluation, and Lipinski Analysis of New Hybrids Containning 1, 2, 3-Triazoles and Dihydropyrimidinone Scaffolds. Russian J General Chem 2022; 92(7): 1317-1325.
17. Vinayagamoorthy K, Pentapati KC, Prakash H. Prevalence, risk factors, treatment and outcome of multidrug resistance Candida auris infections in Coronavirus disease (COVID-19) patients: A systematic review. Mycoses 2022; 65(6): 613-624.
18. Doorley LA, Rybak JM, Berkow EL, Zhang Q, Morschhäuser J, Rogers PD. Candida parapsilosis Mdr1B and Cdr1B Are Drivers of Mrr1-Mediated Clinical Fluconazole Resistance. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66(7): e0028922.
19. Kilburn S, Innes G, Quinn M, Southwick K, Ostrowsky B, Greenko JA, et al. Antifungal Resistance Trends of Candida auris Clinical Isolates in New York and New Jersey from 2016 to 2020. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66(3): e0224221
20. Shirsat SP, Tambe KP, Dhakad GG, Patil PA. Review on Antifungal Agents. Res J Pharmaceut Dos Forms Technol 2022; 14(1): 29-32.
21. Jalali M, Mahdavi M, Memarian HR, Ranjbar M, Soleymani M, Fassihi A, et al. Antimicrobial evaluation of some novel derivatives of 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-one. Res Pharm Sci 2012; 7(4): 243-247.
22. Garg V, Jindal D, Singh R. Synthesis And Evaluation Of Antifungal Activity Of 4, 6-Diphenyl-3, 4-Dihydropyrimidine-2-(1h)-One Derivatives. Trop J Pharmaceut Life Sci 2020; 7(6): 08-12.
23. Nesměrák K, Pelouchová H, Všetečka V, Němec I, Gabriel J. Antifungal effects of new heterocyclic compounds, 6H-pyrimido[2,1-a] isoindole derivatives. Folia Microbiol 1998; 43(1): 39-41.
24. Kim J, Park C, Ok T, So W, Jo M, Seo M, et al. Discovery of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones with inhibitory activity against HIV-1 replication. Bioorg Med Chem Lett 2012; 22(5): 2119-2124.
25. Medyouni R, Elgabsi W, Naouali O, Romerosa A, Al-Ayed AS, Baklouti L, et al. One-pot three-component Biginelli-type reaction to synthesize 3, 4-dihydropyrimidine-2-(1H)-ones catalyzed by Co phthalocyanines: Synthesis,characterization,aggregation behavior and antibacterial activity. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 2016; 167: 165-174.
26. Afradi M, Foroughifar N, Pasdar H, Moghanian H, Foroughifar N. Facile green one-pot synthesis of novel thiazolo [3, 2-a] pyrimidine derivatives using Fe3O4@ l-arginine and their biological investigation as potent antimicrobial agents. Appl Organometal Chem 2017; 31(9): e3683.
27. Maddila S, Jonnalagadda SB. Synthesis and Biological Activity of Ethyl 2-(substituted benzylthio)-4-(3′-(ethoxycarbonyl) biphenyl-4-yl)-6-methyl-1,4-dihydropyrimidine-5-carb oxylate Derivatives. Arch Pharm 2012; 345(2): 163-168.
28. Borse B, Borude V, Shukla S .Synthesis of novel dihydropyrimidin-2(1H)-ones derivatives using lipase and their antimicrobial activity. Curr Chem Lett 2012; 1(2): 59-68.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-03]

29. Tale RH, Rodge AH, Hatnapure GD, Keche AP. The novel 3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-one urea derivatives of N-aryl urea: synthesis, anti-inflammatory, antibacterial and antifungal activity evaluation. Bioorg Med Chem Lett 2011; 21(15): 4648-4651.

30. Peng H-N, Ye L-M, Zhang M, Yang Y-C, Zheng J. Synthesis and antimicrobial activity of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-one derivatives containing a hydrazone moiety. Heterocycl Commun 2018; 24(2): 113-117.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-09-03]