

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

Khosro Ghashari¹,
Saeid Mahdavi Omran²,
Asieh Khalilpour³,
Jalal Jafarzadeh⁴,
Mojtaba Taghizadeh Armaki⁵,
Akbar Hossein Nejad⁶,
Ahmad Reza Aminian⁷

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-dihydropyrimidine 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: mojtatabtaghizade@yahoo.com)

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

خسرو قشعری¹
سعید مهدوی عمران²
آسیه خلیل پور³
جلال جعفرزاده⁴
مجتبی تقی زاده ارمکی⁵
اکبر حسین نژاد⁶
احمد رضا امینیان⁷

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به گسترش مقاومت های دارویی به آژول در میان گونه های کاندیدا/ یافتن ترکیبات جدید موثر در شرایط آزمایشگاه مانند مشتقات 3،4-دی-هیدروپیریمیدین حائز اهمیت می باشد. هدف از مطالعه حاضر، ارزیابی حساسیت ضدقارچی مشتقات 3،4-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H2)-ال- H1- پیرول بر روی ایزوله های بالینی کاندیدا/ می باشد.

مواد و روش ها: حساسیت دارویی 102 ایزوله کاندیدا/ با منشا اتومایکوزیس نسبت به مشتقات دی-هیدروپیریمیدین و داروی ایتراکونازول به روش میکرودايلوشن برآث و بر اساس دستورالعمل CLSI-M27S4 ارزیابی شد. دامنه رقت دارویی ترکیبات و داروی ضدقارچ 0/016-16 میکروگرم/ میلی لیتر بود. غلظتی از ترکیبات که حداقل 50 درصد مهار رشد نسبت به گروه کنترل مثبت مشاهده شد به عنوان MIC (حداقل غلظت مهاري رشد) در نظر گرفته شد. آنالیز آماری با نرم افزار SPSS 20 انجام شد.

یافته ها: نتایج نشان داد مشتقات 3،4-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H1)-ال- H2- پیرول، دارای MIC بیش تری نسبت به داروی ایتراکونازول علیه گونه های کاندیدا/ هستند. هم چنین در مقایسه مقادیر MIC های مشتقات 3، 4-دی-هیدروپیریمیدین با یکدیگر (P1-P4)، مشتقات P1 مقادیر MIC پایین تری نسبت به سه مشتق دیگر داشت و تقریباً تمامی ترکیبات علیه کاندیدا/ آلیکنس کارایی بیش تری را نسبت به گونه های 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 گونه های کاندیدا/ در مقایسه با داروی ضدقارچی ایتراکونازول به طور معناداری کم تر بود ولی می توان با ایجاد تغییرات ساختاری در این ترکیبات، اثرات ضدقارچی آن ها را افزایش داد.

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

مقدمه

در سال های اخیر حدود بیست میلیون ترکیب آلی شناخته شده است که حدود 20 درصد از آن ها جز خانواده

مؤلف مسئول: مجتبی تقی زاده ارمکی - بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری E-mail: mojtabataghizade@yahoo.com

1. پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
2. استاد، مرکز تحقیقات بیماری های 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 بیماری های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
5. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری های 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

نیتروژن در حلقه) می باشد که نیتروژن های آن در موقعیت های 1 و 3 قرار دارند. دیگر دی آزین ها شامل پیرازین (2) (نیتروژن ها در موقعیت 1 و 4) و پیریدازین (3) (نیتروژن ها در موقعیت 1 و 2) می باشد (3). مطالعات اولیه در خصوص ساختار و خواص پیریمیدین ها در سال 1884 توسط پینر، به وسیله واکنش اتیل استات با آمیدین ها صورت گرفت (4). در ادامه در سال 1900 پیریمیدین (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 فعالیت های بیولوژیکی متنوعی از جمله داشتن خاصیت قارچ کشی گزارش شده است (6-8). در چند دهه اخیر بیماری های قارچی درصد بیش تری از عفونت های فرصت طلب به خصوص عفونت های بیمارستانی را به خود اختصاص داده اند. یکی از اصلی ترین این عفونت ها، کاندیدایازیس می باشد که طبق مطالعات اخیر حدود 50-25 درصد عفونت های بیمارستانی در بخش مراقبت های ویژه و 15-8 درصد کل عفونت های بیمارستانی را تشکیل می دهد (9,10). گونه های مختلفی از جنس *کاندیدا* در این عفونت نقش دارند، اما از میان این گونه ها، *کاندیدا آلیکنس* همچنان شایع ترین مخمر می باشد و تقریباً مسئول 50 تا 90 درصد کاندیدایازیس انسانی است (11-13). 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-one (1H)-2 را بررسی کردند که به نتایج امیدوارکننده ای دست یافتند. با توجه به بررسی های انجام شده در این زمینه می توان با ایجاد تغییراتی در اسکلت دی -هیدروپیریمیدین ها (Dihydropyrimidinones)، ترکیباتی با اثر ضد قارچی بالقوه و ارزشمندی به دست آورد (14-16). با در نظر گرفتن این مطلب و هم چنین با توجه به مطالعات اخیر که در زمینه ارزیابی حساسیت دارویی گونه های مختلف *کاندیدا* نسبت به

داروهای ضد قارچی پر مصرف مانند آمفوتریسین B، نیستاتین، فلوکونازول و نیز مایکونازول انجام شده و گزارش چندین مورد مقاومت دارویی نسبت به این داروهای ضد قارچی پر مصرف (17-19) و نیز با وجود گزارشاتی مبنی بر داشتن اثرات جانبی متعدد مصرف این داروها (20) که در نهایت می تواند موجب شکست در درمان کاندیدایازیس و وخیم شدن وضعیت بیمار شود استفاده از ترکیبات DHPM می تواند راهکاری مناسب جهت مقابله با موارد ذکر شده در بالا باشد. با توجه به استفاده گسترده داروهای آزولی و نیز پلی ان ها 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 -دی هیدروپیریمیدین 1-(H2)-ال -H1- پیرول بر روی گونه های مختلف *کاندیدا* بدست آمده از نمونه های بالینی در شهر بابل انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع مقطعی -آزمایشگاهی بود و در آن 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. نمونه هایی که با استفاده از تکنیک های مولکولی تعیین گونه شده بودند را از یخچال فریزر 70 - درجه سانتی گراد خارج کرده و در شرایط استریل در محیط کشت SC کشت داده و 24 ساعت در انکوباتور 35 درجه سانتی گراد قرار داده شد.

سنتز مشتقات دی هیدروپیریمیدین

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

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 $16 \mu\text{g/ml}$ ابتدا به میزان $3/2$ میلی گرم پودر خالص آن‌ها در یک میلی لیتر DMSO حل کردیم. برای تهیه پلیت حساسیت دارویی ابتدا داخل ستون اول 200 میکرولیتر از مشتقات دی‌هیدروپیریمیدین و داروی ایتراکونازول ریخته، سپس 100 میکرولیتر از محیط RPMI به بقیه چاهک‌های پلیت 96 خانه‌ای ته صاف (به جزء ستون اول) اضافه شد. ستون یازده و دوازده به عنوان کنترل منفی (فقط دارو، بدون ارگانسم) و کنترل مثبت (فقط ارگانسم، 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 انتهای 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

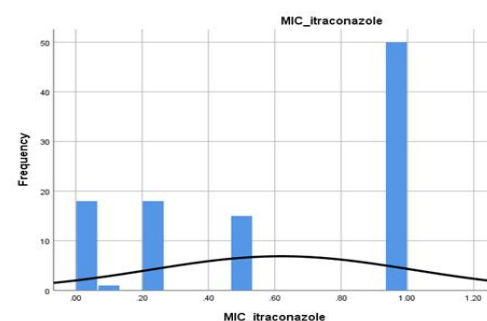
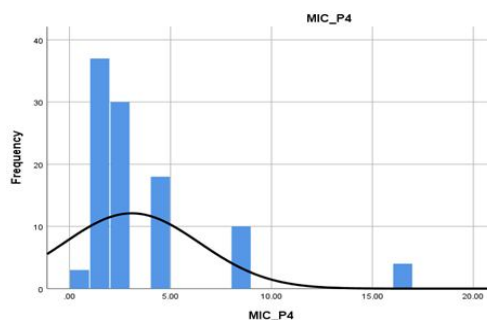
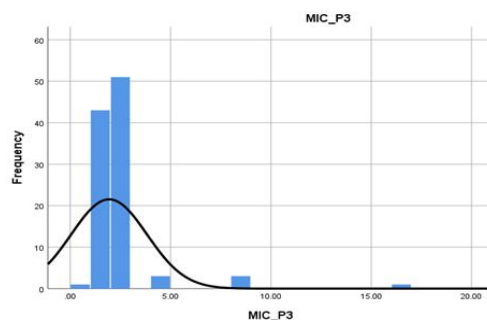
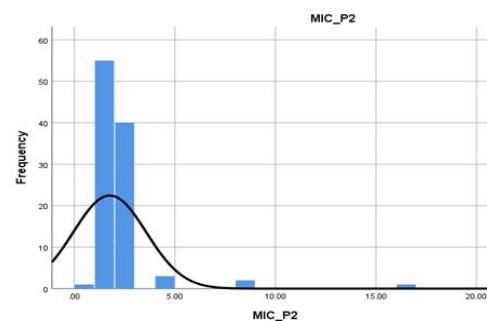
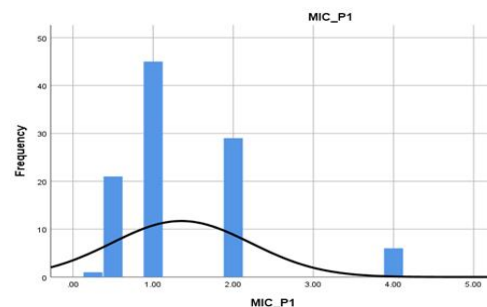
داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار آماری SPSS 20 شدند و با آزمون‌های آماری کروسکال-والیس و من-ویتنی در سطح اطمینان 95 درصد آنالیز شدند.

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 ۳،4-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H2)-ال-1-H1- پیرول نسبت به داروی ایتراکونازول بر اساس آزمون ویلکاکسون مقادیر $P < 0/001$ به دست آمد که رابطه معناداری بین آنها وجود نداشت و نشان داد که مشتقات ۳،4-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H2)-ال-1-H1- پیرول نسبت به ایتراکونازول خاصیت ضد قارچی کم‌تری دارند. در مقایسه مقادیر MIC های میانگین مشتقات ۳،4-دی-هیدروپیریمیدین-1-(H2)-ال-1-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 تقریباً 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 تقریباً 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).

جدول شماره 1: اطلاعات آمار توصیفی نتایج حاصل از حساسیت دارویی

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



نمودار شماره 1: فراوانی MIC ترکیبات دارویی مورد سنجش

بحث

داروهای ضدقارچی مخصوصاً 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 و برخی از انواع آنها در بیش‌تر نقاط دنیا در دسترس نمی‌باشد (22). این عوامل سبب شده محققان مطالعات فراوانی جهت یافتن داروهای موثر ضدقارچی 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

مطالعه تایید شده است، می تواند در آینده برای ساخت و سنتز داروهای ضدقارچی جدید مورد استفاده قرار بگیرد. مشتقات پیریمیدین ها به عنوان اجزای تشکیل دهنده DNA و RNA، دارای فعالیت بیولوژیکی متنوعی می باشند. یکی از این مشتقات پیریمیدین ها، دی هیدروپیریمیدین است که از ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار بوده که دو اتم نیتروژن در موقعیت های 1 و 3 حلقه شش ضلعی خود دارند (23-25). برخلاف داروهای ضد قارچی رایج استفاده از این مشتقات دارای عوارض جانبی ناچیزی بوده و نیز این ترکیبات نقش کلیدی در فرآیندهای سلولی دارند. هم چنین این ترکیبات به صورت فراوان در انواع زیادی از مواد طبیعی و مولکول های مفید بالینی یافت شده و در همه جا در دسترس می باشند (26، 27). در مطالعه حاضر اثربخشی مشتقات 3،4-دی هیدروپیریمیدین -1-(H2)-ال-H1- پیرول بر روی 102 ایزوله کاندیدا (ک. آلبیکنس 58 مورد، ک. گلابراتا 18 مورد، ک. تروپیکالیس 13 مورد، ک. پاراپسیلوزیس 13) که از نمونه های بالینی جدا شدند در کنار داروی ایتراکونازول مورد بررسی قرار گرفت و نتایجی که از این مطالعه حاصل شد اختلاف معنی داری را بین میانگین های MIC مشتقات مختلف (P1-P4) با داروی ضد قارچی ایتراکونازول نشان داد و این مشتقات نسبت به ایتراکونازول خاصیت ضدقارچی کمتری داشتند. این یافته ها با نتایج حاصل از مطالعات گابریل و همکاران در سال 2017 و نیز سلوین تانجو در سال 2021 همسو بوده و مشتقات 3،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 ایزوله های کاندیدا آلبیکنس داشته ولی اثرات ضد قارچی این مشتقات نسبت به داروی آمفوتریسین ب و فلوکونازول پایین تر بوده است (15، 6).

در مطالعه دیگری که توسط بوشان و همکاران در سال 2012 انجام شد از مشتقات جدید

دی هیدروپیریمیدین 2-(1H) با استفاده از بیو کاتالیز است 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 (8، 29).

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 ایزوله های مورد آزمایش بودند (30). اختلافات موجود در نتایج مطالعات ذکر شده در زمینه میزان تاثیرات ضد قارچی می تواند بدلیل واکنش های مختلف انجام شده (واکنش 3، 4-دی هیدروپیریمیدین ها و نمک دیازونیوم پنیترولین) در ترکیبات، مشتقات مورد استفاده مختلف (آنالوگ های 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 می توان نتیجه گیری کرد که هر چند اثرات ضد قارچی مشتقات 3،4-دی هیدروپیریمیدین 1-(H2)-ال-H1- پیرول بروی ایزوله های بالینی کاندیدا/ تایید شد، اما خاصیت ضد قارچی آن ها نسبت به داروی ایتراکونازول کمتر بوده است. می توان با بررسی های بیش تر و با ایجاد تغییرات سازنده در ساختار این

کد اخلاق IR.MUBABOL.HRI.REC.1401.065
مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل
می باشد. نویسندگان بر خود لازم می دانند از معاونت
پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل و هم چنین همکاری
واحد پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی بابل
تقدیر و تشکر نمایند.

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

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. *Mucosal Immunol* 2022; 15: 829-836.
14. SivaRanjani J, Selvinthana C, Sivakumar T. #195 Synthesis, characterization and antifungal activity of azo coupled dihydropyrimidinones. *J Pharmaceut Chem (JPC)* 2022; 8(Suppl).
15. Selvinthana C, Kiruthiga N, Prabha T, Sivakumar T, Subramanian N. Synthesis,

- 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 Containing 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. Nesměrāk K, Pelouchová H, Vřetečka 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, Pashar 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-carboxylate 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.

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.