



دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران

دایره طرح های تحقیقاتی درون دانشگاهی
واحد جذب نخبگان

مجری طرح : محمد نظری

استاد راهنما : آقای دکتر احسان نصیرالاسلامی

بودجه طرح (تومان) : ۱,۵۰۰,۰۰۰ میلیون تومان

نوع همکاری : ☐ طرح جایگزین خدمت سربازی

☒ مشمولین کسر خدمت سربازی

کد رهگیری سامانه بهسان :

مدت زمان انجام طرح : ۶ ماه

جدول زیر حتما تکمیل گردد:

کد اولویت	نام و نام خانوادگی	مقطع و رشته تحصیلی شماره تماس و کد ملی	عنوان طرح تحقیقاتی	نام استاد راهنما	هزینه ها
د	محمد نظری	دکتری حرفه ای داروسازی کد ملی ۰۰۱۸۱۴۷۶۲۳	سنتز و مطالعات داکینگ مشتقات جدید (E)-N'-بنزیلیدین-۴و۲-دی اکسو -۷-فنیل-۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۵-کربوهیدرازید بعنوان ترکیبات جدید ضد انعقاد بمنظور کاهش خطرات ایجاد ترومبوز ورید عمقی ناشی از تروما	دکتر احسان نصیرالاسلامی	مواد مصرفی : ۷۲۰۰۰ تومان مواد غیر مصرفی : ۰ تومان حق الزحمه (فقط استادان): ۲۴۰۰۰۰ تومان سایر هزینه ها (صحافی): ۰ تومان خدمات تخصصی: ۰ تومان جمع کل: ۱۵۰۰۰۰۰ تومان

الف - شناسنامه طرح

عنوان طرح به فارسی :

سنتز و مطالعات داکینگ مشتقات جدید (E)-N'-بنزیلیدین-۴و۲-دی اکسو -۷-فنیل-۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۵-کربوهیدرازید بعنوان ترکیبات جدید ضد انعقاد بمنظور کاهش خطرات ایجاد ترومبوز ورید عمقی ناشی از تروما

عنوان طرح به انگلیسی :

Synthesis and Docking Studies Novel (E)-N'-benzylidene-2,4-dioxo-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5-carbohydrazide Derivatives as new anti-platelet compounds to reduce the risk of DVT caused by trauma.

دست‌آورد نهایی پروژه:

معرفی و سنتز گروهی از ترکیبات با اثرات ضدانقباضی جهت کاهش ریسک ترومبوز وریدی در سربازان
انجام مدل سازی کامپیوتری و مطالعات داکینگ بر روی ترکیبات سنتز شده
انجام تست تجمع پلاکتی برای سنجش اثربخشی ترکیبات سنتز شده

مشخصات مجری

نام و نام خانوادگی: محمد نظری
رشته تحصیلی: داروسازی
مقطع تحصیلی: دکتری حرفه ای
نشانی منزل: تهران، سهروردی شمالی، خیابان خرمشهر، خیابان شهید عشقپار، کوچه ۶ پلاک ۲۶، واحد ۲
نشانی پست الکترونیک: mnazarimontazer@yahoo.com
تلفن دسترسی: ۰۹۱۲۴۹۷۴۹۲۷ کد ملی: ۰۰۱۸۱۴۷۶۲۳ وضعیت (دانشجو /وظیفه): دانشجو

مشخصات استاد راهنما

نام و نام خانوادگی: دکتر نصیر اسلامی
رتبه علمی: استادیار
تلفن دسترسی: ۰۹۱۲۳۲۲۳۲۷۳
مرکز / گروه آموزشی: دانشگاه علوم پزشکی ارتش - گروه توکسیکولوژی
مهر و امضاء استاد راهنما

رقم کل هزینه اجرای طرح: ۱,۵۰۰,۰۰۰ (تومان)

مواد مصرفی: مبلغ به عدد ۷۲۰۰۰۰ تومان مبلغ به حروف هفتصد و بیست هزار تومان
مواد غیر مصرفی: مبلغ به عدد ۰ تومان مبلغ به حروف صفر تومان
حق الزحمه (فقط استادان): مبلغ به عدد ۲۴۰۰۰۰ تومان مبلغ به حروف دویست و چهل هزار تومان
سایر هزینه ها (صحافی): مبلغ به عدد ۰ تومان مبلغ به حروف صفر تومان
خدمات تخصصی: مبلغ به عدد ۵۴۰۰۰۰ تومان مبلغ به حروف پانصد و چهل هزار تومان
جمع کل: ۱۵۰۰۰۰۰ تومان

چکیده طرح :

DVT یا ترمبوز عمیق وریدی شرایطی خطرناک است که در آن به علت تشکیل و حرکت لخته خونی در سیاهرگ ها میتواند باعث بروز سکتة قلبی و ایسکمی در بافت های مختلف شود . علت اصلی بروز ترمبوز وریدی آسیب و ضربه (تروما) است، سربازان و افراد نظامی به دلیل شرکت در تمرینات دشوار و عملیات ها در معرض آسیب های متفاوتی قرار میگیرند برای درمان این شرایط از داروهای ضد انعقاد استفاده می شود در راستای دستیابی به ترکیبات جدید ضد انعقاد که با مکانیسم جلوگیری از تجمع پلاکتی بروش آنتاگونیست کردن ADP، اثرات خود را بر جای بگذارند و براساس اصول هیبریداسیون مولکولی و جانشینی های بیوایزواستری که دو روش مهم در توسعه ی داروهای جدید هستند، در این طرح تحقیقاتی ترکیباتی از خانواده (E)-N'-آریلیدین-۱-۳-دی متیل-۲-۴-دی اکسو-۷-فنیل-۱-۳،۴-تتراهیدرو پیریدو [d-۲،۳] پیریمیدین-۵-کربوهیدرازید طراحی شده و سنتز این ترکیبات در طی چهار مرحله شامل : ۱- سنتز ethyl 2,4-dioxo-4-phenylbutanoate به عنوان حدواسط مرحله اول، از واکنش استوفنون و دی اتیل اگزالات ۲- سنتز ethyl 2,4-dioxo-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5-carboxylate از واکنش ۴-آمینوآوراسیل و حدواسط سنتز شده در مرحله اول ۳- واکنش حدواسط مرحله دوم و هیدرازین و تشکیل حدواسط هیدرازیدی ۴- واکنش حدواسط هیدرازیدی با مشتقات بنزالدهید بعنوان محصولات هیدرازون نهایی انجام خواهد شد و ترکیبات ساخته شده با طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته (NMR)، جرمی (MASS) و فروسرخ (IR) شناسایی خواهند شد . سپس ساختار شیمیایی مشتقات به صورت کامپیوتری مدلسازی شده و توسط نرم افزار AutoDock4.2 تمایل اتصال این ترکیب ها با گیرنده ADP در سطح پلاکت ها با کد 2OEY در دیتا بیس PDB پیش بینی شده و اینترکشن های آنها با گیرنده های ADP و آراشیدونیک اسید مورد بررسی قرار خواهد گرفت از میان ترکیباتی که برطبق پیش بینی کامپیوتری بهترین اثربخشی را داشته باشند اثرات ضدانعقاد آنان با استفاده از تست تجمع پلاکتی (اگریگومتری) به صورت برون تنی ارزیابی می شود. برای انجام این تست، از داروی کلوپیدوگرل بعنوان رفرنس استفاده خواهد.

دستاوردهای طرح :

معرفی دسته ای جدید از ترکیبات ضد انعقادی جهت جلوگیری از لخته های ناشی از تروما و پیشگیری از ترمبوز در سربازانی که در طول دوره تمرینات نظامی و مناطق عملیاتی دچار آسیب شده اند . سنتز ترکیبات معرفی شده و بررسی اثربخشی آن ها با استفاده از مدل سازی کامپیوتری و تست تجمع پلاکتی

ب - شناسنامه مجریان طرح
۱. اطلاعات مربوط به دانشجو:

نام: محمد
رشته تحصیلی: داروسازی
نام خانوادگی: نظری منتظر
مقطع: دکتری حرفه ای
گرایش تحصیلی:-
دانشگاه محل تحصیل: دانشگاه علوم پزشکی تهران
آدرس پستی محل سکونت: تهران، سهروردی شمالی، خیابان خرمشهر، خیابان شهید عشقپار، کوچه ۶
پلاک ۲۶، واحد ۲
تلفن ثابت محل سکونت: ۰۲۱۸۸۷۶۹۰۴۸
تلفن همراه: ۰۹۱۲۴۹۷۴۹۲۷
پست الکترونیک: mnazarimontazer@yahoo.com
شماره ملی: ۰۰۱۸۱۴۷۶۲۳

تذکرات:

- مسئولیت حقوقی صحت اطلاعات پروژه و عدم ثبت قبلی این پروژه به نام مجری و یا فرد دیگری و در خارج از این دانشگاه بعهد مجری می باشد و در صورت مشاهده این تخلف طرح ملغی می گردد و به ستاد نخبگان اطلاع رسانی گردیده و مجری مجاز به انجام هیچگونه طرح دیگری نمی باشد.
- دریافت حق الزحمه برای مجری طرح جایگزین سربازی / کسر خدمت سربازی ممنوع بوده و تسویه حساب نهایی منوط به تسویه حساب کلیه حق الزحمه های مصوب برای اساتید راهنما ، تحویل مواد غیر مصرفی و دستاورد نهایی طرح به استاد راهنما و این معاونت می باشد.

۲. اطلاعات مربوط به استاد راهنما:

❖ اطلاعات مربوط به استاد راهنمای اول:

نام و نام خانوادگی: احسان نصیرالاسلامی
عضو هیأت علمی دانشگاه: دانشگاه علوم پزشکی ارتش
رتبه دانشگاهی (مرتبه علمی): استادیار
فارماکولوژی
دانشکده: داروسازی
رشته تحصیلی و مقطع: دکتری تخصصی -
تلفن دسترسی: (همراه) ۰۹۱۲۳۲۲۳۲۷۳
امضا

❖ اطلاعات مربوط به استاد راهنمای دوم:

نام و نام خانوادگی: عیلسا خواجه امیری
عضو هیأت علمی دانشگاه: دانشگاه علوم پزشکی ارتش
رتبه دانشگاهی (مرتبه علمی): استادیار
دانشکده: داروسازی
رشته تحصیلی و مقطع: دکتری تخصصی - شیمی آلی

❖ اطلاعات مربوط به استاد/ اساتید مشاور:

نام و نام خانوادگی: دکتر علی نوروزی عقیده
عضو هیأت علمی دانشگاه : دانشگاه علوم پزشکی ارتش
رتبه دانشگاهی (مرتبه علمی): استادیار
تلفن دسترسی : (همراه) ۰۹۱۲۲۳۳۰۲۲۹

دانشکده: پیرا پزشکی
رشته تحصیلی و مقطع : دکتری علوم آزمایشگاهی
مهر و امضا

نام و نام خانوادگی: دکتر محمد مهدوی
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
رتبه دانشگاهی (مرتبه علمی): استادیار
دارویی

دانشکده: پژوهشگاه غدد و متابولیسم
رشته تحصیلی و مقطع : دکتری تخصصی-شیمی
مهر و امضا

تلفن دسترسی : (همراه) ۰۹۱۷۷۱۲۱۹۴۴

❖ اطلاعات مربوط به همکاران طرح:

نام و نام خانوادگی:

عضو هیأت علمی دانشگاه
رشته تحصیلی و مقطع :
نوع همکاری:

رتبه دانشگاهی (مرتبه علمی):
تلفن دسترسی : (همراه)
مهر و امضا

نام و نام خانوادگی:

عضو هیأت علمی دانشگاه
رشته تحصیلی و مقطع :
نوع همکاری:

رتبه دانشگاهی (مرتبه علمی):
تلفن دسترسی : (همراه)
مهر و امضا

نام و نام خانوادگی:

عضو هیأت علمی دانشگاه
رشته تحصیلی و مقطع :
نوع همکاری:

رتبه دانشگاهی (مرتبه علمی):
تلفن دسترسی : (همراه)
مهر و امضا

تذکرات:

- دانشجویان دوره کارشناسی می‌توانند یک استاد راهنما و حداکثر دو استاد مشاور و دانشجویان دوره دکتری حداکثر دو استاد راهنما و دو استاد مشاور می‌توانند انتخاب نمایند.
- در صورتی که اساتید راهنمای **مدعو و از سایر دانشگاه ها** می باشند، لازم است سوابق تحصیلی، آموزشی و پژوهشی کامل ایشان (رزومه کامل) شامل فهرست پایان‌نامه‌های کارشناسی ارشد و رساله‌های دکتری دفاع شده و یا در حال انجام که اساتید مدعو راهنمایی و یا مشاوره آنرا بر عهده داشته‌اند، **به همراه مدارک مربوطه** و همچنین آخرین حکم کارگزینی (حکم هیأت علمی) ضمیمه گردد.
- اساتید راهنما در صورتی که بیش از سه طرح با پیشرفت کمتر از ۳۰٪ در دست اجرا دارند، ضروری است ابتدا نسبت به تکمیل طرح های قبلی اقدام نموده و مجددا در نوبت دریافت پروژه جدید قرار گیرند. اما همکاری در بعنوان استاد مشاور مجاز می باشد.
- مسئولیت پیگیری چاپ مقاله / ثبت اختراع / ارائه گزارش کاربردی طرح بعهدہ اساتید راهنما می باشد.
- حق الزحمه اساتید راهنما بر اساس ارائه خدمات تخصصی در انجام پروژه محاسبه گردیده و در غیر اینصورت مبلغی بمنظور قدردانی از زحمات اساتید در نظارت و پایش مراحل طرح در نظر گرفته می شود.

۴- اطلاعات مربوط به طرح:

الف- عنوان تحقیق

۱- عنوان به زبان فارسی:

سنتز و مطالعات داکینگ مشتقات جدید (E)-N'-arylidene-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5-carbohydrazide Derivatives as a new anti-platelet compound to reduce the risk of DVT caused by trauma.

۲- عنوان به زبان انگلیسی:

Synthesis and Docking Studies Novel (E)-N'-arylidene-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5-carbohydrazide Derivatives as a new anti-platelet compound to reduce the risk of DVT caused by trauma.

- ب- بیان مسأله تحقیق** (شامل تشریح مسأله و معرفی آن، بیان جنبه‌های مجهول و مبهم، بیان متغیرهای مربوطه و منظور از تحقیق و حد اکثر ۲۰۰ کلمه)

سربازان به دلیل انجام تمرینات نظامی و قرار گیری در شرایط سخت مستعد آسیب های متعددی می باشند. این آسیب ها میتواند عواقبی از جمله بر هم خوردن تعادل در فاکتور های انعقادی و تشکیل لخته در اندام های انتهایی و ترومبوز وریدی و در نتیجه بروز سکتة های قلبی و مغزی و آمبولی ریوی شود.

لخته خون مجموعه ای از سلول های خونی به هم چسبیده بوده که در حقیقت یک پاسخ طبیعی به آسیب دیدگی رگ های خونی است. نقش اصلی لخته خون مسدود کردن محل جراحت رگ و جلوگیری از نشت خون و خونریزی است. با این حال تشکیل لخته خون می تواند مسیر گردش خون و اکسیژن رسانی به اندام های خاص را تحت تاثیر قرار داده که منجر به آسیب به آن اندام گردد. از طرفی ممکن است لخته خون از محل خود جدا شده و در سیستم گردش خون به سایر اندام ها منتقل و منجر به آسیب شود. وجود لخته خون از جمله مهمترین دلایل حمله قلبی و سکتة مغزی است. علل ایجاد لخته خون اختلال در جریان طبیعی خون (در نتیجه انسداد)، آسیب و جراحت رگ ها و تغییر اجزاء و ترکیبات پلاسما (افزایش فاکتور های انعقادی) است. لذا با توجه به اینکه احتمال ایجاد صدمات ناخواسته در هنگام آموزش های نظامی در بین سربازان زیاد میباشد در این طرح تحقیقاتی مشتقات جدید (E)-N¹-آریلیدین-۱-۳-دی-متیل-۴-۲-دی اکسو-۷-فنیل-۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو پیریدو [۲،۳-d] پیریمیدین-۵-کربوهیدرازید بعنوان ترکیبات جدید ضد انعقاد بمنظور کاهش خطرات عنوان شده فوق طراحی و سنتز گردیده و اثرات ضد تجمع پلاکتی آنها مورد بررسی قرار می گیرد

ج - اهمیت و ضرورت انجام تحقیق (شامل اختلاف نظرها و خلاءهای تحقیقاتی موجود، میزان نیاز به موضوع، فواید احتمالی نظری و عملی آن و همچنین مواد، روش و یا فرآیند تحقیقی احتمالاً جدیدی که در این تحقیق مورد استفاده قرار می گیرد)

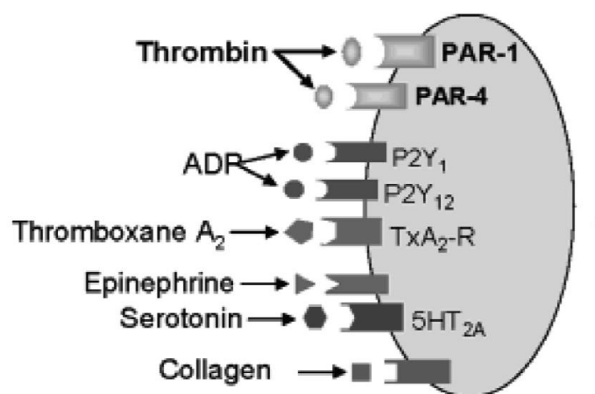
ترومبوز یا لخته خون عمدتاً در اثر جراحت های شدید و به دنبال برهم خوردن فاکتور های انعقادی و وقوع می پیوندد اگرچه انجام فعالیت های سنگین فیزیکی نیز میتواند باعث وقوع این ضایعه شود. سربازان در معرض هردو این عوامل قرار دارند علاوه بر ترومبوز حاد یا اورژانسی این واقعه میتواند در سربازان بستری و به دنبال عدم تحرک و از کار افتادگی نیز رخ دهد که اهمیت پرداختن به این موضوع را دوچندان میکند [۱]. لخته ی خون ، آخرین فراورده مسیر لخته شدن خون در هموستاز می باشد. اکثر مردم این پدیده را بخوبی نمی شناسند و عوارض آن را معمولاً زمانی متوجه می شوند که خون بیش از حد عادی لخته شده و آسیب های جدی به اعضا بدن وارد کرده است. یک لخته خون در رگها می تواند وضعیت کاملاً خطرناک حتی مرگبار ایجاد کند. با شناخت بهتر می توان سعی کرد از لخته شدن خون در رگها جلوگیری کرد و اگر این اتفاق رخ داد آسیب وارد شده به رگهای خونی، در قالب یک توده ژل مانند را تا حد ممکن اصلاح کرد.

اجزای ترومبوز شامل پلاکت های متراکم، گلبول های قرمز و یک شبکه بافته شده از پروتئین فیبرین می شود. در حقیقت ترومبوز یک پاسخ طبیعی به زخم برای جلوگیری از خونریزی است، اما می تواند منجر به ترومبوزیس شود، که خطرناک است و زمانی اتفاق می افتد که لخته ها در یک رگ خونی سالم جریان خون را مسدود کنند. ترومبوز در ۳ گروه اصلی، بر اساس میزان حضور پلاکت ها و گلبول های قرمز تقسیم بندی می شود که شامل ترومبوز سفید (اکثریت پلاکت ها)، ترومبوز قرمز (اکثریت گلبول های قرمز) و مخلوطی از گلبول های قرمز و پلاکت می باشد.

با توجه به اینکه پلاکت بعنوان یکی از عوامل اصلی تشکیل لخته های خونی محسوب می گردد و این لخته ها بخصوص در مصدومین ناشی از تروما می تواند بعنوان یک عامل خطر ساز در بهبود حال این بیماران عمل کند [۲]، اهمیت و ضرورت تحقیقات گسترده برای جلوگیری از ایجاد لخته های خونی در این زمینه وجود دارد. لذا در این طرح تحقیقاتی بر روی دسته جدیدی از ترکیبات با اثرات ضد تجمع پلاکتی تمرکز شده و سنتز و مطالعات کامپیوتری و تست اثرات فارماکولوژیک آنها مورد بررسی قرار می گیرد.

د - مرور ادبیات و سوابق مربوطه (بیان مختصر پیشینه تحقیقات انجام شده در داخل و خارج کشور

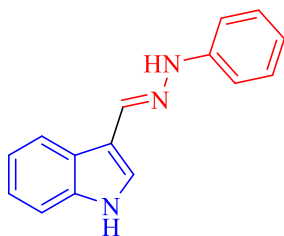
پیرامون موضوع تحقیق و نتایج آنها و مرور ادبیات و چارچوب نظری تحقیق) در جنگ دوم جهانی ایجاد ترمبوز باعث مرگ و معلولیت بسیاری از سربازان شد. پس از آن بسیاری از کشورهای درگیر جنگ از جمله ایالات متحده آمریکا داروهای ضد انعقاد را در دستور درمان خود قرار داده اند و بر طبق آمار ارایه شده پس از استفاده از داروهای ضد انعقاد در سربازانی که دچار لخته خون شده اند ریسک بروز آمبولی ریوی از ۳۰-۵۰ درصد به ۵ درصد کاهش خواهد یافت [۱]. همانطور که در قسمت ضرورت طرح ذکر شد، پلاکتها نقش مهمی در پاتوژنز اختلالات ترومبوتیک دارند که توسط مسیرهای متابولیکی متعددی فعال می شوند. تجمع پلاکتی فرایندی بسیار پیچیده است که مکانیسم ها و اجزا متعددی در آن دخالت داشته و آن را کنترل می نمایند. گروه ناهمگونی از ترکیبات اندوژن مانند کلاژن، ترومبین، تریپتوفان، اپی نفرین، ATP، ADP و کلسیم و ترومبوکسان A_2 می توانند هر یک بصورت مستقل و همچنین با همکاری یکدیگر منجر به آغاز و ادامه فرایند تجمع پلاکتی شوند. عمده این ترکیبات بر روی پلاکت ها دارای رسپتورهای اختصاصی بوده و از طریق اتصال به این رسپتورها اثر خود را در به راه اندازی روند تجمع پلاکتی اعمال می نمایند [۳].



شکل ۱. لیگندهای مهم و رسپتورهای موجود بر سطح پلاکتها

این رسپتورها می توانند اهداف مناسبی برای داروهای ضد پلاکت باشند و داروهای آنتاگونیزه کننده این رسپتورها قابلیت مهار روند تجمع پلاکتی و جلوگیری از تشکیل لخته پاتولوژیک را خواهند داشت. در مطالعات متعددی نشان داده شده است که حضور گروه عاملی هیدرازونی کانژوگه با حلقه های آروماتیک می تواند باعث ظهور اثر ضد تجمع پلاکتی در ترکیبات شیمیایی شود.

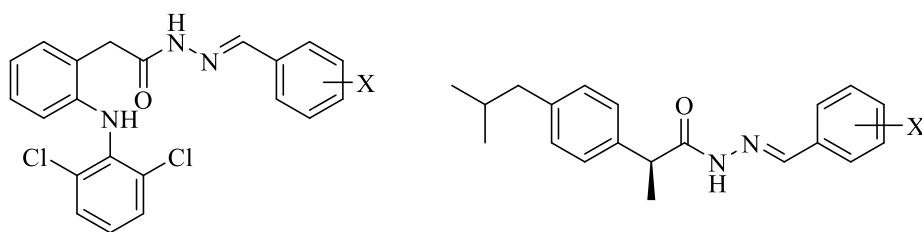
در سال ۲۰۱۵، تهرانی و همکارانش گروهی از مشتقات هیدرازونی حلقه ایندول را گزارش کرده اند که دارای ضد پلاکتی قابل توجهی بوده اند.



شکل ۲. مشتقات هیدرازونی با اثر ضد پلاکت

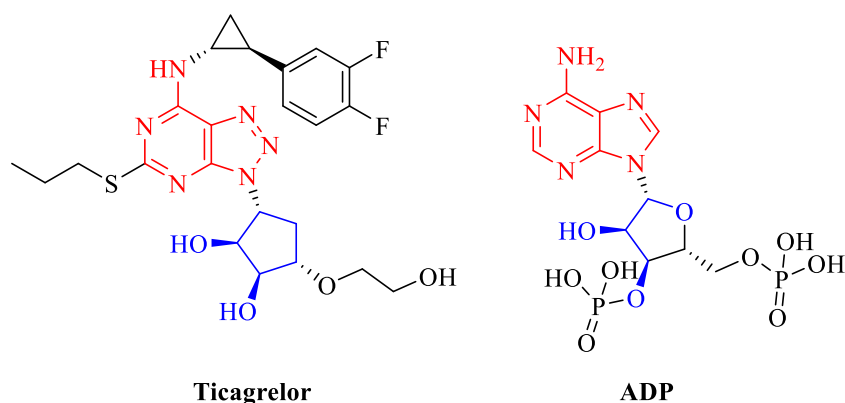
برخی از این مشتقات دارای IC_{50} در حد ۱۰ میکرومولار بر روی مسیر تجمع پلاکتی حاصل از آراشیدونیک اسید بوده اند [۴].

چلوسی و همکارانش در سال ۲۰۱۴ گروهی از مشتقات ترکیبات دارویی ضد التهاب استروئیدی را معرفی نموده اند که دارای گروه هیدرازونی در ساختمانشان بودند و اثرات ضد پلاکتی قابل توجهی را نشان دادند که ساختار آنها در شکل ۳ نشان داده شده است [۵].



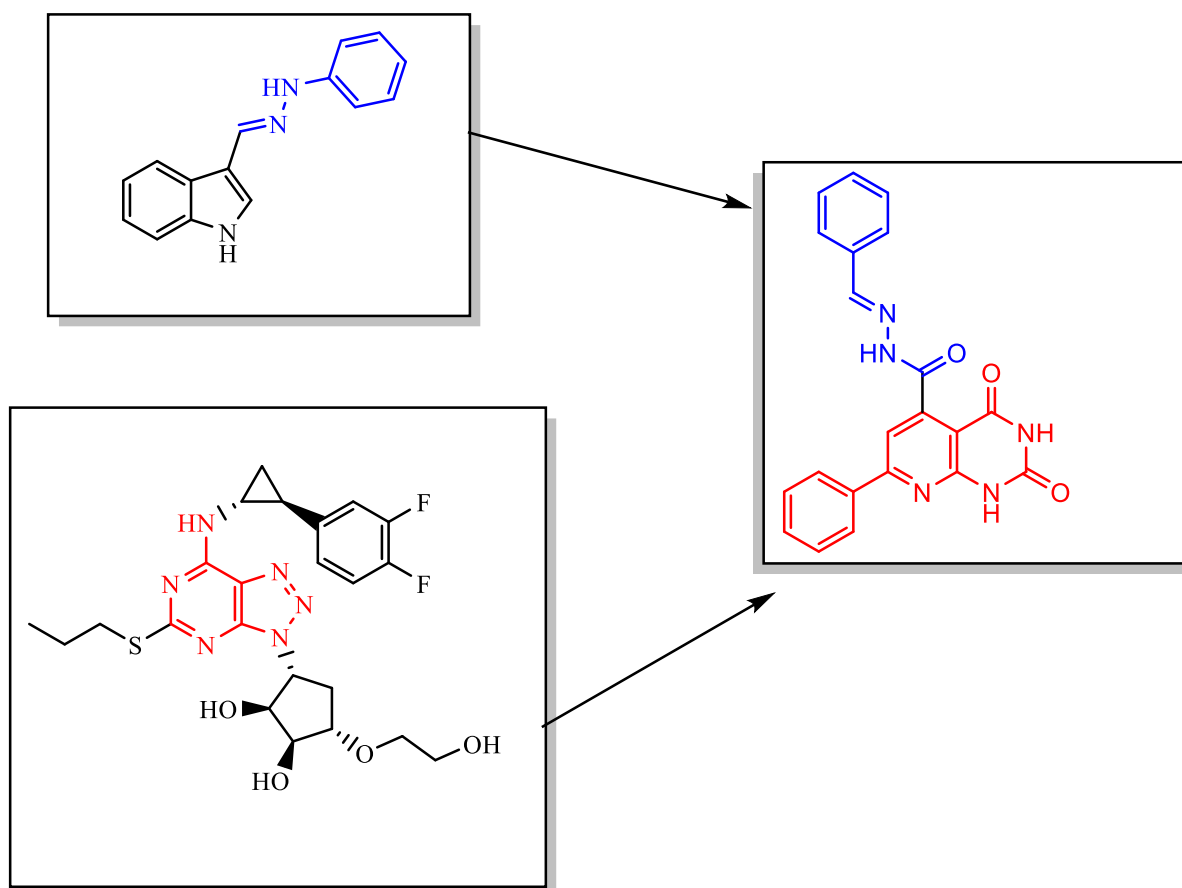
شکل ۳. مشتقات هیدرازونی دارای هسته NSAID با اثر ضد پلاکت

از سوی دیگر هسته‌های هتروسیکلیک دو حلقه‌ای که ساختمانی شبیه پورین‌ها داشته‌اند دارای اثرات ضد تجمع پلاکتی بر روی مسیر تجمع پلاکتی القا شده توسط ADP بوده‌اند. ADP یکی از ترکیبات طبیعی است که در روند شروع تجمع پلاکتی نقش تعیین کننده‌ای ایفا می‌کند. حلقه آدنین در ساختار ADP یک هسته پورینی متشکل از یک حلقه شش ضلعی و یک حلقه پنج ضلعی است و بسیاری از وقفه دهنده‌های تجمع پلاکتی طوری طراحی شده‌اند که واجد هسته‌ای مشابه آدنین بوده تا از طریق رقابت با این ترکیب باعث وقفه در تجمع پلاکتها شوند. تیکاگرلور (Ticagrelor) یک آنتاگونیست ADP است که دارای اثرات ضد تجمع پلاکتی از طریق ایجاد وقفه در گیرنده P2Y₁₂ می‌باشد. این ترکیب در ساختمان خود واجد حلقه آدنین و شباهت بسیاری به ADP دارد [۶].



شکل ۴. شباهت ساختاری ADP و Ticagrelor

در تحقیق حاضر با استفاده از استراتژی تلفیق مولکولی (Structure hybridization) سنتز گروهی از ترکیبات ایمینی واجد حلقه ۷-فنیل تتراهیدرو پیریدوپیریمیدین در دستور کار قرار گرفت. این ترکیبات از یک سو بر طبق گزارش ترکیبات سنتز شده توسط دکتر تهرانی و ساختارهای NSAID های دارای اثر ضدتجمع پلاکتی گروه هیداروزنی کانژوگه با حلقه آروماتیک داشته که می‌تواند به عنوان فارماکوفور برای اثر ضد تجمع عمل نماید و از سوی دیگر این ترکیبات دارای حلقه ۷-فنیل تتراهیدرو پیریدوپیریمیدین بوده که می‌توانند رفتار حلقه آدنین را در ساختار ADP تقلید کنند که لیپوفیلیسیته بالاتر این حلقه نسبت به آدنین می‌تواند سبب اتصال بهتر به رسپتور ADP و بروز اثرات بهتر شود. در نهایت با هیبریداسیون ملکولی شمای کلی ترکیبات به صورت زیر طراحی شد.



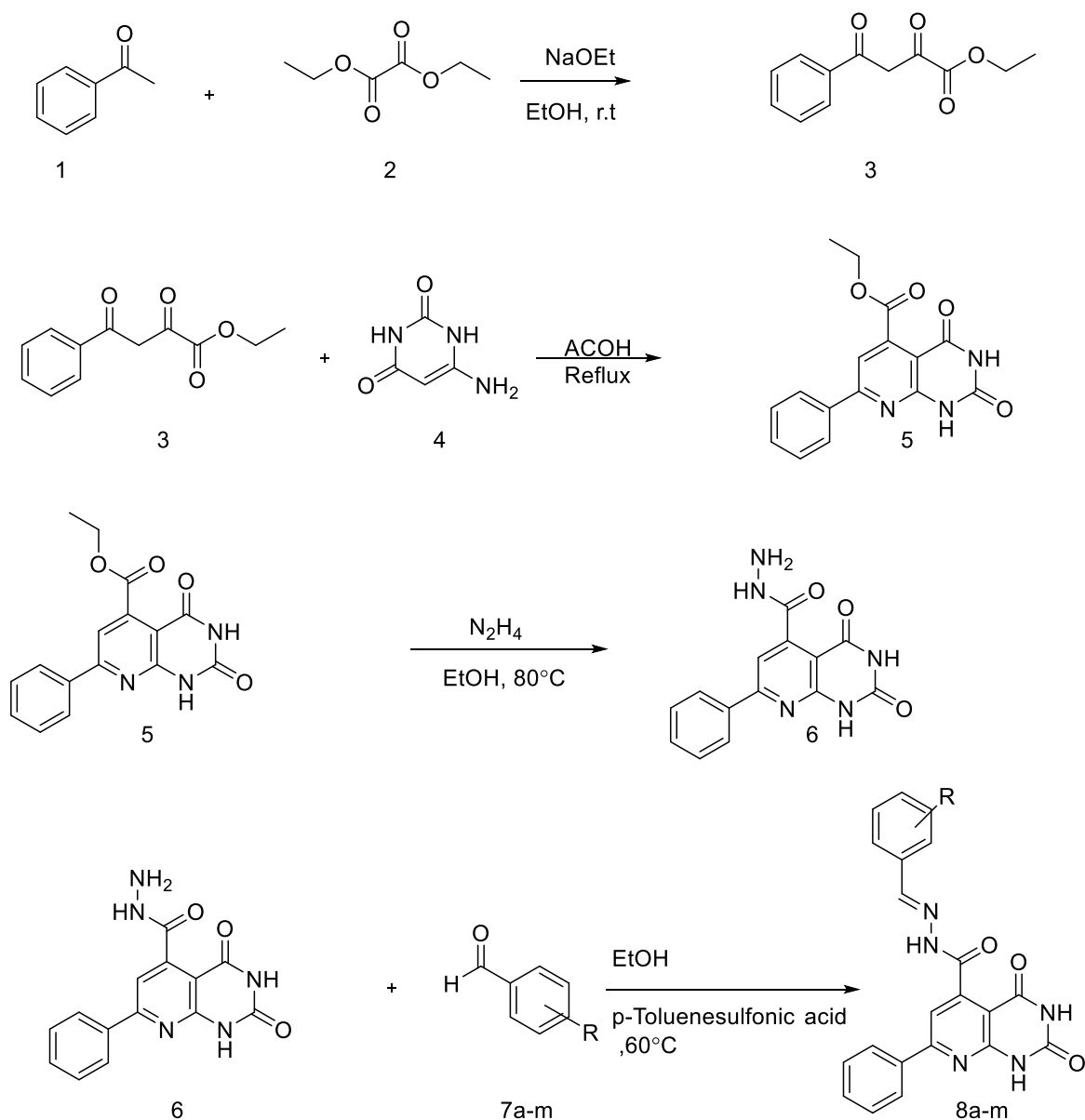
شکل ۵. ترکیبات طراحی شده با الگوبرداری از ساختار ترکیبات فنیل هیدرازون و مهار کننده های ADP

با توجه به ساختار طراحی شده تصمیم گیری شد تا ۱۳ مشتق متفاوت از این ترکیب سنتز شود که ساختار این ترکیبات

در جدول زیر ذکر شده است:

	<p>R :</p> <p>8a = H</p> <p>8b = 4-Cl</p> <p>8c = 4-NO₂</p> <p>8d = 3-NO₂</p> <p>8e = 2-NO₂</p> <p>8f = 2-F</p> <p>8g = 3-F</p> <p>8H = 4-F</p> <p>8I = 3-Cl</p> <p>8j = 2-Cl</p> <p>8k = 4-OH</p> <p>8l = 3-OH</p> <p>8m = 4-OMe</p>
--	--

سنتز: سنتز ترکیبات بالا در ۴ مرحله بر طبق شمای کلی زیر صورت خواهد گرفت:



شکل ۶. شمای کلی مراحل سنتز

سنتز مشتقات با بهره گیری از دیتابیس reaxys در ۴ مرحله کلی انجام میگردد:

۱- در مرحله اول با واکنش استوفنون (۱) و دی اتیل اگزالات (۲) در اتانول خشک و سدیم فلزی در دمای اتاق ترکیب

حدواسط ۳ تشکیل خواهد شد [۷].

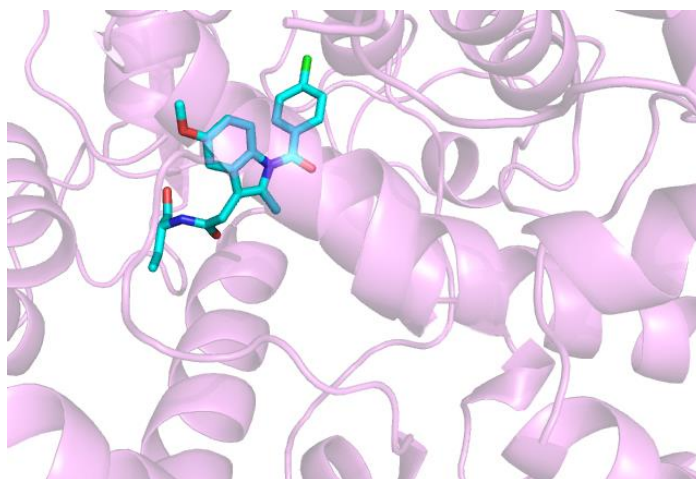
۲- در مرحله بعدی با واکنش ترکیب حدواسط ۳ و ۴-فلورو اوراسیل (۴) در استیک اسید خشک و رفلاکس شبانه روزی ترکیب حدواسط ۵ تشکیل خواهد شد [۸].

۳- در مرحله سوم ترکیب حدواسط ۵ در حلال اتانول و نسبت دوبرابر مولی هیدرازین هیدرات ترکیب حدواسط ۶ تولید می شود [۹].

۴- در مرحله آخر، واکنش ترکیب حدواسط ۶ با ۱۳ مشتق متفاوت بنزالدهید منجر به تولید محصولات نهایی می شوند. این واکنش در حضور ترکیب پاراتولون سولفونیک اسید (PTSA) به عنوان کاتالیزور آبدگیری و حلال اتانول در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد انجام می شود [۱۰].

انجام هر مرحله از سنتز به وسیله TLC مانیتور می شود. پس از اتمام سنتز ترکیبات برای تایید درستی ساختار ترکیبات سنتز شده از روش های طیف سنجی HNMR و CNMR توسط دستگاه Bruker NMR 500MHz و طیف جرمی (MASS) تایید می شوند.

داکینگ ملکولی : داکینگ ملکولی متدی است که در آن تمایل اتصال یک ملکول شیمیایی یا بیولوژیکی به یک ماکروملکول زیستی سنجیده می شود و با استفاده از الگوریتم های فیزیک کوانتوم و معادله شرودینگر انرژی آزاد حاصل از این اتصال به صورت کامپیوتری محاسبه شده و گزارش می شود. پس از سنتز ترکیبات ، مشتقات سنتز شده توسط نرم افزار chembiodraw ultra 3D به صورت سه بعدی رسم خواهند شد. سپس در نرم افزار Autodock4.2 لیگاند مورد نظر از جهت زوایای پیوندی و بار کلی برای ایجاد پیوند با گیرنده آماده سازی می شود. گیرنده مورد نظر برای اتصال این ترکیب آنزیم سیکلواکسیژناز-۱ در سطح پلاکتی می باشد که با کد 2OYE در دیتابیس PDB موجود است این پروتئین با ترکیب ایندومتاسین اتانولات به صورت کمپلکس وجود دارد بنابراین ابتدا با کمک نرم افزار viewerlite این ترکیب را از پروتئین حذف کرده و سپس مجدداً با استفاده از نرم افزار AutoDock4.2 پروتئین با حذف هیدروژن های غیر قطبی و اختصاص بار کلی برای ایجاد برهمکنش آماده خواهد شد. سپس مدلسازی انجام شده و انرژی پیوند های پیش بینی شده گزارش خواهد شد [۱۱].



شکل ۷. ترکیب ایندومتاسین اتانولات کمپلکس با گیرنده COX-1

تست تجمع پلاکتی : پس از به دست آمدن نتایج داکینگ ترکیباتی که بیشترین اثر مهار کنندگی برای آن پیش بینی شده است مورد تست برون تنی تجمع پلاکت قرار میگیرند، بمنظور انجام این تست ۳ ترکیب که بیشترین اثر مهاری برای آن ها پیش بینی شده است در حلال DMSO محلولی با غلظت ۷۱ میلی مولار خواهند ساخت، سپس با استفاده از کیت تست پلاکتی که از سازمان انتقال خون دریافت می شود ، در حضور آگونیست های ADP و آراشیدونیک اسید میزان تجمع پلاکتی در هر نمونه توسط جذب نوری و با فرمول $100 * (1 - (D/S))$ درصد مهار $100 * (1 - (D/S))$ درصد مهار مشخص خواهد شد. که در آن D میزان تجمع در حضور نمونه و S میزان تجمع در حضور حلال DMSO می باشد در این تست از آسپرین و کلوپیدوگرل به عنوان کنترل مثبت استفاده میشود [۱۲].

ه – جنبه جدید بودن و نوآوری در تحقیق :

ادغام ساختاری هسته ۷-فنیل تتراهیدرو پیریدوپیریمیدین با گروه عاملی هیدرازون به عنوان دو گروه فارماکوفوری موثر در یک ملکول که می تواند رفتار حلقه حلقه آدنین در ساختار ADP را تقلید کند. ترکیبات طراحی شده تا کنون گزارش نشده و مورد بررسی قرار نگرفته اند.

و – اهداف مشخص تحقیق (شامل اهداف آرمانی، کلی، اهداف ویژه و کاربردی)

- ۱- طراحی سنتز و تست ترکیبات جدید بالقوه دارویی جهت کاهش ریسک ایجاد ترومبوز در سربازات و افراد نظامی به عنوان گروه در معرض خطر ضایعات قلبی عروقی
- ۲- بررسی عملکرد ماده های سنتز شده برای جلوگیری از ایجاد لخته خونی
- ۳- ادامه مسیر در صورت موفق بودن این ماده ها در تست برای ساخت و تولید دارو
- ۴- بررسی مکانیسم اثر دقیق ترکیبات سنتزی
- ۵- بررسی سایت اثر مهار کننده های آنزیم با داکینگ ملکولی

ز - نام بهره وران (در صورت داشتن هدف کاربردی، نام سازمان ها / صنایع / گروه ذینفع ذکر شود)
نیروهای مسلح و ارتش جمهوری اسلامی ایران- شرکتهای داروسازی- پژوهشگران حوزه دارویی و شیمی

ح- فرضیه / سوال تحقیق :

آیا هسته ۷-فنیل تتراهیدرو پیریدوپیریمیدین می تواند رفتار حلقه آدنین را در ساختار ADP را تقلید کند؟

ط- تعریف واژه ها و اصطلاحات فنی و تخصصی (به صورت مفهومی و عملیاتی)

تروما: ضربه یا تروما در دانش پزشکی به هر نوع آسیب دیدگی، ضربه، جراحت، شوک، آسیب و حادثه وارد شده به بدن انسان گفته می شود با این شرط که از خارج به بدن وارد شود و عامل درونی یا بیماری در بدن علت ایجاد آسیب نباشد.

ترومبوز: به تشکیل لخته در عروق خونی ترومبوز می گویند. لخته های موجود در شریان (عروقی که نقش اکسیژن رسانی را به عهده دارند) بسیار خطرناکند و عامل اصلی سکته های قلبی و مغزی محسوب می شوند

ترومبوزیس: به موقعیتی گفته می شود که یک لخته در داخل عروق سالم تحت شرایطی خاص ایجاد شود که می تواند مانع جریان خون در عروق شود. اگر این لخته یا تکه ای از آن در بدن شروع به حرکت کند به آن آمبولی می گویند.

ترومبوز سیاهرگی عمقی (Deep vein thrombosis): به معنای تشکیل لخته خونی در دیواره داخلی یک سیاهرگ عمقی است. این اختلال که به DVT معروف است، بیشتر سیاهرگ های اندام تحتانی را درگیر می کند.

تست بررسی تجمع پلاکت‌ها: روش بررسی تجمع پلاکت‌ها توسط Born در سال ۱۹۶۳ معرفی شد و امروزه بعنوان روش استاندارد طلایی برای بررسی عملکرد پلاکتی بکار می‌رود. در این تست، تجمع پلاکت‌ها در پاسخ به آگونیست‌های مختلف بررسی می‌شود. در این روش که بر اساس اسپکتروفوتومتری (توربیدومتری) تکوین یافته است، میزان نور عبوری از نمونه‌ها اندازه‌گیری می‌شود. میزان نور عبوری از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) بعنوان صفر درصد تجمع در نظر گرفته شده و میزان نور عبوری از محلول شفاف پلاسمای فقیر (PPP) به عنوان ۱۰۰ درصد تجمع در نظر گرفته می‌شود. به پلاکت‌های در حال استیر از پلاکت در دمای ۳۷ درجه، غلظت‌های مختلفی از آگونیست‌های تجمع پلاکتی اضافه می‌شود. پلاکت در پاسخ به این آگونیست‌ها تجمع می‌یابد. با تجمع پلاکتی نمونه‌ها شفاف شده و عبور نور از نمونه‌ها افزایش پیدا می‌کند. با تقسیم فاصله بین خط پایه و حداکثر تجمع پلاکتی بدست آمده بر فاصله بین خط پایه و حداکثر تجمع پلاکتی که توسط PPP تعیین شده است، میزان تجمع پلاکتی محاسبه می‌شود

مطالعه داکینگ: داکینگ پرکاربردترین ابزار برای طراحی محاسباتی دارو بوده و صحیح‌ترین روش برای پیش‌گویی ترکیبات ویژه، جهت مهار اینتراکشن پروتئین-پروتئین و یا مهار عملکرد پروتئین‌های ویژه است در این طرح، داکینگ ملکولی با استفاده از نرم افزار اتوداک انجام می‌پذیرد.

۵- روش‌شناسی تحقیق:

الف- نوع مطالعه :

بنیادی

ب- جامعه آماری، روش نمونه‌گیری و حجم نمونه (در صورت وجود و امکان) :

در این مطالعه کاربردی ندارد

ج- شرح روش و ابزار گردآوری داده‌ها : (شرح کامل روش (میدانی، کتابخانه‌ای) و ابزار (مشاهده و

آزمون، پرسشنامه، مصاحبه، فیش‌برداری و غیره)

گردآوری اطلاعات طی این پروژه به صورت میدانی از طریق مشاهده و آزمون می‌باشد، به این نحو که پس از طراحی و سنتز داروهای مورد نظر، اثرات ضد تجمع پلاکتی و دیگر اطلاعات آنالیزی و شناختی این مواد توسط تست بررسی تجمع پلاکتی و دیگر روش‌های آنالیزی مانند داکینگ، NMR، MASS و ... بررسی و این داده‌ها ثبت و اعلام می‌گردد.

د - نحوه توصیف و تحلیل داده ها (نمونه ای از جدول تو خالی ضمیمه شود. راجع به روشهای آماری مورد استفاده به طور کامل توضیح داده شود)

تست بررسی تجمع پلاکتی و نمودار اگریگوگرام و در نهایت انجام مطالعه آماری و تعیین IC50 ترکیبات توسط نرم افزار GraphPad prism و نتایج طیف سنجی ترکیبات سنتزی با طیف سنجی HNMR, NMR و MASS و تحلیل طیف ها توسط نرم افزار Mestrenova انجام خواهد شد. همچنین برهمکنش های مدل شده کامپیوتری با ارائه شکل سه بعدی توسط نرم افزار PYmol گزارش خواهد شد..

ج - متغیرها و روش بررسی متغیر ها :

نام متغیر	نقش متغیر				نوع متغیر مقیاس متغیر				عملی ^۱ -تعریف علمی	واحد سنجش
	مستقل	وابسته	محدود و شگر	ای زمینه	کمی		کیفی			
					فاصله نسبتی اع	اسم		رتبه ای		
انرژی آزاد اتصال				×		×			میزان انرژی آزاد گیبس که از نظر ترمودینامیکی در نتیجه اتصال دارو به گیرنده آزاد میشود و معیاری برای تشخیص قدرت اثرگذاری دارو است	Kcal/mol
CNMR طیف های HNMR و				×				×	برای تشخیص درستی و خلوص مواد سنتز شده از تفسیر این طیف ها استفاده میشود	ppm
MASS طیف				×	×		×		جهت تایید درستی ساختار مواد سنتز شده استفاده میشود	m/z
تجمع پلاکتی				×				×	جذب نوری در نمونه های حاوی ئارو در حضور آگونیست های مختلف	λ

۶- استفاده از امکانات آزمایشگاهی دانشگاه / دانشکده ها / پژوهشگاه :

- آیا برای انجام تحقیقات نیاز به استفاده از امکانات آزمایشگاهی این دانشگاه می باشد؟

بلی ☐ خیر ☐

در صورت نیاز به امکانات آزمایشگاهی لازم است نوع آزمایشگاه، تجهیزات، مواد و وسایل مورد نیاز در این قسمت مشخص گردد.

نوع آزمایشگاه	تجهیزات مورد نیاز	مواد و وسایل	مقدار مورد نیاز

تذکر: پیوست نمودن تاییدیه ریاست محترم آزمایشگاه برای همکاری ضروری است .

- آیا برای انجام تحقیقات نیاز به حمایت از سایر مراکز تحقیقاتی و دانشگاهی خارج از این دانشگاه می باشید؟

بلی ☐ خیر ☐

در صورت نیاز نام مراکز و نحوه حمایت (مالی، امکانات و تجهیزات و ..) مشخص گردد.
به منظور سنتز ترکیبات طراحی شده از آزمایشگاه علوم دارویی مرکز غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران استفاده خواهد شد و تست اثرات ضد تجمع پلاکتی ترکیبات نیز در آزمایشگاه شیمی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه شهید بهشتی استفاده خواهد شد.

تذکر: در صورت همکاری سایر مراکز تحقیقاتی / دانشگاهی جهت مشخص نمودن نوع و میزان همکاری و حقوق مادی - معنوی طرح نیاز به عقد تفاهم نامه می باشد .

۷- جداول هزینه کرد:

الف - هزینه پرسنلی با ذکر مشخصات کامل و میزان اشتغال هر فرد و حق التحقیق آنها :

ردیف	نوع فعالیت	نام فرد با افراد	درجه تحصیلی ^۱	رتبه علمی ^۲	تعداد افراد	حق التحق یق در ساعت (تومان) (تعداد ساعات	کل رقم حق التحقیق برای یک نفر (تومان)	جمع کل (تومان)
۱	استاد راهنما	دکتر نصیر الاسلامی	دکتری تخصصی	استادیار	۱	۶۰۰۰	۲۰	۱۲۰۰۰۰	۱۲۰۰۰۰
۲	استاد راهنما دوم	دکتر خواجیه امیری	دکتری تخصصی	استادیار	۱	۶۰۰۰	۱۰	۶۰۰۰۰	۶۰۰۰۰
۳	استاد مشاور	دکتر نوروزی	دکتری تخصصی	استادیار	۱	۶۰۰۰	۱۰	۶۰۰۰۰	۶۰۰۰۰
۵									
۶									
۷									
۹									
۱۰									

(۱) شامل دکترای تخصصی و حرفه ای ، فوق لیسانس ، لیسانس و کمتر از لیسانس

(۲) برای اعضاء هیأت علمی : استاد ، دانشیار ، استادیار، مربی، مربی آموزشیار

بخشنامه مورد استفاده جهت پرداخت هزینه های حق التحقیق

- | | |
|--------------------|--------------------|
| ۱- استاد / دانشیار | ساعتی ۸/۰۰۰ تومان |
| ۲- استادیار | ساعتی ۶/۰۰۰ تومان |
| ۳- دکترای عمومی | ساعتی ۵/۰۰۰ تومان |
| ۴- فوق لیسانس | ساعتی ۵/۰۰۰ تومان |
| ۵- لیسانس | ساعتی ۴/۰۰۰ تومان |
| ۶- فوق دیپلم | ساعتی ۳۵/۰۰۰ تومان |
| ۷- دیپلم | ساعتی ۳۰/۰۰۰ تومان |

ب- هزینه آزمایشها و خدمات تخصصی که توسط دانشگاه و یا دیگر موسسات صورت می گیرد:

موضوع آزمایش یا خدمات تخصصی	مرکز سرویس دهنده	تعداد کل دفعات آزمایش	هزینه برای هر دفعه آزمایش	جمع (تومان)
طیف شناسایی NMR	دانشکده داروسازی شهید بهشتی	۱۳	۲۰۰۰۰	۲۶۰۰۰۰
طیف شناسایی Mass	دانشکده علوم دانشگاه تهران	۱۳	۱۰۰۰۰	۱۳۰۰۰۰
تست ضد تجمع پلاکتی	سازمان انتقال خون آزمایشگاه انعقاد	۱۵	۱۰۰۰۰	۱۵۰۰۰۰
جمع هزینه آزمایشات				۵۴۰۰۰۰

ج - وسایل غیر مصرفی :

نام دستگاه	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد لازم	قیمت واحد	قیمت کل (تومان)
-						
-						
-						

د- وسایل مصرفی :

نام ماده	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد لازم	قیمت واحد	قیمت کل (تومان)
آلدئید	آلمان	مرک	کیمیا گستر ویژن	۱۰	۴۰۰۰۰	۴۰۰۰۰۰
هیدرازین	آلمان	مرک	کیمیا گستر ویژن	۱	۵۰۰۰۰	۵۰۰۰۰
دی اتیل اگزالان	آلمان	مرک	کیمیا گستر ویژن	۱	۱۴۰۰۰۰	۱۴۰۰۰۰
استوفنون	آلمان	مرک	کیمیا گستر ویژن	۱	۱۳۰۰۰۰	۱۳۰۰۰۰

ه- سایر هزینه ها : (با ذکر محل و علت هزینه کرد)

-

و - سایر منابع تامین مالی : مبلغی که از منابع دیگر کمک خواهد شد و نحوه مصرف آن مختصرا ذکر گردد .

و- جمع هزینه های طرح :

هزینه پرسنلی	۲۴۰۰۰۰ تومان	هزینه آزمایشها و خدمات تخصصی	۵۴۰۰۰۰ تومان
هزینه مواد و وسایل مصرفی	۷۲۰۰۰۰ تومان	سایر هزینه ها	۰ تومان
هزینه وسایل غیر مصرفی	۰ تومان		
جمع کل هزینه ها			۱۵۰۰۰۰۰ تومان

۸- زمان بندی انجام تحقیق:

ردیف	فعالیت اجرایی	مدت(ماه)	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲
۱	سنتز ترکیبات	۳	*	*	*									
۲	شناسایی ترکیبات	۱			*									
۳	ارزیابی بیولوژیکی	۲				*	*							
۴	تهیه مقاله و گزارش نهایی	۲						*	*					
۵														
۶														
۷														
۸														
۹														
۱۰														

تذکره: لازم است کلیه فعالیتها و مراحل اجرایی تحقیق (شامل زمان ارائه گزارشات دوره‌ای) و مدت زمان مورد نیاز برای هر یک، به تفکیک پیش‌بینی و در جدول مربوطه درج گردیده و در هنگام انجام عملی تحقیق، حتی‌الامکان رعایت گردد.

تذکر مهم: در جدول زمانبندی محققین می بایست مدت زمان استخراج مقاله را به عنوان آخرین مرحله پژوهش در نظر داشته باشند .

امضاء مجری : محمد نظری منتظر

امضاء استاد راهنما :

۹- فهرست منابع:

- [1]. Wright IS. The Use of Anticoagulants in Military Medicine. The Military Surgeon (United States). 1951 Feb 1;108(2):113-5.
- [2]. Dennis JW, Menawat S, Von Thron J, Fallon Jr WF, Vinsant GN, Laneve LM, Jagger C, Frykberg ER. Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis in trauma patients and identification of high-risk groups. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 1993 Jul 1;35(1):132-9.
- [3]. Savage B, Cattaneo M, Ruggeri ZM. Mechanisms of platelet aggregation. Current opinion in hematology. 2001 Sep 1;8(5):270-6.
- [4]. Tehrani KH, Zadeh ME, Mashayekhi V, Hashemi M, Kobarfard F, Gharebaghi F, Mohebbi S. Synthesis, antiplatelet activity and cytotoxicity assessment of indole-based hydrazone derivatives. Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR. 2015;14(4):1077.
- [5]. Chelucci RC, Dutra LA, Lopes Pires ME, De Melo TR, Bosquesi PL, Chung MC, Dos Santos JL. Antiplatelet and antithrombotic activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs containing an N-acyl hydrazone subunit. Molecules. 2014 Feb;19(2):2089-99.
- [6]. Layer RW. The chemistry of imines. Chemical reviews. 1963 Oct 1;63(5):489-510.
- [7]. Jaiswal PK, Sharma V, Kumar S, Mathur M, Swami AK, Yadav DK, Chaudhary S. Non-peptide-based new class of platelet aggregation inhibitors: Design, synthesis, bioevaluation, SAR, and in silico studies. Archiv Der Pharmazie. 2018 Apr;351(3-4):1700349.
- [8]. Ghaedi A, Bardajee GR, Mirshokrayi A, Mahdavi M, Akbarzadeh T. Facile access to new pyrido [2, 3-d] pyrimidine derivatives. Molecular diversity. 2019 May 15;23(2):333-40.

- [9]. Khan MS, Siddiqui SP, Tarannum N. A systematic review on the synthesis and biological activity of hydrazide derivatives. *Hygeia Journal for Drugs and Medicine*. 2017 Jul;9(1):61-79
- [10]. de Oliveira Carneiro Brum J, França TC, LaPlante SR, Villar JD. Synthesis and Biological Activity of Hydrazones and Derivatives: A Review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2020 Mar 1;20(5):342-68
- [11]. BAYTAŞ S, Dural NN, ÖZKAN Y, ŞİMŞEK HB, Gürsel T, Ünlü S. Synthesis, anti-inflammatory, antiplatelet and in silico evaluations of (E)-3-(3-(2, 3-dihydro-3-methyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-yl)-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl) acrylamides. *Turkish Journal of Chemistry*. 2012 May 25;36(3):367-82
- [12]. Mirfazli SS, Khoshneviszadeh M, Jeiroudi M, Foroumadi A, Kobarfard F, Shafiee A. Design, synthesis and QSAR study of arylidene indoles as anti-platelet aggregation inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*. 2016 Jan 1;25(1):1-8

فرم شماره ۱

فرم تعهد اساتید در قبال نتایج حاصل از پایان نامه کارشناسی ارشد یا رساله دکتری

اینجانبان اساتید راهنما و مشاور پایان نامه / رساله، آقای محمد نظری منتظر دانشجوی مقطع دکتری حرفه ای رشته داروسازی. گرایش... با عنوان « سنتز و مطالعات داکینگ مشتقات جدید N'-(E)-آریلیدین-۳-دی متیل-۴-دی اکسو-۷-فنیل-۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۵-کربوهیدرازید بعنوان ترکیبات جدید ضد انعقاد بمنظور کاهش خطرات ایجاد ترومبوز ورید عمقی ناشی از تروما » متعهد می شویم در تمامی تولیدات علمی مستخرج از پایان نامه/رساله نسبت به انتشار نتایج حاصل از تحقیق مذکور (در قالب کتاب، مقاله، طرح تحقیقاتی، اختراع، اکتشاف و ...) با رعایت موارد ذیل اقدام نمائیم.

الف) نشانی نویسنده اول مقاله باید به عنوان تنها آدرس به نام دانشگاه علوم پزشکی آجا (AJA university of medical sciences) باشد.

ب) عهده دار مکاتبات (Corresponding Author) باید مجری طرح و آدرس وی به نام دانشگاه علوم پزشکی آجا (AJA university of medical sciences) باشد.

ج) نام اساتید خارج از واحد در صورتیکه نام ایشان در پروپوزال آمده باشد به عنوان نویسنده دوم به بعد و با نشانی دانشگاه ایشان بلامانع می باشد.

تذکر: آدرس دقیق دانشگاه و واحد و رعایت ترتیب و توالی آن باید به صورت زیر آورده شود:

به انگلیسی:

Department of تخصصی Science and Research branch, AJA university of medical sciences, Tehran, Iran. و / یا نام گروه تخصصی

به فارسی:

دانشگاه علوم پزشکی آجا، مرکز تحقیقات و / یا گروه، تهران، ایران.

نام و نام خانوادگی استاد راهنما: آقای دکتر احسان نصیرالاسلامی

تاریخ و امضاء

نام و نام خانوادگی استاد مشاور:

تاریخ و امضاء

در تاریخ فرم مزبور که به امضاء اساتید محترم راهنما و مشاور رسیده است، دریافت گردید.

امضاء مدیر تحقیقات و فناوری دانشگاه

فرم تعهد دانشجویان در قبال نتایج حاصل از پایان نامه کارشناسی ارشد یا رساله دکتری

اینجانب محمد نظری منتظر دانشجو مقطع دکتری حرفه ای رشته داروسازی گرایش - که موضوع پایان نامه/رساله ام تحت عنوان: « سنتز و مطالعات داکینگ مشتقات جدید (E)-N'-آریلیدین-۱-و ۳-دی متیل-۲ و ۴-دی اکسو-۷-فنیل-۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو پیریدو [d-۳،۲] پیریمیدین-۵-کربوهیدرازید بعنوان ترکیبات جدید ضد انعقاد بمنظور کاهش خطرات ایجاد ترومبوز ورید عمقی ناشی از تروما » در شورای گروه تخصصی به تصویب رسیده، متعهد می گردم

الف) کلیه مطالب و مندرجات پایان نامه/رساله ام بر اساس اصول علمی و حاصل از تحقیقات خودم تهیه شود و در صورت استفاده از مطالب، نتایج تحقیقات، نقل قول ها، جداول و نمودارهای دیگران در پایان نامه/رساله، منابع و مآخذ آن به نحوی که قابل تشخیص و تفکیک از متن اصلی باشد قید گردد.

ب) در صورتیکه از نتایج تحقیقاتم علاوه بر پایان نامه / رساله، کتاب، مقاله، اختراع، اکتشاف و هر گونه تولیدات علمی حاصل شود، صرفاً بنام دانشگاه علوم پزشکی آجا بوده و این موضوع صراحتاً در مکاتبات و تولیدات اینجانب درج و بر اساس ضوابط دانشگاه اقدام نمایم.

ج) در صورت استفاده از کمکهای مالی و معنوی سایر دانشگاه ها با معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه هماهنگ نموده و در صورت لزوم تفاهم نامه پیوست گردد.

د) آدرس دقیق دانشگاه و واحد و رعایت ترتیب و توالی آن به عنوان تنها آدرس در تولیدات علمی مستخرج از پایان نامه/رساله باید به صورت زیر آورده شود:

آدرس دانشگاه و واحد به فارسی: دانشگاه علوم پزشکی آجا، مرکز تحقیقات و / یا گروه، تهران، ایران.

آدرس دانشگاه و واحد به انگلیسی:

Department of یا نام گروه تخصصی Science and Research branch, AJA university of medical sciences, Tehran, Iran.

نام و نام خانوادگی دانشجو

محمد نظری منتظر

تاریخ و امضاء

در تاریخ فرم مزبور که توسط آقای محمد نظری منتظر به امضاء رسیده است، دریافت گردید.

امضاء مدیر تحقیقات و فناوری دانشگاه

