

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده داروسازی اردبیل

پایان نامه برای دریافت درجه دکتری داروسازی

طراحی، سنتز و بررسی اثر ضد لیشمانیایی ترکیبات جدید هتروسیکلی

نیتروژن دار شش عضوی

اساتید راهنما

دکتر ساقی سپهری

دکتر صدیقه صابری

استاد مشاور

دکتر نیما رزاقی اصل

نگارش

بهناز جدی چروده

بهمن ۹۸

شماره پایان نامه: د - ۲۸ - ۹۸/۱۱

تقدیم به:

تقدیم به اساتید گرامی ام

که آموختند مرا تا بیاموزم

تقدیم به آنان که وجودم جز هدیه وجودشان نیست

پدر و مادر عزیزم

تقدیم به همسر مهربانم

که با عشق همراهم بود و مهربانانه یاریم کرد

تقدیم به خواهران و برادرانم که همواره مایه دلگرمی ام

بودند

تشکر

تشکر و سپاس بی پایان مخصوص خدایی است که بشر را آفریده و به او قدرت اندیشیدن داده و توانایی های بالقوه را در وجود انسان قرار داده است. پس از ارادت خاضعانه به درگاه پروردگار بی همتا تشکر قلبی و لسانی خود را از استادان عالی قدر **سرکار خانم دکتر سپهری** و **سرکار خانم دکتر صابری** که زحمت راهنمایی این پایان نامه را عهده دار گردیدند و در تمامی مراحل انجام رساله از راهنمایی های مدبرانه شان استفاده نمودم ابراز می دارم و توفیقات روز افزون را توأم با صحت و سعادت برایشان خواستارم.

از **جناب آقای دکتر رزاقی اصل** که در امر مشاوره این رساله مساعدت نمودند و در این امر نهایت مراقبت، توجه و دقت خود را مبذول فرموده اند کمال تشکر را دارم و برای ایشان از خداوند سلامت و سعادت ابدی را خواهانم و از سایر اساتید که افتخار شاگردی ایشان را داشتم نهایت تشکر و قدردانی را دارم و امید است که با خدمت به سرزمین عزیزم پاسخگوی زحماتشان باشم.

برخود فرض مسلم می دانم که خالصانه ترین سپاس خود را نثار پدر و مادر عزیزم سازم که وجود مقدسشان همیشه دوران مایه ی پشتگرمی و آرامش بخش روح و روانم بوده است و لحظه های سرافرازیم همیشه مدیون دست های پر مهر آنان است. از همسر مهربانم که در لحظه های ناامیدی امید بخش دل ناامیدم شد و با محبت بی دریغش خستگی های این راه را به امید و روشنایی تبدیل کرد از صمیم قلب سپاسگزارم.

از برادران و خواهرانم که همراهان همیشگی و پشتوانه های زندگیم بودند بی نهایت سپاسگزارم .

از **آقای فریدن جدی** و همسر عزیزشان **خانم زیبا شافعی** که در شروع و طول این مسیر همواره مشوقم بودند و موجبات آرامش و دلگرمی مرا در این مدت فراهم نمودند کمال تشکر و قدردانی را دارم.

مقدمه

لیشمانیازیس در شمار بیماری مشترک بین انسان و حیوان است. استفاده از داروهایی که در درمان لیشمانیازیس استفاده می شود دارای محدودیت هایی از قبیل طولانی بودن دوره درمان، گران بودن داروها، مقاومت دارویی و داشتن سمیت شدید بر روی قلب، کبد، و کلیه می باشد. بنابراین توسعه دارویی در درمان بیماری امری ضروری است. در این مطالعه در جهت توسعه دارویی درمان لیشمانیازیس، مشتقات جدید تتراهیدروپیریمیدینی و دی هیدروپیریدینی طراحی و به ترتیب از روش بیجینی و هانش سنتز گردیدند و اثر ضد فرم پروماستیگوت و آماستیگوت انگل لیشمانیای ماژور آن ها مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

در این مطالعه بعد از طراحی، مشتقات سنتز و خالص سازی شدند سپس، شناسایی و تأیید ساختاری آن ها با روش های طیف سنجی $^1\text{H-NMR}$ ، FT-IR و MS انجام گردید. اثرات ضد انگلی آن ها بر روی سوش استاندارد (ER/۷۵) (MRHO/IR) لیشمانیا ماژور مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

به طور کلی بیشترین اثر بخشی در بین مشتقات تتراهیدروپیریمیدینی بر فرم آماستیگوت و پروماستیگوت به ترتیب در ترکیب ۸ ($EC_{50}=16/80 \mu\text{g}/\text{Ml}$) و ترکیب ۴ ($EC_{50}=12/90 \mu\text{g}/\text{Ml}$) مشاهده شد. در میان مشتقات دی هیدروپیریدینی ترکیب ۱۱ ($EC_{50}=16/10 \mu\text{g}/\text{Ml}$) و ترکیب ۱۰ ($EC_{50}=10 \mu\text{g}/\text{Ml}$) بیشترین اثر را بر فرم آماستیگوت و پروماستیگوت نشان داد. همچنین نتایج سمیت این ترکیبات بر روی ماکروفاژها مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که بیشتر این ترکیبات اثر سمیت بر روی ماکروفاژ ندارند یا سمیت ناچیز دارند.

بحث و نتیجه گیری

بر اساس نتایج، موقعیت استخلاف کلر حلقه آروماتیک، لیپوفیلیسته بودن ترکیبات، طول زنجیر استری متصل به حلقه و وجود اتم اکسیژن یا گوگرد متصل به حلقه بر اثربخشی ترکیبات موثر می باشد. اثر بخشی همه ترکیبات از داروهای استاندارد کمتر بوده اما نسبت به ترکیب مونسترول اثر بخشی بهتری داشتند. همچنین مشتقات دی هیدروپیریدینی اثرات ضد لیشمانیایی قوی تر با سمیت کمتر در مقایسه با مشتقات تتراهیدروپیریمیدینی نشان دادند.

کلید واژه : واکنش چند جزئی، تتراهیدروپیریمیدین، دی هیدروپیریدین، لیشمانیازیس

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- تعریف ۲
- ۲-۱- ناقلین ۴
- ۳-۱- مخازن ۴
- ۴-۱- روش های انتقال لیشمانیا به میزبان ۵
- ۵-۱- چرخه زندگی ۵
- ۶-۱- لیشمانیازیس جلدی ۶
- ۱-۶-۱- لیشمانیا ماژور ۶
- ۲-۶-۱- لیشمانیا تروپیکا ۶
- ۷-۱- اپیدمیولوژی لیشمانیازیس ۷
- ۱-۷-۱- اپیدمیولوژی در جهان ۷
- ۲-۷-۱- بیماری لیشمانیازیس در ایران ۷
- ۸-۱- کنترل لیشمانیازیس ۸
- ۹-۱- درمان ۸
- ۱-۹-۱- لیشمانیازیس احشایی ۸
- ۲-۹-۱- لیشمانیازیس جلدی ۱۰
- ۳-۹-۱- لیشمانیازیس جلدی - مخاطی ۱۱
- ۱۰-۱- مقاومت دارویی ۱۲
- ۱۱-۱- توسعه دارویی ۱۳
- ۱۲-۱- واکنش های چند جزئی ۱۳

- ۱۴-۱۲-۱- تاریخچه واکنشهای چندجزئی ۱۴
- ۱۵-۱۲-۲- واکنش بیجینلی ۱۵
- ۱۶-۱۲-۳- واکنش هانش ۱۶
- ۱۳-۱- بررسی وجود اثر ضد لیشمانیایی در ترکیبات دارای اسکلت اصلی دی هیدروپیریدین و
تتراهیدروپیریمیدینی ۱۷
- فصل دوم: ۲۳
- مواد، دستگاه ها و روش ها ۲۳
- ۱-۲- مواد و روش ها ۲۴
- ۱-۱-۲- مواد ۲۴
- ۲-۱-۲- دستگاه ها ۲۴
- ۳-۱-۲- مواد لازم برای تست ضد لیشمانیا ۲۵
- ۲-۲- سنتز ترکیبات ۲۶
- ۱-۲-۲- دسته اول، ترکیبات سنتز شده با اسکلت اصلی تتراهیدروپیریمیدین ۲۶
- ۱-۲-۲-۱- روش عمومی سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(آریل)-۶-متیل-۲-اکسو/تیوکسو-۴،۳،۲،۱- ۲۶
- تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات ۲۶
- ۱-۲-۲-۱- سنتز ترکیب متیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۴،۳،۲،۱- ۲۶
- تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (۱) ۲۷
- ۱-۲-۲-۱- سنتز ترکیب متیل ۴-(۳-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۴،۳،۲،۱- ۲۷
- تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (۲) ۲۸
- ۱-۲-۲-۱- سنتز ترکیب متیل ۴-(۳-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-تیواکسو-۴،۳،۲،۱- ۲۸
- تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (۳) ۲۹
- ۱-۲-۲-۱- سنتز ترکیب متیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-تیواکسو-۴،۳،۲،۱- ۲۹
- تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (۴) ۳۰

- ۲-۲-۱-۲-۵- سنتز ترکیب اتیل ۴-(۳-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳-۴
- ۳۱ تتراهیدروپیریمیدین-۵- کربوکسیلات (۵)
- ۲-۲-۱-۲-۶- سنتز ترکیب اتیل ۴-(۳-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-تیواکسو-۱،۲،۳-۴
- ۳۲ تتراهیدروپیریمیدین-۵- کربوکسیلات (۶)
- ۲-۲-۱-۲-۷- سنتز ترکیب اتیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-تیواکسو-۱،۲،۳-۴
- ۳۳ تتراهیدروپیریمیدین-۵- کربوکسیلات (۷)
- ۲-۲-۱-۲-۸- سنتز ترکیب اتیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳-۴
- ۳۴ تتراهیدروپیریمیدین-۵- کربوکسیلات (۸)
- ۲-۲-۱-۲-۹- سنتز ترکیب اتیل ۴-(۳-هیدروکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیواکسو-۱،۲،۳-۴
- ۳۵ تتراهیدروپیریمیدین-۵- کربوکسیلات (۹) (مونسترول)
- ۲-۲-۲-۲-۱-۴-۱- دی هیدروپیریدین ۳۵
- ۲-۲-۲-۲-۱-۱- روش کلی سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(۳-آریل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-کربوکسیلات ۳۵
- ۲-۲-۲-۲-۱-۱- سنتز ترکیب دی متیل ۴-(۳-کلروفنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-کربوکسیلات (۱۰) ۳۶
- ۲-۲-۲-۲-۲-۲-۲- سنتز ترکیب دی اتیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-کربوکسیلات (۱۱) ۳۷
- ۲-۲-۲-۲-۳-۲-۲-۲- سنتز ترکیب دی اتیل ۴-(۳-کلروفنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-کربوکسیلات (۱۲) ۳۸
- ۲-۲-۲-۲-۴-۲-۲-۲- سنتز ترکیب دی متیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-کربوکسیلات (۱۳) ۳۹
- ۲-۳-۲-۳-۲-۱- بررسی اثر ضد لیشمانیای ترکیبات سنتز شده ۳۹
- ۲-۳-۲-۱- کشت اولیه انگل ۴۰
- ۲-۳-۲-۲- بررسی میزان اثربخشی ترکیبات ۴۱
- ۲-۳-۲-۱- اثر دهی ترکیبات بر فرم پروماستیگوت ۴۱

۴۲	۲-۲-۳-۲- بررسی میزان زنده مانی ماکروفازها پس از اثر دهی ترکیبات سنتز شده
۴۳	۲-۲-۳-۳- بررسی میزان اثربخشی دارو بر فرم آماستیگوت انگل
۴۷	فصل سوم:
۴۷	نتایج و بحث
۴۸	۱-۳- سنتز ترکیبات
	۳-۱-۱- سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(آریل)-۶-متیل-۲-اکسو/تیواکسو-۱،۲،۳-تتراهیدروپیریدین-
۴۸	۵-کربوکسیلات
۴۸	۳-۱-۱-۱- نقش کاتالیزور اسیدی
	۳-۱-۲- سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(۳-آریل)-۶،۲-دی متیل-۴-دی هیدروپیریدین-۳،۵-دی
۴۹	کربوکسیلات
۵۰	۳-۲- مکانیسم ترکیبات سنتز شده
	۳-۱-۲- مکانیسم سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(آریل)-۶-متیل-۲-اکسو/تیواکسو-۱،۲،۳-تتراهیدرو
۵۰	پیریمیدین-۵-کربوکسیلات
	۳-۲-۲- مکانیسم سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(۳-آریل)-۶،۲-دی متیل-۴-دی هیدروپیریدین-۳،۵-
۵۲	دی کربوکسیلات
۵۳
۵۴	۳-۳- شناسایی و تایید ساختار ترکیبات سنتز شده
۵۵	۳-۳-۱- طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR)
	۳-۳-۱-۲- طیف سنجی مادون قرمز ترکیبات آلکیل ۴-(۳-آریل)-۶،۲-دی متیل-۴-دی
۵۷	هیدروپیریدین-۳،۵-دی کربوکسیلات
۵۹	۳-۳-۲- طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته (¹ H-NMR)
۶۰	۳-۳-۱- طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته ترکیبات سنتز شده
	۳-۳-۱-۱- طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته ترکیبات آلکیل ۴-(آریل)-۶-متیل-۲-
۶۰	اکسو/تیوکسو-۱،۲،۳-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات

۳-۳-۲-۱-۲- طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته ترکیبات آلکیل ۴- (۳-آریل)-۶،۲-دی	
۶۲.....	متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات
۶۴.....	۳-۳-۳- طیف سنجی جرمی ترکیبات سنتز شده
۶۵.....	۳-۳-۱- طیف سنجی جرمی ترکیبات آلکیل ۴- (آریل)-۶-متیل-۲-اکسو/تیوکسو-۴،۳،۱-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات
۶۷.....	۳-۳-۲- طیف سنجی جرمی ترکیبات آلکیل ۴- (۳-آریل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات
۶۹.....	۳-۴- بررسی بیولوژیک ترکیبات سنتز شده
۶۹.....	۳-۴-۱- بررسی اثرات ضد انگلی ترکیبات سنتز شده
۷۰.....	۳-۴-۱-۱- نتایج آزمایشات ضد انگلی در فاز پروماستیگوت
۷۱.....	۳-۴-۱-۲- نتایج آزمایشات ضد انگلی در فاز آماستیگوت
۷۲.....	۳-۴-۱-۳- نتایج آزمایشات ضد لیشمانیای ماژور ترکیب مونسترول (۹)
۷۲.....	۳-۴-۱-۴- بررسی مقایسه بین نتایج به دست آمده از مطالعه بر پروماستیگوت و آماستیگوت ها
۷۲.....	۳-۴-۱-۵- مقایسه اثر ترکیبات سنتز شده با ترکیب مونسترول
۷۳.....	۳-۴-۱-۵- مقایسه اثر ترکیبات سنتز شده با داروهای استاندارد (آمفوترسین B و گلوکانتیم)
۷۳.....	۳-۴-۱-۶- آنالیز آماری
۷۸.....	۳-۵- بحث و بررسی
۷۸.....	۳-۵-۱- ترکیبات موثر بر پروماستیگوت
۸۰.....	۳-۵-۲- ترکیبات موثر بر آماستیگوت
۸۲.....	فصل چهارم:
۸۲.....	نتیجه گیری و پیشنهاد ها
۸۲.....	۴-۱- نتیجه گیری
۸۳.....	۴-۲- پیشنهاد ها
۸۴.....	منابع و مآخذ
۸۹.....	پیوست ها

فهرست جدول ها

- جدول ۱-۱. گونه های لیشمانیا و بیماری بالینی که ایجاد می کنند ۳
- جدول ۱-۲. مواد استفاده شده برای سنتز ترکیبات ۲۴
- جدول ۲-۲. دستگاه های مورد استفاده ۲۴
- جدول ۲-۳. مواد لازم برای بررسی اثر بیولوژیک ۲۵
- جدول ۱-۳. ساختار شیمیایی و ویژگی ترکیبات تتراهیدروپیریمیدین و دی هیدروپیریدین سنتز شده ۵۰
- جدول ۲-۳. غلظت موثری از ترکیبات سنتز شده که ۵۰٪ پروماستیگوت را از بین می برد ۷۰
- جدول ۳-۳. غلظت موثری از ترکیبات سنتز شده که ۵۰٪ آماستیگوت را از بین می برد ۷۱
- جدول ۳-۴. درصد زنده ماننی ماکروفاژها در برابر ترکیبات سنتز شده ۷۷

فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱. ساختارهای شیمیایی ترکیبات موثر بر درمان لیشمانیازیس احشایی ۱۰
- شکل ۲-۱. ساختارهای شیمیایی ترکیبات موثر بر درمان لیشمانیازیس جلدی ۱۱
- شکل ۳-۱. ساختارهای شیمیایی ترکیبات موثر بر لیشمانیازیس جلدی- مخاطی ۱۲
- شکل ۴-۱. واکنش مانیک سه جزئی ۱۴
- شکل ۵-۱. واکنش پاسرینی ۱۵
- شکل ۶-۱. واکنش یوگی ۱۵
- شکل ۷-۱. سنتز واکنش بیجینلی ۱۶
- شکل ۸-۱. سنتز واکنش هانش ۱۶
- شکل ۹-۱. ساختار کلی ترکیبات دی پتروپیریدو (۲،۳-دی) پیریمیدین ها ۱۷
- شکل ۱۰-۱. ترکیبات دی پتروپیریدو (۲،۳-دی) پیریمیدین. ترکیب شکل (a) بیشترین اثر مهاری بر پروماستیگوت، ترکیب (b) بیشترین اثر مهاری بر آماستیگوت ۱۸
- شکل ۱۱-۱. ساختار ترکیبات ۱- فنیل -۴-گلیکولیزه دی هیدروپیریدین. ترکیب (a) بیشترین اثر مهاری بر پروماستیگوت، ترکیب (b) بیشترین اثر مهاری بر آماستیگوت ۱۸
- شکل ۱۲-۱. ساختار شیمیایی داروی نیمودیپین ۱۹
- شکل ۱۳-۱. ساختار شیمیایی داروی مونسترول ۲۰
- شکل ۱۴-۱. ساختار شیمیایی ترکیبات ۱-فنیل ۴- دی هیدروپیریدین. ترکیب (a) ساختار شیمیایی آمیلودیپین، شکل (b) ساختار شیمیایی لاسیدیپین ۲۱
- شکل ۱۵-۱. ساختار شیمیایی ترکیب با اسکلت اصلی تترا هیدروپیریمیدین و مهارکننده آنزیم پتریدین ردوکتاز ۲۱
- شکل ۲-۲. تصویر شمارش انگل به وسیله لام نثوبار ۴۲
- شکل ۳-۲. تصاویر بررسی سلول ها با میکروسکوپ وارونه ۴۳
- شکل ۴-۲. تصاویر بررسی میزان زنده مانی ماکروفاژها به روش تریپان بلو ۴۳
- شکل ۵-۲. تصویر (a) فلاسک کشت، تصویر (b) ماکروفاژهای کشت داده شده در فلاسک ۴۴
- شکل ۶-۲. تصاویر انتقال ماکروفاژها به پلیت ۴۵
- شکل ۱-۳. واکنش سنتز ترکیبات تتراهیدروپیریمیدین ۴۸
- شکل ۲-۳. واکنش سنتز ترکیبات دی هیدرو پیریدین ۴۹
- شکل ۳-۳. مکانیسم مراحل تشکیل ترکیبات ۱،۲،۳،۴- تتراهیدروپیریمیدینی ۵۲
- شکل ۴-۳. مکانیسم مراحل تشکیل ترکیبات ۱،۴- دی هیدروپیریدینی ۵۴

- شکل ۳-۵. طیف سنجی مادون قرمز ترکیب متیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-تیواکسو-۱،۲،۳،۴-
 تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (۴)..... ۵۷
- شکل ۳-۶. طیف سنجی مادون قرمز ترکیب دی متیل ۴-(۳-کلروفنیل)-۲،۶-دی متیل-۱،۴-دی هیدروپیریدین-۳،۵-
 کربوکسیلات..... ۵۹
- شکل ۳-۷. طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته ترکیب متیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-تیواکسو-۱،۲،۳،۴-
 تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات..... ۶۲
- شکل ۳-۸. طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته دی متیل ۴-(۳-کلروفنیل)-۱،۶-دی متیل-۱،۴-دی
 هیدروپیریدین-۳،۵-دی کربوکسیلات..... ۶۴
- شکل ۳-۹. طیف سنجی جرمی ترکیب متیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-تیواکسو-۱،۲،۳،۴- تتراهیدروپیریمیدین-
 ۵-کربوکسیلات..... ۶۶
- شکل ۳-۱۰. ساختار شکست های احتمالی ترکیب متیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-
 تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات..... ۶۷
- شکل ۳-۱۱. طیف سنجی جرمی ترکیب دی متیل ۴-(۳-کلروفنیل)-۲،۶-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۳،۵-
 کربوکسیلات..... ۶۸
- شکل ۳-۱۲. ساختارهای شکست های احتمالی ترکیب دی متیل ۴-(۳-کلروفنیل)-۲،۶-دی متیل-۱،۴-دی
 هیدروپیریدین-۳،۵-دی کربوکسیلات..... ۶۹
- شکل ۳-۱۳. ساختار شیمیایی ترکیب ۴ (سمت چپ) و ترکیب ۷ (سمت راست)..... ۷۴
- شکل ۳-۱۴. ساختار شیمیایی ترکیب ۱۲ (سمت چپ) و ترکیب ۱۳ (سمت راست)..... ۷۵
- شکل ۳-۱۵. به ترتیب از چپ به راست ساختار شیمیایی ترکیبات ۸، ۱۰ و ۱۱..... ۷۵
- شکل ۳-۱۶. به ترتیب از چپ به راست ساختار شیمیایی ترکیبات ۱، ۲، ۳، ۵ و ۶..... ۷۶
- شکل ۳-۱۷. نمودار درصد زنده مانی ماکروفاژها در برابر ترکیبات سنتز شده..... ۷۸
- شکل ۳-۱۸. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیبات ۱، ۳، ۴ و ۷ به ترتیب از چپ به راست..... ۷۹
- شکل ۳-۱۹. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیبات ۱۰، ۱۱ و ۱۲ به ترتیب از چپ به راست..... ۷۹
- شکل ۳-۲۰. مقایسه ساختار شیمیایی ترکیبات ۵، ۷، ۸ به ترتیب از چپ به راست..... ۸۰

RCL: Rural cutaneous leishmaniasis
ZCL: Zoonotic cutaneous leishmaniasis
UCL: Urban cutaneous leishmaniasis
LAC: Antropontic cutaneous leishmaniasis
DHFR: Dihydrofolate reductase
PTR1: Pteridine reductase 1
DUMP: Deoxyuridine monophosphate
DTMP: Deoxy thymidylate monophosphate
MRC: Multicomponent reactions
NNN: Novy – Mac Neal – Nicolle
PRMI: Roswell Park Memorial Institute
PBS: Phosphate buffer solution
FBS: Fetal bovine serum
FCS: Fetal calf serum
FT-IR: Fourier transform- Infrared spectroscopy
¹H-NMR: ¹H - Nuclear magnetic resonance
GC-MS: Gas chromatography–mass spectrometry
ANOVA: Analysis of variance
IC₅₀: Inhibitory concentration
EC₅₀: Effective concentration
NA: Not applicable