





دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان نامه‌ی رساله‌ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

**سنتز و ارزیابی بیولوژیک مشتقات او ۴-دی هیدروپیریدین ۳و ۵-دی کربوکسیلات به
عنوان عوامل ضد لیشمانیا**

اساتید راهنما

دکتر ساقی سپهری

دکتر صدیقه صابری

نگارش

علیرضا رضائی

شماره پایان نامه

۱۴۰۰/۸ ۹۹-د

آبان ۱۴۰۰

اهداء پایان نامه

خداوند سبحان را سپاسگذارم که به بنده حقیر توفیق انجام و اتمام پژوهش حاضر را عنایت فرمود.

بعد از مدتها، پس از پیمودن راه های فراوان که با حضور شیرین اساتید عزیزم، با راهنمایی ها و دغدغه های فراوانشان و شیطنت های زیبای آن دوران، نگاه های پدر و مادرم با چشم های پر از برق و شوق و زیبایی حضور دوستاندر کنارم که خستگی های این راه را به امید و روشنی راه تبدیل کردند امیدوارم بتوانم در آینده ی نزدیک جوابگوی این همه محبت آنها باشم...

اکنون با احترام فراوان برای این همه تلاش این عزیزان برای موفقیت من ، این پایان نامه را به روح آسمانی پدرم، مادر مهربان و اساتید عزیزم تقدیم میکنم.

امیدوارم قادر به درک زیبایی های وجودشان باشم...

تقدیر و تشکر

در آغاز از اساتید بزرگ و دانشمند سرکار خانم دکتر ساقی سپهری و سرکار خانم دکتر صدیقه صابری که راهنمایی این پایان نامه را به عهده داشته‌اند کمال تشکر را دارم. از درگاه ایزد منان دوام عزت و سلامت، تداوم حضور و تاثیر آن بزرگواران را مسئلت دارم. تشکر و تقدیر برای شماست که همواره لطفتان را به من ارزانی داشتید؛ از زحماتتان بی نهایت تشکر می کنم.

خالصانه از تمامی اساتید و معلمان و مدرسانی که در
مقاطع مختلف تحصیلی به من علم آموخته و مرا از
سرچشمه دانایی سیراب کرده‌اند ، متشکرم.

از تمامی دوستان عزیزم که سختی های این مسیر
دشوار را با شیرینی حضورشان بر من آسان نمودند کمال
تشکر را دارم.

باشد که قدردان زحمات تمامی شما عزیزان باشم.

خلاصه پایان نامه

مقدمه:

لیشمانیازیس یک بیماری مهم در بین انسان و حیوانات می‌باشد. لیشمانیازیس یک بیماری عفونی ناشی از ابتلا به انگلی از جنس لیشمانیا از خانواده *Trypanosomatidae* است. بسیاری از داروهای معمول که امروزه در درمان بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند، سمی بوده و حتی قادر به درمان بیماری نیستند. عدم درمان موفقیت آمیز لیشمانیوز را می‌توان در افزایش مقاومت انگل به داروهای شیمیایی نسبت داد. در این مطالعه برخی مشتقات ۱-۴-دی هیدروپیریدین ۳-۵-دی کربوکسیلات طراحی و با استفاده از روش هانش سنتز گردیدند. سپس فعالیت ضد لیشمانیای مشتقات سنتز شده علیه فرم‌های آماستیگوت و پروماستیگوت انگل لیشمانیای ماژور، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها:

در این مطالعه بعد از طراحی، مشتقات از طریق واکنش هانش سنتز شدند. سپس، شناسایی و تأیید ساختاری آن‌ها با روش‌های طیف‌سنجی $^1\text{H-NMR}$ ، FT-IR و MS انجام گردید. اثرات ضد لیشمانیای ترکیبات سنتز شده علیه فرم‌های آماستیگوت و پروماستیگوت لیشمانیای ماژور مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت میزان زنده مانی ماکروفاژها ارزیابی گردید.

نتایج:

به طور کلی، ترکیب دی‌انیل-۴-(۳-دی‌متوکسی‌فنیل)-۶-۲-دی‌متیل-۱-۴-دی‌هیدروپیریدین-۳-۵-دی‌کربوکسیلات ($\text{IC}_{50}=2380 \text{ nM}$) و ترکیب دی‌متیل-۴-(۳-دی‌متوکسی‌فنیل)-۶-۲-دی‌متیل-۱-۴-دی‌هیدروپیریدین-۳-۵-دی‌کربوکسیلات ($\text{IC}_{50}=1.09 \times 10^4 \text{ nM}$) بیشترین اثر بخشی را از بین مشتقات بررسی شده در این مطالعه به ترتیب علیه فرم آماستیگوت و پروماستیگوت از خود نشان دادند. همچنین نتایج سمیت این ترکیبات بر روی ماکروفاژها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تمامی ترکیبات به‌جز ترکیب ۴، در بازه زمانی ۷۲ ساعت انکوباسیون و مواجهه با ماکروفاژ، میزان سمیت بیشتری را نسبت به ترکیب کنترل مثبت (گلوکانتیم) از خود نشان دادند.

بحث و نتیجه‌گیری:

با مقایسه‌ی مقادیر IC₅₀ ترکیبات سنتز شده با ترکیب مونسترول بر روی فاز آماستیگوت، مشاهده شد که تمام ترکیبات اثر قوی‌تری نسبت به مونسترول داشتند (ترکیب ۵ دارای بهترین اثر و ترکیب ۱ دارای ضعیف‌ترین اثر بود). همچنین براساس مقایسه مقادیر IC₅₀ ترکیبات سنتز شده با داروی استاندارد آمفوترسین B بر روی فرم پروماستیگوت، مشاهده شد که تمام ترکیبات فعالیت بیشتری نسبت به آمفوترسین B داشتند (ترکیب ترکیب دی‌متیل-۴-(۳-۴-دی-متوکسی‌فنیل)-۶-۲-دی‌متیل-۱-۴-دی‌هیدروپیریدین-۳-۵-دی‌کربوکسیلات قوی‌ترین ترکیب بود). همچنین با توجه به مقادیر IC₅₀ ترکیبات سنتز شده و داروی استاندارد گلوکانتیم علیه فرم آماستیگوت، همه ترکیبات فعالیت کمتری نسبت به گلوکانتیم از خود نشان دادند.

به‌طور کلی با توجه به تمامی مقایسه‌های صورت گرفته میان ترکیبات بررسی شده در مطالعه‌ی حاضر و همچنین مطالعات مشابه قبلی، می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً از عواملی که بر اثربخشی ترکیبات تاثیرگذار باشد، وجود همزمان دو استخلاف حجیم در موقعیت‌های متا و پارای حلقه‌ی آروماتیکی می‌باشد. همچنین وجود استخلاف متیل با طول کمتر و ممانعت فضایی کمتر نسبت به سایر گروه‌های عاملی از جمله اتیل در موقعیت‌های ۳ و ۵ متصل به بخش‌های استری حلقه دی‌هیدروپیریدینی نیز احتمالاً از جمله عوامل اثردهی بهتر ترکیبات بر روی فرم آماستیگوت انگل لیشمانیای ماژور می‌باشد. همچنین در بررسی سایر ترکیبات مشخص شد که وجود استخلاف‌هایی با حجم کمتر و لیپوفیلیسیته پایین‌تر در موقعیت‌های متا و پارای حلقه‌ی آروماتیکی، باعث کاهش اثر ترکیبات بر روی فرم آماستیگوت انگل لیشمانیای ماژور می‌شوند. همچنین وجود استخلاف هیدروکسی در موقعیت پارا و استخلاف متوکسی در موقعیت متای حلقه‌ی آروماتیک بصورت همزمان، احتمالاً بدلیل تشکیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی از جمله عوامل تاثیرگذار بر کاهش اثر ترکیبات باشد.

کلمات کلیدی:

لیشمانیازیس، واکنش چند جزئی، دی‌هیدروپیریدین

فصل اول: مقدمه ۱

۱-۱- لیشمانیوز ۲

۱-۱-۱- تاریخچه ۲

۱-۱-۲- سبب شناسی ۳

۱-۱-۳- طبقه بندی مورفولوژی انگل لیشمانیا ۴

۱-۱-۴- چرخه زندگی انگل لیشمانیا ۵

۱-۱-۵- اپیدمیولوژی ۶

۱-۱-۵-۱- توزیع جغرافیایی و شیوع ۶

۱-۱-۵-۲- عوامل مستعدکننده ۶

۱-۱-۶- راه های انتقال انگل لیشمانیا ۷

۱-۱-۷- بیماری زایی ۷

۱-۱-۸- درمان ۱۰

۱-۱-۹- کنترل ۱۲

۱-۱-۹-۱- کنترل ناقلین ۱۳

۱-۱-۹-۲- کنترل مخزن ۱۳

۱-۱-۱۰- مقاومت دارویی ۱۴

۱-۱-۱۱- توسعه دارویی ۱۵

۱-۲- واکنش های چند جزئی ۱۷

۱-۲-۱- تاریخچه واکنش های چند جزئی ۱۷

| | |
|----|---|
| ۲۰ | ۱-۲-۲- انواع واکنش‌های چند جزئی |
| ۲۰ | ۱-۲-۳- دی هیدروپیریدین |
| ۲۳ | ۱-۲-۴- کنفورماسیون‌های مختلف ۱ و ۴-دی هیدروپیریدین‌ها و فعالیت آن‌ها با توجه به کنفورماسیون آن‌ها |
| ۲۴ | ۱-۲-۵- گروه‌های استر و تأثیر کنفورماسیون آن بر روی فعالیت دارویی |
| ۲۵ | ۱-۲-۶- سنتز ۱ و ۴-دی هیدروپیریدین‌ها |
| ۲۶ | ۱-۳- پیشینه پژوهش |
| ۳۱ | ۱-۴- اهداف پژوهش |
| ۳۱ | ۱-۴-۱- هدف کلی |
| ۳۱ | ۱-۴-۲- اهداف اختصاصی |
| ۳۲ | فصل دوم : مواد و روش‌ها |
| ۳۳ | ۲-۱- نوع مطالعه |
| ۳۳ | ۲-۲- مکان انجام مطالعه |
| ۳۳ | ۲-۳- شمایی از انجام سنتز ترکیبات |
| ۳۴ | ۲-۴- مواد شیمیایی و وسایل مورد استفاده |
| ۳۴ | ۲-۴-۱- مواد شیمیایی |
| ۳۵ | ۲-۴-۲- وسایل آزمایشگاهی و دستگاه‌ها |
| ۳۵ | ۲-۴-۳- نرم‌افزارها |
| ۳۶ | ۲-۴-۴- شمایی از دستگاه‌های استفاده شده در مطالعه |
| ۳۷ | ۲-۵- نحوه سنتز ترکیبات |

۱-۵-۲- روش عمومی سنتز ترکیبات ۱ و ۴-دی هیدروپیریدین ۳ و ۵-دی کربوکسیلات (ترکیبات ۱ الی ۶)..... ۳۷

۲-۵-۲- سنتز ترکیب دی متیل ۴- (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی فنیل)-۲ و ۶-دی متیل-۱ و ۴-دی هیدروپیریدین-۳ و ۵-دی-
کربوکسیلات (۱)..... ۳۷

۳-۵-۲- سنتز ترکیب دی اتیل ۴- (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی فنیل) ۲ و ۶-دی متیل-۱ و ۴-دی هیدروپیریدین-۳ و ۵-دی-
کربوکسیلات (۲)..... ۳۷

۴-۵-۲- سنتز ترکیب دی متیل ۲ و ۶-دی متیل-۴- (۴-نیتروفنیل)-۱ و ۴-دی هیدروپیریدین-۳ و ۵-دی کربوکسیلات (۳)..... ۳۸

۵-۵-۲- سنتز ترکیب دی متیل ۴- (۳ و ۴-دی متوکسی فنیل)-۲ و ۶-دی متیل-۱ و ۴-دی هیدروپیریدین-۳ و ۵-دی کربوکسیلات
(۴)..... ۳۸

۶-۵-۲- سنتز ترکیب دی اتیل ۴- (۳ و ۴-دی متوکسی فنیل)-۲ و ۶-دی متیل-۱ و ۴-دی هیدروپیریدین-۳ و ۵-دی کربوکسیلات
(۵)..... ۳۸

۷-۵-۲- سنتز ترکیب دی اتیل ۲ و ۶-دی متیل-۴- (۴-نیتروفنیل)-۱ و ۴-دی هیدروپیریدین-۳ و ۵-دی-
کربوکسیلات (۶)..... ۳۹

۶-۲- شناسایی و تایید ساختار ترکیبات سنتز شده ۳۹

۱-۶-۲- طیف سنجی رزونانس مغناطیس هسته (NMR)..... ۳۹

۲-۶-۲- طیف سنجی جرمی (MS)..... ۴۰

۳-۶-۲- طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR)..... ۴۱

۷-۲- ارزیابی زیستی ۴۴

۱-۷-۲- کشت انگل..... ۴۵

۸-۲- بررسی میزان اثربخشی ترکیبات ۴۶

۱-۸-۲- نحوه بررسی اثردهی ترکیبات سنتز شده بر فرم پروماستیگوت انگل..... ۴۶

۲-۸-۲- بررسی میزان زندهمانی ماکروفازها پس از اثردهی ترکیبات سنتز شده..... ۴۷

| | |
|----|---|
| ۴۸ | ۲-۸-۳- بررسی اثردهی ترکیبات سنتز شده بر فرم آماستیگوت انگل..... |
| ۵۰ | ۲-۹- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی آماری |
| ۵۲ | فصل سوم : نتایج..... |
| ۵۲ | ۳-۱- شناسایی، تایید ساختار و مقادیر ترکیبات سنتز شده |
| ۵۲ | ۳-۱-۱- ترکیب دی‌متیل-۴- (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی‌فنیل)-۲و۶-دی‌متیل-۱و۴-دی‌هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۱)..... |
| ۵۳ | ۳-۱-۲- ترکیب دی‌اتیل-۴- (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی‌فنیل) ۲و۶-دی‌متیل-۱و۴-دی‌هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۲)..... |
| ۵۴ | ۳-۱-۳- ترکیب دی‌متیل-۲و۶-دی‌متیل-۴- (۴-نیتروفنیل)-۱و۴-دی‌هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۳)..... |
| ۵۵ | ۳-۱-۴- ترکیب دی‌متیل-۴- (۳و۴-دی‌متوکسی‌فنیل)-۲و۶-دی‌متیل-۱و۴-دی‌هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۴)..... |
| ۵۶ | ۳-۱-۵- ترکیب دی‌اتیل-۴- (۳و۴-دی‌متوکسی‌فنیل)-۲و۶-دی‌متیل-۱و۴-دی‌هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۵)..... |
| ۵۷ | ۳-۱-۶- ترکیب دی‌اتیل-۲و۶-دی‌متیل-۴- (۴-نیتروفنیل)-۱و۴-دی‌هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۶)..... |
| ۵۸ | ۳-۲- بررسی بیولوژیک ترکیبات سنتز شده |
| ۵۸ | ۳-۲-۱- بررسی اثرات ضد انگلی ترکیبات سنتز شده |
| ۵۹ | ۳-۲-۲- نتایج آزمایشات ضد انگلی در فاز پروماستیگوت..... |
| ۶۰ | ۳-۲-۳- نتایج آزمایشات ضد انگلی در فاز آماستیگوت..... |
| ۶۱ | ۳-۳- بررسی اثرات سمیت ترکیبات (میزان زنده‌مانی ماکروفاژ) در مقایسه با گروه کنترل (گلوکانتیم)..... |
| ۶۲ | ۳-۴- آنالیز آماری |
| ۶۴ | فصل چهارم : بحث و نتیجه‌گیری..... |

۴-۱- بحث و نتیجه‌گیری ۶۴

۴-۱-۱- سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(۴-آریل)-۲و۶-دی‌متیل-۱و۴-دی‌هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۱-۶) ۶۴

۴-۱-۲- مکانیسم سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(۴-آریل)-۲و۶-دی‌متیل-۱و۴-دی‌هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۱-۶) ۶۴

۴-۲- بررسی طیف‌سنجی ترکیبات ۶۷

۴-۲-۱- بررسی طیف‌سنجی مادون قرمز (FT-IR) ترکیبات سنتز شده ۶۷

۴-۲-۲- بررسی طیف رزونانس مغناطیسی هسته‌ای ($^1\text{H-NMR}$) ترکیبات سنتز شده ۶۸

۴-۲-۳- بررسی طیف‌سنجی جرمی (MS) ترکیبات سنتز شده ۷۰

۴-۳- ارزیابی زیستی ۷۲

۴-۳-۱- ارزیابی ترکیبات سنتز شده بر فرم پروماستیگوت انگل لیشمانیای ماژور ۷۲

۴-۳-۲- ارزیابی ترکیبات سنتز شده بر فرم آماستیگوت انگل لیشمانیای ماژور ۷۷

۴-۳-۳- بررسی و مقایسه اثرات سمیت ترکیبات (میزان زنده‌مانی ماکروفاژ) در مقایسه با گروه کنترل (گلوکانتیم) ۸۳

۴-۴-۱- مقایسه بین نتایج به‌دست آمده از مطالعه بر پروماستیگوت و آماستیگوت‌ها ۸۴

۴-۴-۲- مقایسه اثر ترکیبات سنتز شده با ترکیب مونسترول ۸۴

۴-۴-۳- مقایسه اثر ترکیبات سنتز شده با داروهای استاندارد گروه کنترل (آمفوترسین B و گلوکانتیم) ۸۵

۴-۵- نتیجه‌گیری ۸۵

۴-۶- پیشنهادات ۸۸

فهرست منابع و مأخذ ۸۹

پیوست‌ها ۹۶

۱۲۸Thesis Summary

۱۳۱مصوبه کمیته اخلاق

فهرست شکل‌ها، نمودارها و جداول

- شکل ۱-۱. چرخه زندگی انگل لیشمانیا..... ۶
- شکل ۱-۲. تعامل بین پاسخ Th1 و Th2 در بیماری لیشمانیوز احشایی..... ۸
- شکل ۱-۳. ساختار شیمیایی مگلو مین آنتی مونیت..... ۱۰
- شکل ۱-۴. ساختار شیمیایی آلپورینول..... ۱۱
- شکل ۱-۵. ساختار شیمیایی آمفوتریسین بی..... ۱۱
- شکل ۱-۶. ساختار شیمیایی اسپیرامایسین (۱) و کتوکونازول (۲) و مترونیدازول (۳) و میلتفوسین (۴)..... ۱۲
- شکل ۱-۷. آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز..... ۱۴
- شکل ۱-۸. دزاکسی تیمیدین مونوفسفات..... ۱۵
- شکل ۱-۹. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس..... ۱۶
- شکل ۱-۱۰. ساختار شیمیایی پیریمیدین..... ۱۶
- شکل ۱-۱۱. تهیه بازشیف از یک واکنش سه جزئی..... ۱۷
- شکل ۱-۱۲. شمای کلی واکنش هانش..... ۱۸
- شکل ۱-۱۳. واکنش بیجینلی..... ۱۹
- شکل ۱-۱۴. مثالی از واکنش چند جزئی با استفاده از ۷ ماده اولیه..... ۱۹
- شکل ۱-۱۵. ساختار کلی او۴-دی هیدروپیریدین‌ها و برخی از ترکیبات مهم دارویی در دسترس از مشتقات او۴-دی هیدروپیریدین. ایسرادپین، نیفدیپین، نیترن دیپین، فلودیپین، لاسیدیپین، آملودیپین، نیکاردیپین، نیمودیپین..... ۲۲
- شکل ۱-۱۶. آگونیسست و آنتاگونیسست کانال کلسیم..... ۲۳
- شکل ۱-۱۷. رابطه جنبه‌های کنفورماسیون استری با فعالیت دارویی او۴-دی هیدروپیریدین‌ها..... ۲۴
- شکل ۱-۱۸. طرح کلی سنتز او۴-دی هیدروپیریدین‌ها..... ۲۵

- شکل ۱-۱۹. ساختار ترکیب ضدلیشمانیا ماژور و لیشمانیا دونووانی..... ۲۶
- شکل ۱-۲۰. ساختار مونسترول..... ۲۷
- شکل ۱-۲۱. ترکیب (۴-فلورو-فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو ۱ و ۲ و ۳ و ۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلیک اسید اتیل استر..... ۲۷
- شکل ۱-۲۲. ساختار شیمیایی آنالوگ طراحی شده ۱ و ۴-دی هیدروپیریدین..... ۲۸
- شکل ۱-۲۳. ساختار شیمیایی آملودیپین و لاسیدیپین..... ۲۹
- شکل ۱-۲۴. ترکیبات دی هیدروپیریدینی ضد لیشمانیا..... ۳۰
- شکل ۱-۲۵. ترکیبات ضد لیشمانیا موثر بر فرم پروماستیگوت و آماستیگوت..... ۳۰
- شکل ۲-۱ شمای کلی انجام سنتز ترکیبات..... ۳۳
- شکل ۲-۲ تصویر ترازوی دیجیتال، هیتر استیرر ، کابینت UV/VIS..... ۳۶
- شکل ۲-۳ تصویر دسیکاتور، روتاری ، هود ایمنی زیستی کلاس ۲..... ۳۶
- شکل ۲-۴ انواع ارتعاشات مولکولی..... ۴۳
- شکل ۲-۵ اثردهی ترکیبات سنتز شده بر فرم پروماستیگوت انگل لیشمانیای ماژور..... ۴۶
- شکل ۲-۶ شمارش انگل‌ها بوسیله لام نئوبار..... ۴۷
- شکل ۲-۷ بررسی سلول‌ها با میکروسکوپ وارونه..... ۴۸
- شکل ۲-۸ بررسی میزان زنده‌مانی ماکروفاژها به روش تریپان بلو..... ۴۸
- شکل ۲-۹ تصویر ماکروفاژهای کشت‌داده شده در فلاسک..... ۴۹
- شکل ۴-۱ واکنش کلی سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(۴-آریل)-۲ و ۶-دی‌متیل-۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین-۳ و ۵-دی-کربوکسیلات..... ۶۵
- شکل ۴-۲ مکانیسم کلی سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(۴-آریل)-۲ و ۶-دی‌متیل-۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین-۳ و ۵-دی-کربوکسیلات..... ۶۶

- شکل ۴-۳ بررسی طیف‌سنجی مادون قرمز ترکیب دی‌متیل-۴-(۳و۴-دی‌متوکسی‌فنیل)-۲و۶-دی‌متیل-۱و۴-دی-هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۴)..... ۶۸
- شکل ۴-۴ بررسی طیف رزونانس مغناطیسی هسته‌ای کلی ترکیب دی‌متیل-۴-(۳و۴-دی‌متوکسی‌فنیل)-۲و۶-دی-متیل-۱و۴-دی‌هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۴)..... ۷۰
- شکل ۴-۵ بررسی طیف‌سنجی جرمی ترکیب دی‌متیل-۴-(۳و۴-دی‌متوکسی‌فنیل)-۲و۶-دی‌متیل-۱و۴-دی-هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۴)..... ۷۲
- شکل ۴-۶ یون‌های حاصل از شکست‌های احتمالی ترکیب دی‌متیل-۴-(۳و۴-دی‌متوکسی‌فنیل)-۲و۶-دی‌متیل-۱و۴-دی‌هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات (۴) در طیف‌سنجی جرمی..... ۷۲
- شکل ۴-۷ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیبات ۳، ۴ و ۵..... ۷۳
- شکل ۴-۸ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیبات ۳ و ۶..... ۷۴
- شکل ۴-۹ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیبات ۱ و ۲..... ۷۵
- شکل ۴-۱۰ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیبات ۱ و ۴..... ۷۶
- شکل ۴-۱۱ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیب ۴ و ترکیب دی‌اتیل-۴-(۴-فلوروفنیل)-۲و۶-دی‌متیل-۱و۴-دی-هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات..... ۷۷
- شکل ۴-۱۲ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیبات ۲ و ۵..... ۷۸
- شکل ۴-۱۳ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیبات ۴ و ۵..... ۷۹
- شکل ۴-۱۴ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیبات ۱ و ۲..... ۸۰
- شکل ۴-۱۵ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیبات ۱ و ۴..... ۸۱
- شکل ۴-۱۶ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیبات ۳ و ۶..... ۸۲
- شکل ۴-۱۷ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیب ۵ و ترکیب دی‌بنزیل-۴-(۴-متوکسی‌فنیل)-۲و۶-دی‌متیل-۱و۴-دی-هیدروپیریدین-۳و۵-دی‌کربوکسیلات..... ۸۳

شکل ۴-۱۸ ساختار شیمیایی و CC_{50} ترکیبات ۴ و ۵..... ۸۴

شکل ۴-۱۹ ساختار شیمیایی و IC_{50} ترکیبات ۱ و ۵ در مقایسه با ترکیب مونسترول..... ۸۵

فهرست جدول‌ها

- جدول ۱-۲ مواد شیمیایی و ترکیبات استفاده شده در مطالعه..... ۳۴
- جدول ۲-۲ وسایل و دستگاه‌های استفاده شده در مطالعه..... ۳۵
- جدول ۳-۲ لیست نرم‌افزارهای مورد استفاده در مطالعه..... ۳۵
- جدول ۱-۳ غلظت موثری از ترکیبات سنتز شده که ۵۰٪ پروماستیگوت را از بین می‌برد (IC_{50})..... ۵۹
- جدول ۲-۳ غلظت موثری از ترکیبات سنتز شده که ۵۰٪ آماستیگوت را از بین می‌برد (IC_{50})..... ۶۰
- جدول ۳-۳ CC_{50} ترکیبات سنتز شده در مقایسه با گلوکانتیم..... ۶۱
- جدول ۱-۴ ساختار شیمیایی و ویژگی ترکیبات سنتز شده..... ۶۵

Abbreviation

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

DHFR: Dihydrofolate reductase

PTR1: Pteridine reductase 1

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

CC₅₀: Cytotoxic Concentration

NA: Not Applicable