



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان نامه‌ی رساله‌ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

سنتز و بررسی اثر مشتقات جدید ۴-آریل ۱و۲و۳و۴-تتراهیدروپیریمیدین
۵-کربوکسیلات به عنوان ترکیبات ضدلشمانیا

اساتید راهنما:

دکتر ساقی سپهری

دکتر صدیقه صابری

نگارنده:

مصطفی وزیری آتشگاه

بهمن ۱۴۰۰

شماره پایان نامه: د-۱۰۹

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

با احترام تقدیم به

پدر و مادر فداکارم که مشوق من برای رسیدن به این مرحله بودند و با از خودگذشتگی بسیار مرا به این مسیر سوق دادند؛ بسیار از ایشان سپاسگزارم؛ خواهر مهربانم که با صحبت های نافذش در این مسیر ناهموار مرا همراهی کرده و باعث دلگرمی بوده؛

و در پایان همسر عزیزم که در این راه بسیار مرا پشتیبانی کرده و فداکارانه کمک های بی شائبه ای را نصیب اینجانب نمود.

با تقدیر و تشکر شایسته از زحمات اساتید گرانقدرم خانم دکتر سپهری
و دکتر صابری که بدون راهنمایی های ایشان تکمیل این پایان نامه
برایم بسیار دشوار می بود.

چکیده فارسی

مقدمه و هدف

اگرچه لیشمانیازیس عضوی از دسته بیماری های با شیوع کم تر می باشد، سالانه حدود دو میلیون نفر را درگیر می کند، ۷۰ هزار نفر را می کشد و به نظر می رسد در حال حاضر ۱۲ میلیون نفر به این بیماری مبتلا هستند. تمام لیشمانیازیس ها جدای از تظاهرات بالینی گوناگون و اندام های هدف، به علت عفونت ناشی از انگل های تک یاخته ای به نام لیشمانیا به وجود می آیند. میزبانان اصلی بیماری انسان، سگ سانان و جوندگان می باشند. هر دارویی که در درمان لیشمانیازیس استفاده می شود بسته به خصوصیاتش مزایا و معایب خود را دارد ولی در حال حاضر مزایای آن به علت افزایش مقاومت لیشمانیا به درمان با این داروها، محدود شده است. با توجه به ایجاد مقاومت به داروها، استفاده همزمان از دو داروی ضد لیشمانیا با مکانیسم های متفاوت در اکثر موارد می تواند باعث پوشش بیشتر این انگل های مقاوم شود. ایجاد و توسعه واکسن نیز از آن جایی شکل گرفت که افرادی که لیشمانیازیس و یا عفونت بدون علامت داشتند، به عفونت های متعاقب بالینی مقاوم شدند. یکسری خصوصیات نامطلوب داروهای موجود باعث شده رضایت و پاسخ درمانی مناسب از دارودرمانی با این ترکیبات حاصل نشود لذا تلاش برای سنتز دارویی جدید با خاصیت ضد لیشمانیایی خوب، مقرون به صرفه و عوارض جانبی کمتر اهمیت زیادی دارد. در این پروژه تحقیقاتی یکسری از مشتقات تتراهیدروپیریمیدینی طراحی و سنتز شدند. در جهت افزایش بازده و کاهش در هزینه و زمان از روش بیجینیلی در محیط اسیدی برای سنتز ترکیبات استفاده گردید و در نهایت اثر ضد لیشمانیایی ترکیبات تحت آزمایش های *in-vitro* علیه فرم های پروماستیگوت و آماستیگوت انگل لیشمانیا ماژور مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

در این پروژه تعدادی از مشتقات جدید ۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیریمیدین طراحی، از طریق روش بیجینیلی سنتز و خالص سازی شدند؛ سپس شناسایی و تأیید ساختاری آن ها با روش های طیف سنجی FT-IR، ¹H-NMR و Mass انجام گرفت و اثرات آن ها بر روی فرم های پروماستیگوت و آماستیگوت سوش استاندارد (MRHO/IR/75/ER) انگل لیشمانیا ماژور بررسی شد. همچنین به منظور بررسی میزان سمیت این ترکیبات بر ماکروفاژها از سلول های ماکروفاژ موش J774 استفاده گردید.

نتایج

بیشترین اثر بخشی در بین مشتقات سنتز شده بر فرم پروماستیگوت و آماستیگوت به ترتیب در ترکیب اتیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱، ۲، ۳، ۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5) با IC₅₀ برابر با ۳/۱۵ میکرومولار و ترکیب متیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱، ۲، ۳، ۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV6) با IC₅₀ برابر با ۵/۷۴ میکرومولار مشاهده شد و می توان آن ها را به عنوان Lead compound در نظر گرفت. همچنین نتایج سمیت این ترکیبات بر روی ماکروفاژها مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که بیشتر این ترکیبات اثر سمیت نسبتاً بالایی دارند و ترکیب MV5 با CC₅₀ برابر با ۱۲۵۸/۴۱ میکرومولار بیشترین میزان سمیت را دارد.

بحث و نتیجه گیری

بر اساس نتایج به دست آمده، نوع و موقعیت گروه متصل به حلقه فنیل موقعیت ۴ حلقه تتراهیدروپیریمیدین، نوع اتم متصل به موقعیت کربن شماره ۲، طول زنجیره استری متصل به موقعیت ۵ حلقه تتراهیدروپیریمیدین و میزان چربی دوستی ترکیب، در اثربخشی ترکیبات بر فرم های پروماستیگوت و آماستیگوت انگل موثر است. همه ترکیبات سنتز شده نسبت به داروهای استاندارد گلوکانتیم و آفوتریسین B به ترتیب بر آماستیگوت و پروماستیگوت اثر بخشی کمتری دارند و اثر سمیتشان بر ماکروفاژ به جز ترکیب MV5 کمتر از داروی استاندارد گلوکانتیم است. اگر چه اثر بخشی این ترکیبات از داروهای استاندارد ضد لیشمانیازیس کمتر است اما می توانند زمینه را برای ساخت ترکیبات موثرتر ایجاد نمایند.

کلمات کلیدی

لیشمانیازیس، ۴،۳،۲،۱-تتراهیدروپیریمیدین، روش بیجینیلی

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل ۱: مقدمه.....	۱
۱-۱- لیشمانیا.....	۲
۱-۱-۱- اپیدمیولوژی.....	۲
۱-۱-۲- ناقل.....	۳
۱-۱-۳- میزبانان اصلی.....	۳
۱-۱-۴- چرخه زندگی.....	۴
۱-۲- تظاهرات بالینی لیشمانیازیس.....	۵
۱-۲-۱- لیشمانیازیس جلدی.....	۶
۱-۲-۲- لیشمانیازیس مخاطی-جلدی.....	۷
۱-۲-۳- لیشمانیازیس احشایی.....	۸
۱-۲-۴- لیشمانیازیس پوستی بعد از کالا-آزار.....	۹
۱-۵- درمان لیشمانیا.....	۱۰
۱-۵-۱- دارودرمانی لیشمانیازیس.....	۱۰
۱-۵-۱-۱- ترکیبات پنج ظرفیتی آنتیموان.....	۱۱
۱-۵-۱-۲- آمفوتریسین B.....	۱۲
۱-۵-۱-۳- آمبیزوم.....	۱۳
۱-۵-۱-۴- میلتفوسین.....	۱۵
۱-۵-۲- درمان ترکیبی.....	۱۶
۱-۵-۳- واکسن.....	۱۶
۱-۶- نیاز به داروی جدید.....	۱۸
۱-۶-۱- واکنش چند جزئی.....	۱۸
۱-۶-۱-۱- واکنش بیجینلی.....	۱۸
۱-۶-۱-۲- ترکیبات حاوی هتروسیکل های نیتروژن دار.....	۱۹
۱-۶-۱-۳- ترکیبات تتراهیدروپیریمیدین.....	۲۰
۱-۶-۱-۴- مطالعات پیشین روی اثر ضدلیشمانیایی ترکیبات حاوی اسکلت اصلی تتراهیدروپیریمیدین.....	۲۰

۱-۷-سوالات و فرضیات پژوهش ۲۳

۱-۸-اهداف کلی و کاربردی پژوهش ۲۴

فصل دوم: مواد، دستگاه ها و روش ها..... ۲۵

۲-۱-مواد و تجهیزات مصرفی ۲۶

۲-۱-۱-مواد و تجهیزات استفاده شده در بخش سنتز ۲۶

۲-۱-۲-مواد و تجهیزات استفاده شده در بخش ارزیابی های زیستی ۲۷

۲-۱-۳-دستگاه ها ۲۸

۲-۱-۴-نرم افزارها ۲۸

۲-۲-روش عمومی سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(n-آریل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیر

یمیدین-۵-کربوکسیلات (MV1-MV6) ۲۹

۲-۲-۱-سنتز ترکیب متیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV1) ۳۰

۲-۲-۲-سنتز ترکیب متیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV2) ۳۱

۲-۲-۳-سنتز ترکیب اتیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV3) ۳۲

۲-۲-۴-سنتز ترکیب اتیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV4) ۳۳

۲-۲-۵-سنتز ترکیب اتیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5) ۳۴

۲-۲-۶-سنتز ترکیب متیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV6) ۳۵

۲-۳-ارزیابی زیستی ۳۶

۲-۳-۱-کشت انگل ۳۶

۲-۳-۲-اثر دهی ترکیبات سنتز شده بر فرم پروماستیگوت انگل ۳۷

۲-۳-۳-میزان زنده مانده ماکروفازها پس از اثر دهی ترکیبات سنتز شده ۳۸

۲-۳-۴-اثر دهی ترکیبات سنتز شده بر فرم آماستیگوت انگل ۴۰

۴۲ ۵-۳-۲- بررسی های آماری

فصل ۳: نتایج و بحث ۴۳

۴۴ ۱-۳- سنتز ترکیبات

۱-۱-۳- سنتز ترکیبات آلکیل ۴-(n-آریل)-۶-متیل-۲-اکسو-۴،۳،۲-تتراهیدروپیریمیدین-

۴۴ ۵-کربوکسیلات (MV1-MV6)

۲-۳- مکانیسم سنتز ترکیبات ۴-(n-آریل)-۶-متیل-۲-اکسو-۴،۳،۱-تتراهیدروپیریمیدین-۵-

۴۵ ۶-کربوکسیلات (MV1-MV6)

۳-۳- شناسایی و تایید ساختار ترکیبات سنتز شده توسط طیف های اسپکتروسکوپی

۴۶ ۱-۳-۳- طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR)

۴۸ ۲-۳-۳- طیف سنجی رزونانس مغناطیس هسته (¹H-NMR)

۵۱ ۳-۳-۳- طیف سنجی جرمی (Mass)

۵۳ ۴-۳- نتایج تست های زیستی

۵۳ ۱-۴-۳- نتایج اثر دهی ترکیبات سنتز شده بر فرم پروماستیگوت انگل

۵۴ ۲-۴-۳- نتایج اثر دهی ترکیبات سنتز شده بر فرم آماستیگوت انگل

۵۶ ۳-۴-۳- مقایسه اثر ترکیبات سنتز شده با داروهای استاندارد (آمفوتریسین B و گلوکانتیم)...

۵۶ ۴-۴-۳- نتایج سمیت (میزان زنده مانى ماکروفاژها) پس از اثردهی ترکیبات سنتز شده

۵۶ ۵-۴-۳- مقایسه سمیت (میزان زنده مانى ماکروفاژها) ترکیبات سنتز شده با ترکیبات تحقیقات

گذشته

۵۹ ۵-۳- بحث و بررسی

۵۹ ۱-۵-۳- ترکیبات موثر بر فرم پروماستیگوت انگل

۶۱ ۲-۵-۳- مقایسه اثر ترکیبات سنتز شده با ترکیبات تحقیقات گذشته بر فرم پروماستیگوت انگل

۶۲ ۳-۵-۳- ترکیبات موثر بر فرم آماستیگوت انگل

۶۳ ۴-۵-۳- مقایسه اثر ترکیبات سنتز شده با ترکیبات تحقیقات گذشته بر فرم آماستیگوت انگل

۶۳ ۵-۵-۳- آنالیز آماری

فصل ۴: نتیجه گیری و پیشنهادات ۶۵

۶۶ ۱-۴- نتیجه گیری

۴-۲-پیشنهادات ۶۷

منابع و مأخذ ۶۸

پیوست ها ۷۳

پیوست الف: طیف FT-IR ترکیبات سنتز شده ۷۴

پیوست ب: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیبات سنتز شده ۸۰

پیوست ج: طیف Mass ترکیبات سنتز شده ۱۰۲

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱- ارتباط بین تظاهرات بالینی لیشمانیازیس با گونه لیشمانیا.....	۶
جدول ۱-۲- آخرین وضعیت واکسنهای لیشمانیا در سال ۲۰۱۹ از نظر فازهای کلینیکال تریال.....	۱۷
جدول ۲-۱- لیست مواد و تجهیزات مورد استفاده در بخش سنتز.....	۲۶
جدول ۲-۲- لیست مواد و تجهیزات مورد استفاده در بخش ارزیابی زیستی.....	۲۷
جدول ۲-۳- لیست دستگاه های مورد استفاده.....	۲۸
جدول ۲-۴- لیست نرم افزار های مورد استفاده.....	۲۹
جدول ۳-۱- ساختار شیمیایی و ویژگی های ترکیبات تترا هیدروپیریمیدین سنتز شده (MV1- (MV6).....	۴۴
جدول ۳-۲- IC50 ترکیبات سنتز شده (بر حسب μM) بر فرم پروماستیگوت انگل لیشمانیا ماژور..	۵۴
جدول ۳-۳- IC50 ترکیبات سنتز شده (بر حسب μM) بر فرم آماستیگوت های داخل سلولی ماکروفاژهای آلوده.....	۵۶
جدول ۳-۴- CC50 ترکیبات سنتز شده (بر حسب μM) بر ماکروفاژها پس از اثردهی ترکیبات.....	۵۷

فهرست شکل ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- چرخه زندگی لیشمانیا (۵۳).....	۵
شکل ۱-۲- ساختارهای مگلومین آنتیموانات (راست) و استیبوگلوکونات سدیم (چپ).....	۱۱
شکل ۱-۳- ساختار آمفوتریسین بی.....	۱۲
شکل ۱-۴- ساختار شیمیایی میلترفوسین.....	۱۵
شکل ۱-۵- واکنش کلی تهیه ترکیبات تتراهیدروپیریمیدینی با استفاده از روش بیجینلی.....	۱۹
شکل ۱-۶- ساختار شیمیایی ترکیب (۴-فلورو-فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۴-تترا	
هیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلیک اسید اتیل استر.....	۲۱
شکل ۱-۷- ساختار شیمیایی مونسترول.....	۲۱
شکل ۱-۸- ساختار شیمیایی قوی ترین ترکیب.....	۲۲
شکل ۱-۹- ساختار شیمیایی قوی ترین ترکیب.....	۲۲
شکل ۱-۱۰- ساختار شیمیایی ۴-(۳-کلروفنیل)-۶-متیل-ان-فنیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-	
تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسامید.....	۲۳
شکل ۲-۱- اثردهی ترکیبات سنتز شده بر فرم پروماستیگوت انگل لیشمانیای ماژور.....	۳۷
شکل ۲-۲- شمارش انگل ها بوسیله لام نئوبار.....	۳۸
شکل ۲-۳- بررسی سلول ها با میکروسکوپ وارونه.....	۳۹
شکل ۲-۴- بررسی میزان زنده ماننی ماکروفاژها به روش تریپان بلو.....	۳۹
شکل ۲-۵- ماکروفاژهای کشت داده شده در فلاسک.....	۴۰
شکل ۳-۱- روش سنتز ترکیبات تترا هیدروپیریمیدین (MV1-MV6).....	۴۴
شکل ۳-۲- مکانیسم سنتز ترکیبات ۱،۲،۳،۴-تترا هیدروپیریمیدین.....	۴۵
شکل ۳-۳- طیف مادون قرمز (FT-IR) ترکیب اتیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-	
۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5).....	۴۸
شکل ۳-۴- طیف ¹ H NMR ترکیب اتیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-	
تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5).....	۵۰
شکل ۳-۵- طیف سنجی جرمی ترکیب اتیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-	
تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5).....	۵۳

شکل ۶-۳-یون-رادیکال های تشکیل شده در طیف سنجی جرمی ترکیب اتیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5)..... ۵۳

شکل ۷-۳-ساختار شیمیایی ترکیبات MV1 ، MV2 ، MV3 و MV5..... ۵۷

شکل ۸-۳-ساختارهای شیمیایی ترکیبات MV4 و MV5..... ۵۸

شکل ۹-۳-ساختارهای شیمیایی ترکیبات MV3 و MV4..... ۵۸

شکل ۱۰-۳-ساختارهای شیمیایی ترکیبات MV5 و MV6..... ۵۹

شکل ۱۱-۳-ساختار شیمیایی ترکیبات MV1 ، MV2 ، MV3 و MV4..... ۶۰

شکل ۱۲-۳-ساختار شیمیایی ترکیبات MV2 , MV6..... ۶۲

شکل ۱-الف-طیف مادون قرمز ترکیب متیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV1)..... ۷۴

شکل ۲-الف-طیف مادون قرمز ترکیب متیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV2)..... ۷۵

شکل ۳-الف-طیف مادون قرمز ترکیب اتیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV3)..... ۷۶

شکل ۴-الف-طیف مادون قرمز ترکیب اتیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV4)..... ۷۷

شکل ۵-الف-طیف مادون قرمز ترکیب اتیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5)..... ۷۸

شکل ۶-الف-طیف مادون قرمز ترکیب متیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV6)..... ۷۹

شکل ۱-ب-طیف رزونانس مغناطیسی هسته ترکیب متیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV1)..... ۸۰

شکل ۱-۱-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۴/۹-۵/۴ ترکیب متیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV1)..... ۸۱

شکل ۱-۲-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۷/۱-۷/۹ ترکیب متیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV1)..... ۸۲

شکل ۲-ب-طیف رزونانس مغناطیسی هسته ترکیب متیل-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV2)..... ۸۳

شکل ۱-۲-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۴/۸-۵/۶ ترکیب متیل-۴-۳) بروموفنیل)-(۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV2)..... ۸۴

شکل ۲-۲-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۶/۸-۸/۲ ترکیب متیل-۴-۳) بروموفنیل)-(۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV2)..... ۸۵

شکل ۲-۳-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۹/۵-۱۰/۷ ترکیب متیل-۴-۳) بروموفنیل)-(۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV2)..... ۸۶

شکل ۳-ب-طیف رزونانس مغناطیسی هسته ترکیب اتیل-۴-(۳-بروموفنیل)-(۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV3)..... ۸۷

شکل ۳-۱-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۰/۸-۱/۳ ترکیب اتیل-۴-۳) بروموفنیل)-(۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV3)..... ۸۸

شکل ۳-۲-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۳/۹-۵/۲ ترکیب اتیل-۴-۳) بروموفنیل)-(۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV3)..... ۸۹

شکل ۳-۳-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۷/۰-۷/۷ ترکیب اتیل-۴-۳) بروموفنیل)-(۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV3)..... ۹۰

شکل ۴-ب-طیف رزونانس مغناطیسی هسته ترکیب اتیل-۴-(۳-بروموفنیل)-(۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV4)..... ۹۱

شکل ۴-۱-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۰/۶-۱/۶ ترکیب اتیل-۴-۳) بروموفنیل)-(۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV4)..... ۹۲

شکل ۴-۲-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۳/۷-۵/۵ ترکیب اتیل-۴-۳) بروموفنیل)-(۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV4)..... ۹۳

شکل ۴-۳-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۶/۹-۸/۰ ترکیب اتیل-۴-۳) بروموفنیل)-(۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV4)..... ۹۴

شکل ۵-ب-طیف رزونانس مغناطیسی هسته ترکیب اتیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-(۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5)..... ۹۵

شکل ۵-۱-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۰/۴-۱/۸ ترکیب اتیل-۴-۳) متوکسی فنیل)-(۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5)..... ۹۶

شکل ۵-۲-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۳/۹-۴/۱ ترکیب اتیل-۴-۳) متوکسی فنیل)-(۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5)..... ۹۷

شکل ۳-۵-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۵/۰-۷/۵ ترکیب اتیل-۴-۴-
متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5) ۹۸

شکل ۶-ب-طیف رزونانس مغناطیسی هسته ترکیب متیل-۴-۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-
تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV6) ۹۹

شکل ۱-۶-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۴/۷-۵/۵ ترکیب متیل-۴-۴-
متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV6) ۱۰۰

شکل ۲-۶-ب-طیف گسترده رزونانس مغناطیسی هسته ناحیه ppm ۷/۰-۹/۵ ترکیب متیل-۴-۴-
متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV6) ۱۰۱

شکل ۱-ج-طیف جرمی ترکیب متیل-۴-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-
تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV1) ۱۰۲

شکل ۲-ج-طیف جرمی ترکیب متیل-۴-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-
تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV2) ۱۰۳

شکل ۳-ج-طیف جرمی ترکیب اتیل-۴-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-اکسو-۱،۲،۳،۴-
تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV3) ۱۰۴

شکل ۴-ج-طیف جرمی ترکیب اتیل-۴-۴-(۳-بروموفنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-
تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV4) ۱۰۵

شکل ۵-ج-طیف جرمی ترکیب اتیل-۴-۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-
تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV5) ۱۰۶

شکل ۶-ج-طیف جرمی ترکیب متیل-۴-۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲-تیوکسو-۱،۲،۳،۴-
تتراهیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات (MV6) ۱۰۷

فهرست علائم، نشانه ها و اختصارات

THPM: Tetrahydropyrimidin

PBMC: Peripheral Blood Mononuclear cells

NNN: Novy-Mac Neal-Nicolle

RPMI: Roswell Park Memorial Institute

FBS: Fetal Bovine Serum

FCS: Fetal Calf Serum

PBS: Phosphate buffer solution

ANOVA: Analysis of variance

FT-IR: Fourier Transform-Infrared Spectroscopy

$^1\text{H-NMR}$: $^1\text{Hydrogen-Nuclear Magnetic Resonance}$