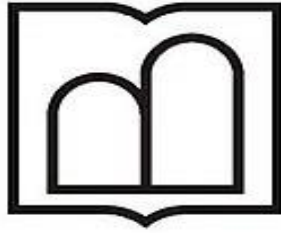


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A decorative floral illustration in the top left corner, featuring a central flower with multiple petals and a stem with several leaves.



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای داروسازی

عنوان

سنتز و آنالیز ترکیبات جدید بر پایه ساختاری آریل / آلکیل - کربونیل N - هترو آریل / آلکیل
تیواوره و اثر آنها بر مهاجرت سلول های AGS

اساتید راهنما

دکتر نیما رزاقی اصل

دکتر محسن سقا

استاد مشاور

دکتر جعفر عباسی شیران

نگارنده

سید کیا افقه مرتضوی

زمستان ۱۴۰۲

حق چاپ، نشر و مالکیت معنوی پایان نامه

۱. هرگونه کپی برداری به صورت کل یا بخشی از پایان نامه تنها با موافقت استاد راهنما مجاز است.
۲. کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل است و بدون اجازه کتبی دانشگاه به شخص ثالث قابل واگذاری نیست.
۳. استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر منبع مجاز نیست.

بسمه تعالی

اظهارنامه دانشجو

اینجانب سید کیا افقه مرتضوی دانشجوی دکترای داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، گواهی می‌نمایم که تحقیقات ارائه شده در این پایان‌نامه توسط اینجانب انجام شده و صحت و اصالت مطالب نگارش شده مورد تأیید بوده و در مورد استفاده از کار دیگر محققان به مرجع مورد استفاده اشاره شده است.

بعلاوه گواهی می‌نمایم که مطالب مندرج در پایان‌نامه تاکنون برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی توسط اینجانب یا فرد دیگری در هیچ جا ارائه نشده است و در تدوین متن پایان‌نامه چارچوب مصوب دانشگاه را به طور کامل رعایت کرده‌ام.

امضای دانشجو:

تاریخ:

تقدیم به:

بهترین‌های زندگی‌ام؛ پدر و مادر مهربانم؛ همان‌هایی که گیسوهای خود را در به‌ثمر رسیدن و قوی‌تر شدن این نهال ضعیف
سپید نمودند؛ و همسر عزیزم که در این مدت پایه‌پای من پیش رفت و مرا به جلو سوق داد.

قدردانی می‌کنم از:

اساتید گرامی دکتر نیما رزاقی اصل و دکتر محسن سقا که چیزهای زیادی از ایشان آموخته و سختی این مسیر را با راهنمایی‌هایشان هموار نمودند؛ از دکتر جعفر عباسی شیران که در سنتز این مواد و دکتر آزاده اقوامی در زمینه کشت و پاساژ سلولی یاری‌ام نمودند سپاسگزارم.

چکیده:

مقدمه و هدف:

سرطان معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها بوده و سالانه جان افراد زیادی را می‌گیرد، مهاجرت سلولی نقش مهمی در گسترش سلول‌های سرطانی و تهاجم بافتی و متاستاز دارد که متاستاز علت اصلی مرگ در بیماران سرطانی است. به همین دلیل ساخت ترکیباتی که بتوانند مهاجرت سلولی را مهار کنند، می‌تواند به کاهش مرگ‌ومیر ناشی از سرطان کمک کند. در این پروژه، تعدادی از مشتقات جدید آریل/آلکیل کربونیل N -هتروآریل/آلکیل تیو اوره واجد استخلاف‌های مختلف بر روی حلقه‌های آروماتیک سنتز گردیده و پس از خالص‌سازی و آنالیز ساختاری به کمک تکنیک‌های مختلف اسپکتروسکوپی، از نظر اثر سمیت سلولی AGS تحت بررسی قرار گرفتند. در مرحله بعد، رفتار مهاجرتی ترکیبات موردنظر بر سلول‌های سرطانی انسان AGS (سلول‌های سرطانی معده) بررسی گردید.

مواد و روش‌ها:

در این پروژه ترکیبات جدید با پایه ساختاری آریل/آلکیل - کربونیل N -هتروآریل/آلکیل تیواوره با استفاده از روش one-pot two-step سنتز گردید و جهت اطمینان از خالص بودن مواد سنتز شده از تست TLC استفاده شد. در صورت ناخالص بودن رسوبات، تبلور مجدد به منظور خالص‌سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفت. در جهت شناسایی و تأیید ساختاری از روش‌های $^{13}\text{C-NMR}$ ، $^1\text{H-NMR}$ ، FT-IR، Mass و اندازه‌گیری نقطه ذوب استفاده گردید. در جهت پی‌بردن به خاصیت سایتوتوکسیک ترکیبات سنتز شده بر روی رده سلولی AGS از سنجش سمیت سلولی به روش MTT استفاده شد. در مرحله بعد با روش Wound-healing خاصیت مهارکنندگی مهاجرت سلولی ترکیبات سنتز شده مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها:

ترکیبات ۳ و ۵ دارای سمیت بالاتری نسبت به سیس پلاتین بودند. جایگزینی یک گروه هالوژن در موقعیت پارا در ترکیب ۳ و به ویژه ترکیب ۴ با یک گروه متوکسی برای ایجاد ترکیب ۵، سمیت سلولی ترکیب ۵ را به طور قابل توجهی بهبود بخشید. همچنین مهم است که توجه داشته باشید که جایگزینی ۴-متوکسی فنیل در ترکیب ۵ توسط یک حلقه سیکلوپروپیل ترکیب ۱۰ را با کاهش بیش از ۸۵٪ سمیت سلولی AGS مواجه نمود. ترکیب ۶ که دارای فوران می‌باشد نسبت به ترکیبات ۷ و ۸ (دارای گروه تیوفن) سمیت کمتری داشت. سمیت ترکیبات ۳-۵ نسبت به دیگر ترکیبات بیشتر بود. سنجش ترمیم زخم در شرایط آزمایشگاهی اثرات بازدارندگی بیشتری را بر مهاجرت سلول‌های AGS در دوزهای IC_{50} ترکیبات ۳-۶ با توجه به سلول‌های تیمار نشده (گروه شاهد) پس از ۲۴ ساعت نشان داد. همچنین نتایج نشان دادند که مهاجرت سلولی در حضور ترکیبات ۱، ۲ و ۹ قابل مهار نمی‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری:

هیچ ارتباط معنی‌داری بین فعالیت‌های سمیت سلولی و چربی‌دوستی ترکیبات ارزیابی شده ایجاد نشد؛ اگرچه به دلیل تنوع ساختاری کم ترکیبات یک رابطه ساختار - فعالیت (SAR) جامع، قابل‌ارائه نمی‌باشد، اما برخی نکات ساختاری مفید ممکن است بر اساس مشتقات مشابه نتیجه شوند. در ترکیب ۴ نسبت به ترکیب ۳ احتمالاً ممانعت فضایی گروه کلر با جایگاه اتصال تارگت باعث کاهش سمیت آن شده است. با توجه به ترکیبات ۳، ۴ و ۵ و مقایسه آنها با دیگر ترکیبات؛ به این موضوع پی برده میشود که حضور جایگزین متوکسی بر موقعیت پارا روی حلقه فنیل قسمت بنزوئیل اثر سمیت سلولی را افزایش داده است. و در نهایت با مقایسه ترکیبات ۶، ۷ و ۸ به این موضوع پی برده می‌شود که وجود گروه N -furan-2-yl در ترکیب ۶

(IC_{50} : 35.198 ± 0.904 میکروگرم بر میلی لیتر) باعث کاهش سمیت در مقایسه با دو ترکیب دیگر: γ (IC_{50} : 20.65 ± 1.882 میکروگرم بر میلی لیتر) و α (IC_{50} : 21.86 ± 0.147 میکروگرم بر میلی لیتر) شده است. در این میان، نکته قابل توجه حساسیت اثر بازدارندگی مهاجرت سلولی به موقعیت استخلاف های حلقه فنیلی بود که می تواند به عنوان یک عامل تعیین کننده مهم ساختاری و قابل ردیابی در طراحی مولکول های مطلوب تر مورد استفاده قرار گیرد. نتایج به دست آمده، نشان داد که ترکیبات ۳-۶ را می توان تحت ارزیابی های بیشتر قرار داد و به عنوان عوامل بالقوه ضد متاستاز در سلول های سرطانی AGS مهاجم توسعه داد.

کلیدواژه ها: سرطان، AGS، متاستاز، مهاجرت سلولی، آریل/آلکیل تیواوره، Wound-healing

فهرست مطالب

فصل ۱: مقدمه

۱-۱-سرطان	۲
۲-۱-تعریف سرطان	۲
۳-۱-چگونگی ایجاد سرطان	۳
۴-۱-ریسک فاکتور ها	۴
۵-۱-درمان سرطان	۴
۱-۵-۱-گزینه های درمانی سرطان	۵
۶-۱-سرطان معده	۶
۱-۶-۱-اپیدمیولوژی سرطان معده	۷
۲-۶-۱-میزان شیوع سرطان معده	۸
۳-۶-۱-علائم و نشانه های سرطان معده	۹
۴-۶-۱-علل سرطان معده	۹
۵-۶-۱-تشخیص سرطان معده	۱۰
۶-۶-۱-انواع سرطان معده	۱۱
۷-۶-۱-مراحل بالینی سرطان معده	۱۱
۸-۶-۱-پاتولوژی سرطان معده	۱۳
۹-۶-۱-پیشگیری از سرطان معده	۱۴
۱۰-۶-۱-درمان سرطان معده	۱۵
۷-۱-متاستاز	۱۷
۱-۷-۱-سرطان متاستاتیک	۱۷
۲-۷-۱-شایع ترین محل های سرطان متاستاتیک	۱۸
۳-۱-۷-مراحل متاستاز	۱۹

- ۱۹ ۱-۳-۷-۱ - تهاجم
- ۲۰ ۲-۳-۷-۱ - ورود به رگ های خونی
- ۲۱ ۱-۲-۳-۷-۱ - انتقال اپیتلیال - مزانشیمی و داخل عروقی
- ۲۱ ۲-۲-۳-۷-۱ - عوامل کمک کننده انتقال
- ۲۲ ۳-۲-۳-۷-۱ - ورود به رگ های خونی فعال و غیر فعال
- ۲۳ ۳-۳-۷-۱ - بقای سلول های توموری در جریان خون
- ۲۳ ۴-۳-۷-۱ - توقف در محل بافت یا اندام ثانویه
- ۲۴ ۵-۳-۷-۱ - خروج از خون به بافت پارانشیمی اندام هدف
- ۲۵ ۶-۳-۷-۲ - تشکیل ریز متاستاز
- ۲۶ ۷-۳-۷-۱ - تشکیل کلونی متاستازی
- ۲۸ ۸-۱ - تیو اوره و مشتقات آن
- ۳۱ ۹-۱ - اهمیت طراحی ترکیبات مهار کننده مهاجرت سلولی
- ۳۳ ۱۰-۱ - فلوجارت تحقیق

فصل ۲: مواد، دستگاه ها و روش ها

- ۳۵ ۱-۲ - مواد و تجهیزات مصرفی
- ۳۵ ۱-۱-۲ - مواد و تجهیزات استفاده شده در بخش سنتز
- ۳۶ ۲-۱-۲ - تجهیزات، حلال ها و مواد شیمیایی استفاده شده در ارزیابی های زیستی
- ۳۷ ۲-۲ - دستگاه ها
- ۳۸ ۳-۲ - نرم افزار ها
- ۳۹ ۴-۲ - سنتز مشتقات جدید بر پایه ساختاری آریل / آلکیل - کربونیل - N - هتروآریل / آلکیل تیو اوره
- ۳۹ ۱-۴-۲ - شمای کلی سنتز ترکیبات
- ۴۰ ۲-۴-۲ - سنتز ۱ - (۴ - کلروبنزیل) - (۳ - (۴ - فلوئوروبنزیل) تیو اوره (ترکیب ۱)
- ۴۱ ۳-۴-۲ - سنتز ۱ - (۴ - متوکسی بنزیل) - (۳ - (۴ - فلوئورو بنزیل) تیو اوره (ترکیب ۲)
- ۴۲ ۴-۴-۲ - سنتز ۱ - (۴ - فلوئورو بنزیل) - (۳ - (۴ - متوکسی بنزیل) تیو اوره (ترکیب ۳)
- ۴۳ ۵-۴-۲ - سنتز ۱ - (۴ - کلرو بنزیل) - (۳ - (۴ - متوکسی بنزیل) تیو اوره (ترکیب ۴)

- ۴۴-۶-۴-۲-۱- (۴- متوکسی بنزیل)-۳- (۴- متوکسی بنزوئیل) تیواوره (ترکیب ۵) ۴۴
- ۴۵-۷-۴-۲-۱- (۳- کلرو بنزوئیل)-۳- (فوران ۲- ایل متیل) تیواوره (ترکیب ۶) ۴۵
- ۴۶-۸-۴-۲-۱- (۳- کلرو بنزوئیل) -۳- (تیوفن ۲- ایل متیل) تیواوره (ترکیب ۷) ۴۶
- ۴۷-۹-۴-۲-۱- (۴- متوکسی بنزوئیل)-۳- (تیوفن ۲- ایل متیل) تیواوره (ترکیب ۸) ۴۷
- ۴۸-۱۰-۴-۲-۱- (۴- فلئورو بنزیل)-۳- (سیکلوپروپان کربونیل) تیواوره (ترکیب ۹) ۴۸
- ۴۹-۱۱-۴-۲-۱- (متوکسی بنزیل)-۳- (سیکلوپروپان کربونیل) تیواوره (ترکیب ۱۰) ۴۹
- ۵۰-۲-۵- ارزیابی های زیستی ۵۰
- ۵۰-۱-۵- روش های استریلیزاسیون ۵۰
- ۵۰-۱-۱-۵- استریلیزاسیون ظروف شیشه ای ۵۰
- ۵۰-۱-۲-۵- استریلیزاسیون وسایل پلاستیکی ۵۰
- ۵۰-۱-۳-۵- استریلیزاسیون آب و محلول ها ۵۰
- ۵۰-۲-۵- محلول های استفاده شده در ارزیابی زیستی ۵۰
- ۵۰-۱-۲-۵- محیط کشت RPMI 1640 ۵۰
- ۵۱-۲-۲-۵-۲- سرم جنین گاوی یا FBS ۵۱
- ۵۲-۳-۲-۵-۲- محیط کشت حاوی سرم ۵۲
- ۵۲-۴-۲-۵-۲- بافر فسفات یا PBS ۵۲
- ۵۲-۵-۲-۵-۲- محلول Trypsin-EDTA (10X) ۵۲
- ۵۳-۶-۲-۵-۲- محلول MTT ۵۳
- ۵۳-۳-۵-۲- کشت سلولی ۵۳
- ۵۳-۱-۳-۵-۲- دفریز (ذوب کردن) سلول های منجمد ۵۳
- ۵۴-۲-۳-۵-۲- تعویض محیط کشت سلولی ۵۴
- ۵۴-۳-۳-۵-۲- پاساژ سلولی ۵۴
- ۵۴-۴-۳-۵-۲- ذخیره کردن سلول ها با منجمد کردن ۵۴
- ۵۵-۵-۳-۵-۲- شمارش سلول ها ۵۵
- ۵۶-۴-۵-۲- بررسی سمیت به روش MTT ۵۶
- ۵۶-۱-۴-۵-۲- کشت سلول های سرطانی درون پلیت ۹۶ خانه ۵۶

- ۵۶ ۲-۵-۴-۲- افزودن ترکیبات سنتزی برای ارزیابی سمیت سلولی
- ۵۷ ۲-۵-۴-۳- افزودن محلول MTT و ارزیابی سمیت سلولی
- ۵۷ ۲-۵-۵-۵- ارزیابی خاصیت مهارکنندگی مهاجرت سلول به روش ترمیم زخم
- ۵۷ ۲-۵-۵-۱- کشت سلول‌های سرطانی درون پلیت ۲۴ خانه
- ۵۷ ۲-۵-۵-۲- ایجاد زخم سلولی
- ۵۷ ۲-۵-۵-۳- افزودن ترکیبات سنتزی برای ارزیابی بهبود زخم
- ۵۸ ۲-۵-۶- بررسی های آماری

فصل ۳ : نتایج

- ۶۰ ۳-۱- سنتز مشتقات جدید بر پایه ساختاری آریل / آلکیل-کربونیل-N-هتروآریل / آلکیل تیو اوره
- ۶۰ ۳-۲- شناسایی و تأیید ساختار ترکیبات سنتز شده توسط طیف های اسپکتروسکوپی
- ۶۰ ۳-۲-۱- طیف سنجی مادون قرمز (IR)
- ۶۲ ۳-۲-۲- طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته ($^1\text{H-NMR}$) و ($^{13}\text{C-NMR}$)
- ۶۲ ۳-۲-۲-۱- مقدمه NMR
- ۶۳ ۳-۲-۲-۲- کاربرد های طیف سنجی NMR
- ۶۳ ۳-۲-۲-۳- روش انجام آزمون NMR
- ۶۵ ۳-۲-۳- طیف سنجی جرمی (MASS)
- ۶۷ ۳-۳- ویژگی های فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیک و داروهمانندی پیش بینی شده برای ترکیبات سنتزی
- ۶۷ ۳-۳-۱- ویژگی های فیزیکوشیمیایی پیش بینی شده برای ترکیبات سنتزی
- ۶۸ ۳-۳-۲- ویژگی های فارماکوکینتیک پیش بینی شده برای ترکیبات سنتزی
- ۶۹ ۳-۴- نتایج ارزیابی های زیستی
- ۶۹ ۳-۴-۱- نتایج ارزیابی سمیت سلولی به روش MTT
- ۷۰ ۳-۴-۲- نتایج اثر مهارکنندگی مهاجرت سلولی به روش ترمیم زخم
- ۷۱ ۳-۴-۳- بررسی اثر حلال (DMSO) بر روی ترمیم زخم

فصل ۴ : بحث و نتیجه گیری و پیشنهادات

- ۷۳ ۴-۱- بحث

۴-۱-۱- مکانیسم سنتز مشتقات جدید بر پایه ساختاری آریل/آلکیل-کربونیل N - هترو آریل/آلکیل تیواوره.....	۷۳
۴-۱-۲- تحلیل طیف های اسپکتروسکوپی ترکیبات سنتزی	۷۴
۴-۱-۲-۱- طیف IR	۷۴
۴-۱-۲-۲- طیف $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$	۷۵
۴-۱-۲-۳- طیف سنجی جرمی (Mass)	۷۸
۴-۱-۳- ویژگی های فیزیکوشیمیایی پیش بینی شده برای ترکیبات سنتزی	۷۹
۴-۱-۴- بررسی اثر سمیت سلولی	۸۰
۴-۱-۴-۱- (ترکیب ۱) (۴-کلروبنزیل)-۳-(۴-فلوئوروبنزوئیل) تیواوره.....	۸۰
۴-۱-۴-۲- (ترکیب ۲) (۴-متوکسی بنزیل)-۳-(۴-فلوئوروبنزوئیل) تیواوره.....	۸۳
۴-۱-۴-۳- (ترکیب ۳) (۴-فلوئوروبنزیل)-۳-(۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره.....	۸۵
۴-۱-۴-۴- (ترکیب ۴) (۴-کلرو بنزیل)-۳-(۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره.....	۸۷
۴-۱-۴-۵- (ترکیب ۵) (۴-متوکسی بنزیل)-۳-(۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره.....	۸۹
۴-۱-۴-۶- (ترکیب ۶) (۳-کلرو بنزوئیل)-۳-(فوران ۲-ایل متیل) تیواوره.....	۹۱
۴-۱-۴-۷- (ترکیب ۷) (۳-کلرو بنزوئیل) -۳-(تیوفن ۲-ایل متیل) تیواوره.....	۹۳
۴-۱-۴-۸- (ترکیب ۸) (۴-متوکسی بنزوئیل)-۳-(تیوفن ۲-ایل متیل) تیواوره.....	۹۵
۴-۱-۴-۹- (ترکیب ۹) (۴-فلوئوروبنزیل)-۳-(سیکلوپروپان کربونیل) تیواوره.....	۹۷
۴-۱-۴-۱۰- (ترکیب ۱۰) (۴-متوکسی بنزیل)-۳-(سیکلوپروپان کربونیل) تیواوره.....	۹۹
۴-۱-۵- بررسی اثر ساختار شیمیایی ترکیبات بر فعالیت بیولوژیک	۱۰۱
۴-۱-۵-۱- مقایسه اثر ساختار شیمیایی ترکیبات بر اثر سمیت سلولی	۱۰۱
۴-۱-۵-۲- مقایسه اثر ساختار شیمیایی ترکیبات بر اثر مهار کنندگی مهاجرت سلولی	۱۰۲
۴-۲- نتیجه گیری	۱۰۲
۴-۳- پیشنهادات	۱۰۳
منابع	۱۰۴

فهرست جداول

- جدول ۱-۲: لیست مواد و تجهیزات مورد استفاده در بخش سنتز ۳۵
- جدول ۲-۲: لیست مواد و تجهیزات مورد استفاده در بخش ارزیابی زیستی ۳۶
- جدول ۳-۲: لیست دستگاه های مورد استفاده ۳۷
- جدول ۴-۲: لیست نرم افزارهای مورد استفاده ۳۸
- جدول ۱-۳: ویژگی های فیزیکی شیمیایی ترکیبات سنتز شده ۶۸
- جدول ۲-۳: برخی ویژگی های فارماکوکینتیک پیش بینی شده ترکیبات سنتزی ۶۸
- جدول ۳-۳: سمیت سلولی (IC_{50}) ترکیبات سنتز شده برحسب میکروگرم بر میلی لیتر در رده سلولی AGS ۶۹
- جدول ۱-۴: ویژگی های فیزیکی شیمیایی ترکیبات سنتز شده ۸۰
- جدول ۲-۴: مقایسه بین گروهی تأثیر غلظت های مختلف ترکیب ۱ بر رده سلولی AGS ۸۱
- جدول ۳-۴: مقایسه بین گروهی تأثیر غلظت های مختلف ترکیب ۲ بر رده سلولی AGS ۸۳
- جدول ۴-۴: مقایسه بین گروهی تأثیر غلظت های مختلف ترکیب ۳ بر رده سلولی AGS ۸۵
- جدول ۵-۴: مقایسه بین گروهی تأثیر غلظت های مختلف ترکیب ۴ بر رده سلولی AGS ۸۷
- جدول ۶-۴: مقایسه بین گروهی تأثیر غلظت های مختلف ترکیب ۵ بر رده سلولی AGS ۸۹
- جدول ۷-۴: مقایسه بین گروهی تأثیر غلظت های مختلف ترکیب ۶ بر رده سلولی AGS ۹۱
- جدول ۸-۴: مقایسه بین گروهی تأثیر غلظت های مختلف ترکیب ۷ بر رده سلولی AGS ۹۳
- جدول ۹-۴: مقایسه بین گروهی تأثیر غلظت های مختلف ترکیب ۸ بر رده سلولی AGS ۹۵
- جدول ۱۰-۴: مقایسه بین گروهی تأثیر غلظت های مختلف ترکیب ۹ بر رده سلولی AGS ۹۷
- جدول ۱۱-۴: مقایسه بین گروهی تأثیر غلظت های مختلف ترکیب ۱۰ بر رده سلولی AGS ۹۹

فهرست نمودارها و عکس‌ها

- شکل ۱-۱: سرطان در اثر تغییرات خاصی در ژن‌ها، واحدهای فیزیکی اساسی وراثت ایجاد می‌شود؛ ژن‌ها در رشته‌های طولی از DNA مستحکم به نام کروموزوم قرار گرفته‌اند..... ۳
- شکل ۲-۱: انواع درمان‌های سرطان ۶
- شکل ۳-۱: ریسک فاکتورهای سرطان معده ۱۰
- شکل ۴-۱: تصویر آندوسکوپی از لینیت پلاستیکا ۱۱
- شکل ۵-۱: مراحل بالینی سرطان معده ۱۳
- شکل ۶-۱: ساختار ۵-فلوئوراسیل ۱۷
- شکل ۷-۱: ساختار لکوورین (فولینیک اسید) ۱۷
- شکل ۸-۱: ساختار کپسیتابین ۱۷
- شکل ۹-۱: تصویر متاستاز هماتوژن ۱۸
- شکل ۱۰-۱: سرطان متاستاتیک از طریق خون یا سیستم لنفاوی پخش می‌شود ۱۸
- شکل ۱۱-۱: نوتروفیل‌ها از رگ‌های خونی به محل آسیب بافتی یا عفونت در طی پاسخ ایمنی ذاتی خارج می‌شوند..... ۲۵
- شکل ۱۲-۱: اشکال توتومری تیواوره ۲۷
- شکل ۱۳-۱: ساختار شیمیایی بعضی از مشتقات اووره ۲۸
- شکل ۱۴-۱: مشتقات تیواوره ای مورد کاربرد در کلینیکال ۳۰
- شکل ۱۵-۱: ساختار شیمیایی تنوین ۱ (Tenovin-1) ۳۰
- شکل ۱۶-۱: سنتز مشتقات تیواوره ای ۳۱
- شکل ۱۷-۱: سنتز ۱ و ۳ دی آریل تیواوره ۳۱
- شکل ۱۸-۱: ساختار شیمیایی ترکیبات (تیو) اووره ای دارای اثرات ضد سرطان ۳۲
- شکل ۱۹-۱: فلوجارت تحقیق ۳۳
- شکل ۱-۲: شمای کلی سنتز ترکیبات ۳۹
- شکل ۲-۲: سلول‌های رده AGS در شرایط آزمایشگاهی ۵۳
- شکل ۳-۲: لام هموسایتومتر یا لام نئوبار ۵۵
- شکل ۱-۳: طیف مادون قرمز ترکیب ۵-۱ (۴-متوکسی بنزیل)-۳-(۴-متوکسی بنزئیل) تیواوره..... ۶۲

- شکل ۳-۲: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب ۵-۱- (۴-متوکسی بنزیل)-۳- (۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره ۶۴
- شکل ۳-۳: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب ۵-۱- (۴-متوکسی بنزیل)-۳- (۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره ۶۵
- شکل ۳-۴: طیف MASS ترکیب ۵-۱- (۴-متوکسی بنزیل)-۳- (۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره ۶۶
- شکل ۳-۵: تأثیر ترکیبات سنتز شده در ترمیم زخم ایجاد شده در سلول‌های رده ی AGS در شرایط آزمایشگاهی ۷۰
- شکل ۴-۱: مکانیسم تشکیل ترکیبات تیواوره ای ۷۳
- شکل ۴-۲: طیف مادون قرمز (ترکیب ۵) ۱- (۴-متوکسی بنزیل)-۳- (۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره ۷۴
- شکل ۴-۳: طیف $^1\text{H-NMR}$ (ترکیب ۵) ۱- (۴-متوکسی بنزیل)-۳- (۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره ۷۵
- شکل ۴-۴: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ (ترکیب ۵) ۱- (۴-متوکسی بنزیل)-۳- (۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره ۷۷
- شکل ۴-۵: طیف MASS (ترکیب ۵) ۱- (۴-متوکسی بنزیل)-۳- (۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره ۷۸
- شکل ۴-۶: یون رادیکال های تشکیل شده در طیف سنجی جرمی ترکیب ۵ ۷۹
- شکل ۴-۷: نمودار زنده مانی / دوز (ترکیب ۱) ۱- (۴-کلروبنزیل)-۳- (۴-فلوئوروبنزوئیل) تیواوره ۸۱
- شکل ۴-۸: نمودار زنده مانی / دوز (ترکیب ۲) ۱- (۴-متوکسی بنزیل)-۳- (۴-فلوئوروبنزوئیل) تیواوره ۸۳
- شکل ۴-۹: نمودار زنده مانی / دوز (ترکیب ۳) ۱- (۴-فلوئوروبنزیل)-۳- (۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره ۸۵
- شکل ۴-۱۰: نمودار زنده مانی / دوز (ترکیب ۴) ۱- (۴-کلرو بنزیل)-۳- (۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره ۸۷
- شکل ۴-۱۱: نمودار زنده مانی / دوز (ترکیب ۵) ۱- (۴-متوکسی بنزیل)-۳- (۴-متوکسی بنزوئیل) تیواوره ۸۹
- شکل ۴-۱۲: نمودار زنده مانی / دوز (ترکیب ۶) ۱- (۳-کلرو بنزوئیل)-۳- (فوران ۲-ایل متیل) تیواوره ۹۱
- شکل ۴-۱۳: نمودار زنده مانی / دوز (ترکیب ۷) ۱- (۳-کلرو بنزوئیل)-۳- (تیوفن ۲-ایل متیل) تیواوره ۹۳
- شکل ۴-۱۴: نمودار زنده مانی / دوز (ترکیب ۸) ۱- (۴-متوکسی بنزوئیل)-۳- (تیوفن ۲-ایل متیل) تیواوره ۹۵
- شکل ۴-۱۵: نمودار زنده مانی / دوز (ترکیب ۹) ۱- (۴-فلوئوروبنزیل)-۳- (سیکلوپروپان کربونیل) تیواوره ۹۷
- شکل ۴-۱۶: نمودار زنده مانی / دوز (ترکیب ۱۰) ۱- (متوکسی بنزیل)-۳- (سیکلوپروپان کربونیل) تیواوره ۹۹
- شکل ۴-۱۷: شکل گرفته شده از مقاله نوشته شده از پایان نامه؛ درصد زنده مانی سلول‌های AGS در دوزهای مختلف در دو ترکیب ۳ و ۵ از مشتقات کربونیل تیواوره ۱۰۱

فهرست علائم، نشانه‌ها و اختصارات

TLC: Thin layer chromatography

NMR: Nuclear magnetic resonance

IR spectroscopy: Infrared spectroscopy or vibrational spectroscopy

AGS: Human gastric cancer cell line

FBS: Fetal bovine serum

RPMI: Roswell park memorial institute

PBS: Phosphate buffered Saline

DMSO: Dimethyl sulfoxide

EDTA: Ethylene diamine tetra acetic acid

MTT: 3- (4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide

IC₅₀: Inhibitory Concentration 50%