

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KONDANSE 1,4-DİHİDROPİRİDİN TÜREVLERİ VE KALSİYUM  
KANALLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Ecz. Bahadır BÜLBÜL

Farmasötik Kimya Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA  
2008

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KONDANSE 1,4-DİHİDROPİRİDİN TÜREVLERİ VE KALSİYUM  
KANALLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Ecz. Bahadır BÜLBÜL

Farmasötik Kimya Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Rahime ŞİMŞEK

ANKARA

2008

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü' ne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Kimya Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Erhan PALASKA

Hacettepe Üniversitesi

Danışman: Doç. Dr. Rahime ŞİMŞEK

Hacettepe Üniversitesi

Uye: Prof. Dr. Cihat ŞAFAK

Hacettepe Üniversitesi

Uye: Prof. Dr. Hakan GÖKER

Ankara Üniversitesi

Uye: Prof. Dr. Fiigen ÖZKANLI

Hacettepe Üniversitesi

ONAY:

Bu tez; Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararı ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Hakan S. ORER

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarında ve her türlü konuda bana hep destek olan, yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Rahime ŞİMŞEK'e,

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Meslek Bilimleri Bölüm Başkanı manevi danışman hocam Prof. Dr. Cihat ŞAFAK'a,

Mass spektrumlarının alınmasında ve çalışmalarına katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erhan PALASKA'ya,

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı geçmiş dönem Başkanı Prof. Dr. Hakkı ERDOĞAN'a,

IR, eleman ve NMR analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

Farmakolojik çalışmalardaki katkılarından dolayı Gazi Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf SARIOĞLU, Dr. Gökçe ÖZTÜRK ve Dr. Mert VURAL'a

Biyotransformasyon çalışmalarındaki katkılarından dolayı, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mert ÜLGEN'e

UV analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Uzm. Ecz. Ebubekir SEPTİOĞLU'na,

Laboratuvar çalışmalarında ve her zaman bana destek olan arkadaşlarım Ecz. Sevim Peri AYTAÇ, Ecz. Ömer Özgün ŞİMŞEK ve Uzm. Ecz. Miyase Gözde GÜNDÜZ'e

Her türlü özverileri ile her zaman ve her yerde yanımda olan aileme,

Sonsuz teşekkürler...

## ÖZET

**Bülbül, B. Kondanse 1,4-dihidropiridin türevleri ve kalsiyum kanalları üzerine etkileri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2008.** Bu çalışmada, alkil 2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik **I-VII**) ve alkil 2,7,7-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik **VIII-XIV**) ile 9-(3-kloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-6,6(7,7)-dimetil-6,7-dihidrofuro[3,4-*b*]kinolin-1,8-dion (Bileşik **XV-XVI**) yapısına sahip, onaltı bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerden hekzahidrokinolin türevleri (Bileşik **I-XIV**), *Hantzsch* sentezine göre 4,4 (5,5)-dimetil-1,3-sikloheksandion, alkil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın, metanol içinde reaksiyonu, oktahidrofurokinolin türevleri (Bileşik **XV-XVI**) ise uygun hekzahidrokinolin türevlerinin piridinyum bromür perbromür ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Bileşiklerin fiziksel özellikleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış, bileşiklerin yapıları; IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, COSY, DEPT, kütle spektroskopisi ve eleman analizleriyle kanıtlanmıştır. Bileşiklerden birinin (Bileşik **VI**) yapısı, X-ışınları analizi ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin kalsiyum kanal antagonist etkileri, izole tavşan sigmoid kolonunda yapılan testlerle saptanmıştır. Biyolojik aktivite tayin çalışmalarında, nifedipin standart olarak kullanılmıştır. İzole tavşan sigmoid kolonunda yapılan çalışmalarda, aktivite sırası **nifedipin > XI ≥ IV ≥ VIII > II=IX ≥ I** şeklinde bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar, bileşiklerin pD<sub>2</sub> değerleri açısından irdelendiğinde ise aktivite sırasının **nifedipin > XI > II > I > IV > VIII > IX** olduğu görülmüştür. Aktivite sonuçları ester grupları açısından incelendiğinde, 2-metoksietil esterlerinin seri içinde en aktif türevler olması dikkat çekicidir. Furokinolin türevlerinin aktivitelerinin, turedikleri esterlere oranla aktif olmadıkları bulunmuştur. Farmakolojik sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bileşik **I**'in *in vitro* biyotransformasyon sonucu, Bileşik **XV**'e dönüştüğü HPLC ile kanıtlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hekzahidrokinolin, oktahidrofurokinolin, kalsiyum kanal antagonist aktivite, sentez, spektrum, biyotransformasyon.

## ABSTRACT

**Bülbül, B. Condensed 1,4-dihydropyridine derivatives and their effects on calcium channels. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Master Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2008.** In this study, sixteen compounds having, alkyl 2,6,6-trimethyl-4-(2-fluoro-3-chloro-5-trifluoromethyl phenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (Compound **I-VII**), alkyl 2,7,7-trimethyl-4-(2-fluoro-3-chloro-5-trifluoromethylphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (Compound **VIII-XIV**) and 9-(3-chloro-2-fluoro-5-(trifluoromethylphenyl)-6,6(7,7)-dimethyl-6,7-dihydrofuro[3,4-*b*]quinoline -1,8-dione (Compound **XV-XVI**) structure have been synthesized. The synthesis of the Compounds **I-XIV** were realised by the reaction of 4,4 (or 5,5)-dimethyl-1,3-cyclohexanedione, alkyl acetoacetate, 2-fluoro-3-chloro-5-trifluoromethylbenzal-dehyde and ammonium acetate in methanol according to *Hantzsch* synthesis. Octahydrofuroquinoline derivatives (Compound **XV-XVI**) were obtained by the reaction of appropriate hexahydroquinoline derivatives and pyridinium bromide perbromide. The physical properties and UV absorption characteristics of the compounds were determined. The structure of the compounds have been elucidated by IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, COSY, DEPT, mass spectroscopy and elemental analysis. The structure of Compound **VI** was also proven by X-ray analysis. Calcium antagonistic activities of the compounds were determined by the tests performed on isolated rabbit sigmoid colon. In biological activity tests nifedipine was used as the standart. In the studies on isolated rabbit sigmoid colon, the activity order has been found as **nifedipine > XI ≥ IV ≥ VIII > II=IX ≥ I**. When the obtained results were analysed in respect to pD<sub>2</sub> values of the compounds, the activity order is **nifedipine > XI > II > I > IV > VIII > IX**. When the activity results are investigated in respect to ester groups, it is interesting that the 2-methoxyethyl esters are the most active derivatives in this series. It has been found that the furoquinoline derivatives are less active than hexahydroquinoline derivatives. The pharmacological results have been found statistically significant. It has been proven that Compound **I** converted to Compound **XV** in the result of *in vitro* biotransformation by HPLC.

**Key Words:** Hexahydroquinoline, octahydrofuroquinoline, calcium channel antagonistic activity, synthesis, spectra, biotransformation.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Piridin	7
2.1.1. Dihidropiridinler	8
2.2. Kinolinler	13
2.2.1. Sentez Yöntemleri	13
2.2.2. Kimyasal Özellikleri	14
2.3. 1,4,5,6,7,8-Hekzahidrokinolin	16
2.3.1. Sentez Yöntemleri	16
2.3.2. Spektral Özellikleri	25
2.3.3. Farmakolojik Özellikler	33
2.3.4. Yapı-Aktivite İlişkileri	52
2.3.5. Biyotransformasyon	71
3. GEREÇ ve YÖNTEM	75
3.1. Kimyasal Çalışmalar	75
3.1.1. Sentez Yöntemleri	75
3.1.2. Analitik Yöntemler	76
3.1.2.1. Erime Derecesi Tayinleri	76
3.1.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	76
3.1.2.3. Spektral Yöntemler	77
3.2. Farmakolojik Çalışmalar	79
3.3. Biyotransformasyon Çalışmaları	80

4. BULGULAR	82
4.1. Kimyasal Çalışmalar	82
4.2. X-Işınları Analizi	98
4.3. Farmakolojik Çalışmalar	99
4.4. Biyotransformasyon Çalışmaları	100
5. TARTIŞMA	101
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	113
KAYNAKLAR	114
ÖZGEÇMİŞ	133



**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b><math>\beta</math>-CD:</b>	$\beta$ -Siklodekstrin
<b>cGMP:</b>	Siklik guanozin-5'-monofosfat
<b>COSY:</b>	2D $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ Homonükleer korrelasyonlu spektrum
<b>DEPT:</b>	Distortionless enhancement polarisation transfer
<b>DHP:</b>	Dihidropiridin
<b>DMSO:</b>	Dimetilsülfoksit
<b>EI:</b>	Elektron iyonizasyon
<b>HSAB:</b>	Hard soft asit baz prensibi
<b>HPLC:</b>	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
<b>IR:</b>	İnfrared
<b>KHS:</b>	Krebs'-Henseleit çözeltisi
<b>NADH:</b>	Nikotinamid adenin dinükleotit
<b>NMR:</b>	Nükleer manyetik rezonans
<b>NO:</b>	Nitrik oksit
<b>PAF:</b>	Platelet aktive edici faktör
<b>UV:</b>	Ultraviyole
<b>T. Cruzi:</b>	Tripanozoma cruzi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No
5.1. Bileşik XIII'ün metanol içinde alınan UV spektrumu	104
5.2. Bileşik VI'nın potasyum bromürde alınan IR spektrumu	104
5.3. Bileşik XIII'ün CDCl <sub>3</sub> içinde alınan <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	105
5.4. Bileşik XIII'ün CDCl <sub>3</sub> içinde alınan <sup>13</sup> C-NMR spektrumu	106
5.5. Bileşik XIII'ün CDCl <sub>3</sub> içinde alınan DEPT-135 spektrumu	106
5.6. Bileşik XIII'ün DMSO-d <sub>6</sub> içinde alınan COSY spektrumu	107
5.7. Bileşik V'in EI yöntemi ile alınan kütle spektrumu	109
5.8. Bileşik VI'nın X-ışınları analizi	110
5.9. Bileşik VI'nın X-ışınları analizi ile intermoleküler hidrojen bağ motifi	111

**TABLULAR DİZİNİ**

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa No</b>
<b>1.1.</b>	Sentezi yapılan bileşikler	6
<b>2.1.</b>	Bazı 1,4-dihidropiridin türevi ilaçlar	36
<b>3.1.</b>	Yüksek basınçlı sıvı kromatograf	81
<b>4.1.</b>	Bileşik VI'nın Å cinsinden bağ uzunlukları	98
<b>4.2.</b>	Bileşikler ve nifedipinin izole tavşan sigmoid kolon şeritlerinde maksimum gevşetici cevapları $E_{max}$ ve $pD_2$ değerleri	99

## 1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporuna göre, yılda dünyadaki toplam ölümlerin % 30'u (17.5 milyon) kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle olmaktadır. Bu ölümlerin 7.2 milyonu iskemik kalp hastalıkları, 3.9 milyonu ise hipertansiyon nedeniyledir. 2015 yılına kadar her yıl 20 milyon insanın kalp krizi ve felç başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hayatını kaybedeceği ve bu hastalıkların gelişen ülkelerde de başlıca ölüm nedeni olacağı bildirilmiştir (1).

Kardiyovasküler hastalıklar; hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları (kalp krizi), serebrovasküler hastalıklar (felç), periferik vasküler hastalıklar, kalp yetmezliği, romatik kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları ve kardiyomiopatiyi içermektedir.

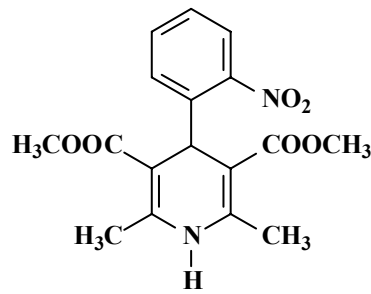
Kardiyovasküler hastalıklarda ölüm ve sakat kalma sayısını arttıran faktörlerin başında kan basıncı gelmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kan basıncının düşürülmesi ile kardiyovasküler hastalıkların oluşma riskinde belirgin bir düşüş olduğunu göstermiştir. Hipertansiyon, gerek orjin gerekse klinik özelliklerinin farklılık göstermesi nedeniyle, tedavisinde değişiklikler gösteren bir tabloyu ifade etmektedir. Bu nedenle tedavisinde de farklı yaklaşımlar ve değişik ilaç rejimleri uygulanmaktadır.

Dihidropiridin (DHP) yapısına sahip kalsiyum kanal antagonistleri yeni başlayan kalp krizinden korunmada yetersiz kalmakta fakat felç vakalarını önemli ölçüde azaltmaktadır. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) raporuna göre, sistolik hipertansiyon hastalarında DHP türevleri, özellikle felç riskinin azaltılması amacıyla ilk ilaç olarak önerilmektedir (2).

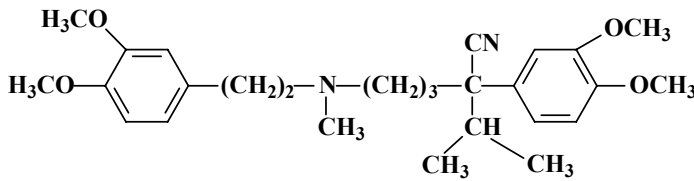
İyon kanalları, hücrelerin fonksiyonu ve bazı özel hücresel cevapların gelişmesi açısından önemli oluşumlardır. Bunlar, hücre membranları boyunca iyonların hareketlerine olanak sağlar. Kimyasal ve fiziksel uyarılar sonucu;  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  gibi iyonlar, kendilerine özgü kanallar aracılığı ile hücre içine ve dışına hareket ederler. İyonların bu hareketi belli fizyolojik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Hipertansiyonun önlenmesinde çeşitli yaklaşımlar olmakla birlikte, kalsiyum ve potasyum kanallarının modüle edilmesi önemli bir tedavi yoludur. Kalsiyum kanal modülasyonu, üzerinde en çok durulan konulardan biri olup, kalsiyum kanallarının çeşitli ilaçlar tarafından bloke edilmesi  $Ca^{2+}$  iyonlarının hücre içine geçişini engelleyerek kalp ve damar düz kasının kasılmasını inhibe eder. Bu nedenle, bu yolla etki gösteren ilaçlar kalsiyum kanal antagonisti (kalsiyum kanal blokörü) olarak anılırlar.

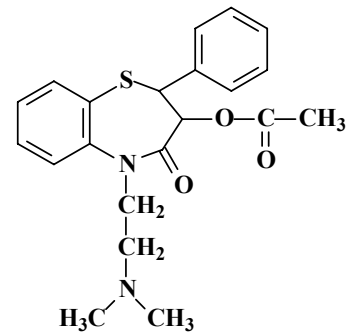
Kalsiyum kanal antagonistleri, temel yapılarına göre üç gruba ayrılırlar: Fenilalkilaminler (verapamil), benzotiyazepinler (diltiazem) ve 1,4-dihidropiridinler (nifedipin) (3). Günümüzde, bu ilaçlar, dihidropiridinler (DHP: nifedipin) ve dihidropiridin yapısı taşımayanlar (non-DHP: verapamil ve diltiazem) olarak da sınıflandırılmaktadır (4).



**Nifedipin**



**Verapamil**

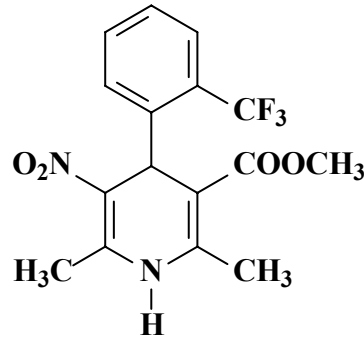


**Diltiazem**

1,4-Dihidropiridin (1,4-DHP) ilk kez 1882'de sentezlenmiş olmasına rağmen bir 1,4-DHP türevidir olan nifedipin, antihipertansif ve antianginal ilaç olarak yaklaşık 100 yıl sonra tedaviye girmiştir (5-7). Nifedipin, kimyasal ve farmakolojik olarak heterojen bileşikler içeren fakat aynı etki mekanizmasına sahip; kardiyak ve

vasküler dokulara, voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aracılığıyla kalsiyum akışını bloke eden, verapamil ve diltiazemi de içeren bir grubun üyesidir (8). Bu grupta nifedipin ve diğer 1,4-DHP'ler kantitatif olarak daha etkilidirler. Verapamil ve diltiazem “selektif olmayan” blokörler, nifedipin ve diğer 1,4-DHP'ler ise “vasküler-selektif” olarak tanımlanabilir. Birçok nifedipin benzeri bileşik, antianginal ve antihipertansif olarak kullanılmaktadır (9, 10).

Nifedipin molekülü üzerinde yapılan modifikasyonlar sonucu aktif bileşiklere ulaşılmıştır. Bu türevler agonist veya antagonist olabilir. Örneğin nifedipine benzer yapısal özellikler taşıyan Bay K 8644 kalsiyum kanal aktivatörüdür.

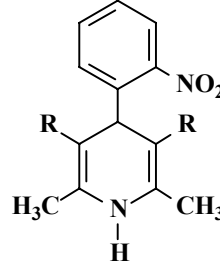


**Bay K 8644**

Kalsiyum kanalları birçok hücrede bulunur ve elektriksel uyarılabilirlik, uyarı-kasılma ve uyarı-sekresyon etkileşimi ve diğer hücrel faaliyetler için önemlidir. Kalsiyum kanal blokörleri, hipertansiyon, angina ve aritmiler gibi hastalıkların tedavisinde, artan klinik kullanıma sahiptir. 1,4-DHP'ler iyi bilinen ve en önemli kalsiyum kanal modülatörleridir (11, 12).

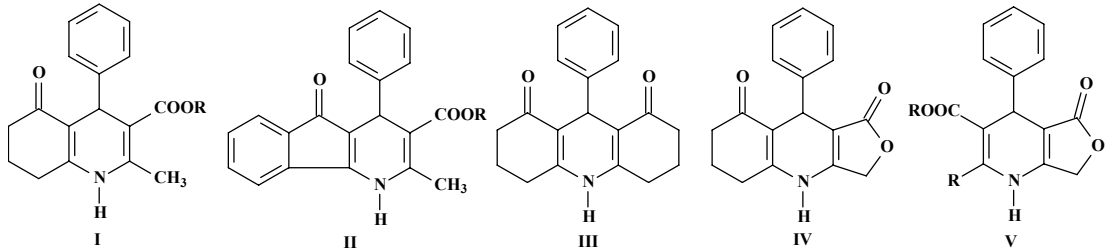
1975 Yılında nifedipinin koroner hastalıkların tedavisi için piyasaya sunulması dikkatleri, 4-aril-1,4-DHP yapısına sahip kalsiyum kanal modülatörleri üzerine çekmiştir. Bugüne kadar DHP halkası üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapılarak, uzun etkili veya daha iyi doku selektivitesine sahip bileşiklere ulaşılmaya çalışılmıştır. Farklı süstitüent veya heteroatomların yapıya sokulması, yapı aktivite ilişkilerinin kurulmasına ve reseptör düzeyinde moleküler etkileşmelerin incelenmesine olanak sağlamıştır (13).

Nifedipin yapısındaki ester gruplarının değişik açıl, siyano, karbamoil, sülfamoil ve nitro gruplarıyla değiştirilmesiyle aktif türevlere erişilmiştir (14-20).

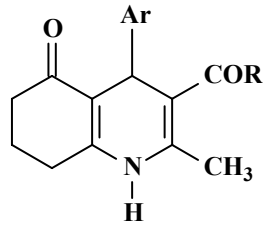


**R: COOR, CN, COR, CONR<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R, NO<sub>2</sub>**

Nifedipin molekülünün üç ve beş numaralı konumlarındaki açıl fonksiyonunun bir veya ikisinin halka içine alınmasıyla hazırlanan; kinolin (I), indenopiridin (II), akridin (III), furokinolin (IV) ve furopiridin (V) yapısına sahip bileşiklerde de benzer etkiler gösterilmiştir. 1,4-DHP yapısının kondanse halka sistemleri içine alınmasıyla da aktif bileşiklere erişilmiştir. Bu yaklaşım, 1,4-DHP yapısının daha sabit bir halka sistemi içine alınması bakımından önem taşımakta ve yapıların reseptörle daha iyi uyum sağlamasında önem kazanmaktadır (21).



Şafak ve diğerleri (22-25), kondanse 1,4-DHP türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda, sentezledikleri heksahidrokinolin türevlerinin antihipertansif etkilerini göstermişlerdir.

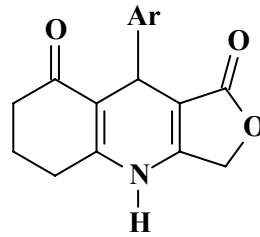


**R: CH<sub>3</sub>, OR, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>**

1,4-DHPLerin kondanse türevi olan hegzahidrokinolinler, kalsiyum antagonist aktiviteye sahip, üzerinde en çok çalışılan türevler olmuşlardır (26, 27).

Literatür çalışmaları, farklı ester grubu içeren benzer türevlerin aktivite gösterdiğini bildirmektedir (28-30).

Araştırmacılar, hegzahidrokinolin türevlerinin *in vitro* biyotransformasyona uğradığını kromatografik olarak kanıtlamış, başlıca metabolitlerini de sentezleyerek bu bileşiklerin de antihipertansif etkilerini göstermişlerdir (10, 31).



Yukarıdaki literatür bilgileri ve yaklaşımlar göz önünde bulundurularak bu çalışmada;

- 1,4-DHP yapısına sahip kalsiyum kanal blokörlerindeki temel gereksinimleri yapısında bulunduran,
- Nifedipin analoglarındaki açıl gruplarından birini hegzahidrokinolin halka sistemi içinde bulunduran,
- Halka sisteminin dört numaralı konumundaki fenil halkası üzerinde üç elektronegatif sübstitüent taşıyan,
- 1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin yapısının üç numaralı konumundaki ester grubuna getirilen çeşitli alkil gruplarının aktiviteye katkısını incelemeyi amaçlayan bileşikler ile,
- Benzer yapıların biyotransformasyonunda önemli bir yolak olan lakton oluşumuna uygun türevlerin sentezlenmesi ve bunların kalsiyum kanalları üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



Temel hedef, daha etkin, daha selektif ve yan etkileri en aza indirilmiş türevlerin kazanılması, elde edilecek sonuçlar ile bu yapılar üzerinde yapı-etki ilişkilerinin geliştirilmesi ve yorumlanması, bu alanda yapılacak yeni çalışmalara da ışık tutulmasıdır.

Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları çeşitli enstrümental analizler yardımı ile aydınlatılmıştır. Sentezi yapılan bileşikler Tablo 1.1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1.1.** Sentezi Yapılan Bileşikler

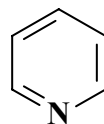
Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub>
I	CH <sub>3</sub>	6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
II	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
IV	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
V	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
VI	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
VII	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
VIII	CH <sub>3</sub>	7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
IX	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
X	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
XI	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
XII	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
XIII	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
XIV	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

<b>XV</b>	-	6,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>XVI</b>	-	7,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

## 2. GENEL BİLGİLER

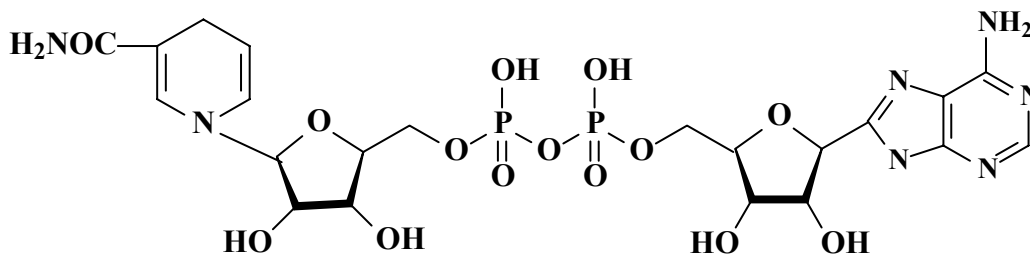
### 2.1. Piridin

Piridin, elektronik bakımdan, benzen molekülüne benzerlik gösteren, altı üyeli heterosiklik bir halkadır. Elektron çifti taşıyan halka içi azot atomu nedeniyle protonlanma, alkilasyon, açilasyon reaksiyonları verebilir ve N-oksit oluşturabilir. Benzen molekülüne benzer şekilde elektrofilik ve nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları verebilir. Kimyasal reaktiflere olan davranışları açısından benzen ve piridin arasında benzerlikler vardır.



**Piridin**

Piridin, nikotinamid adenin dinükleotit (NADH) ve bunun fosfat türevi (NADP) gibi önemli koenzimlerin yanısıra vitamin B<sub>6</sub>, nikotin gibi birçok bileşik ve ilacın yapısına girmektedir.

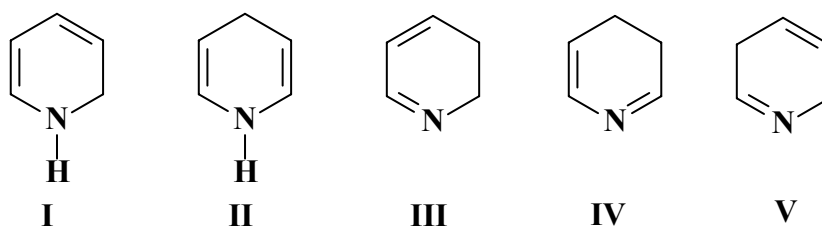


## NADH

Piridin halkasının tamamen redüklenmesi piperidin, kısmen redüklenmesi ise hidropiridinleri verir.

### 2.1.1. Dihidropiridinler

Dihidropiridin, piridin halkasının kısmi redüksiyonuyla oluşan bir halka sistemidir. Piridin halkasına iki hidrojen katımı, çeşitli dihidropiridin türevlerini verir.



Bu izomerlerden 1,2-dihidro (I) ve 1,4-dihidro (II) yapıları en çok bilinen ve kararlı izomerlerdir. Bunun nedeni, elektronlarını kolaylıkla mezomeriye sunmalarındır. Özellikle 1,4-DHP izomerinin kararlılığı, hiperkonjügasyon ve homoaromatisite yoluyla gerçekleşen elektronik etkileşmeye bağlanmaktadır (32).

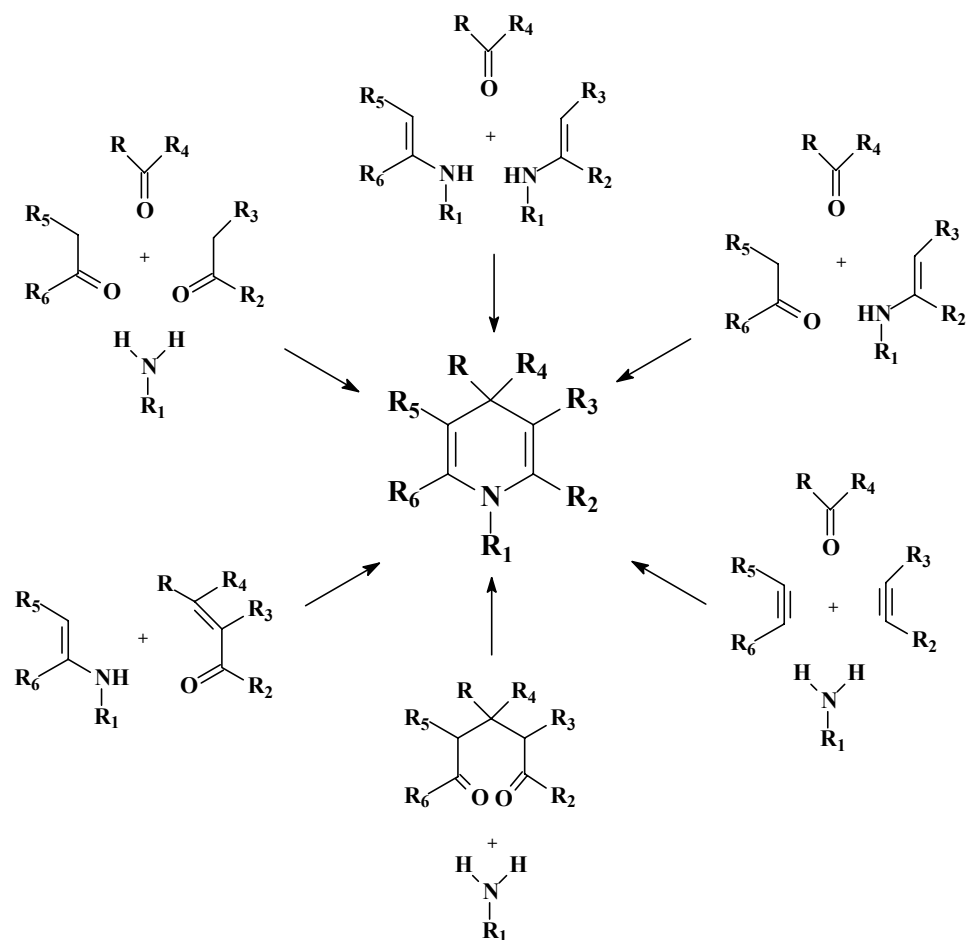
#### Sentez yöntemleri

1,4-DHP'ler, çeşitli yollarla kazanılabilmektedir. Bunlar:

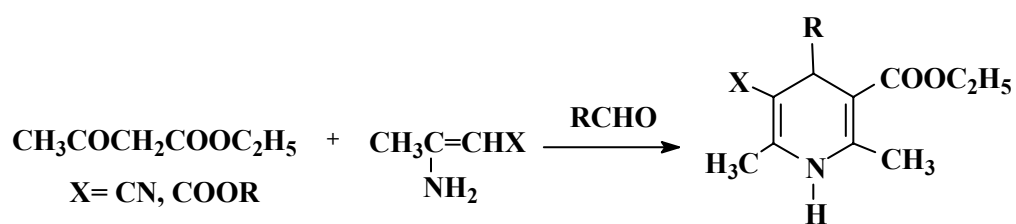
- *Hantzsch* sentezi
- Piridin türevlerinden hareketle yapılan sentezlerdir.

#### *Hantzsch* sentezi

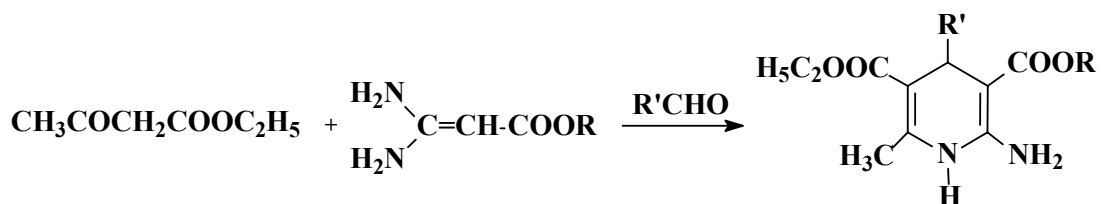
Dihidropiridinlerin elde edilmesinde en çok kullanılan yöntem, iki mol etil asetoasetat, bir mol aldehit ve amonyanın reaksiyonuna dayanan ve 1882'de *Hantzsch* tarafından geliştirilen "*Hantzsch sentezi*" dir (3, 33-37).



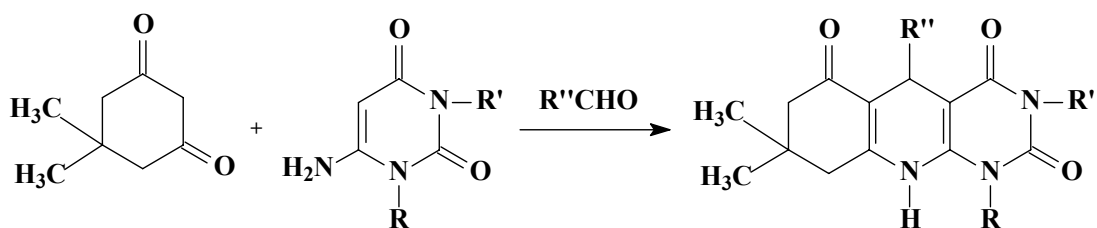
*Hantzsch* reaksiyonunda, aktif metilen bileşiği doğrudan kullanılabilirdi gibi, karbonil bileşiğinin enamin analogu da kullanılmaktadır (34-36).



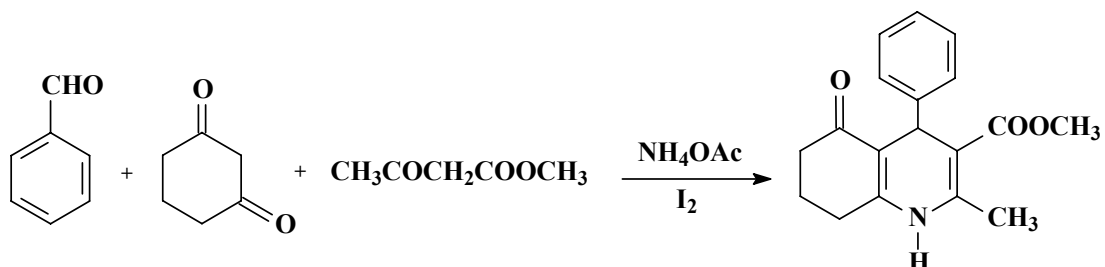
Amidinoasetik asit esterleri, enamin türevi yerine kullanılabilir (38).



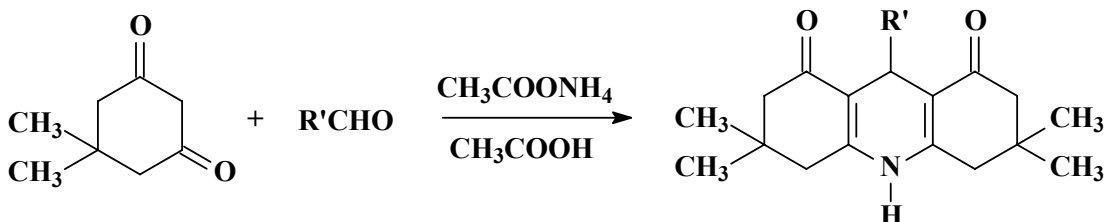
Simetrik olmayan kondanse 1,4-DHP türevleri, dimedon ve urasil türevlerinden hareketle hazırlanabilmektedir (39).



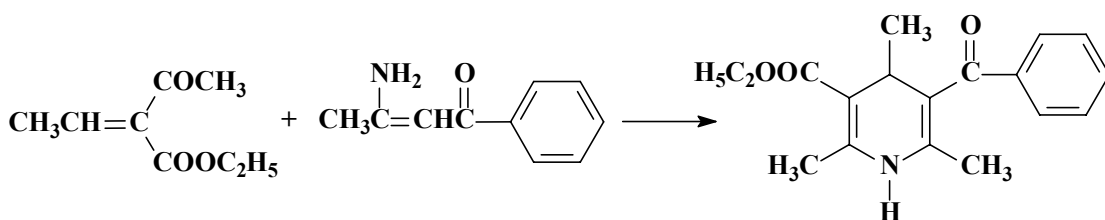
Siklik diketon, aromatik aldehit ve uygun esterin iyot katalizörlüğünde amonyum asetatla reaksiyonu sonucu 1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin türevinin elde edildiği bildirilmiştir (39).



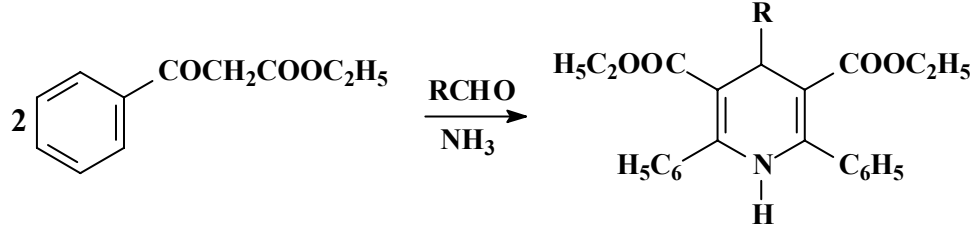
1,4-DHP türevlerinin sentezinde, azot kaynağı olarak amonyağa ek olarak amonyum asetat, formamit ve aldehit-amonyak katım bileşikleri de kullanılabilir (32, 40).



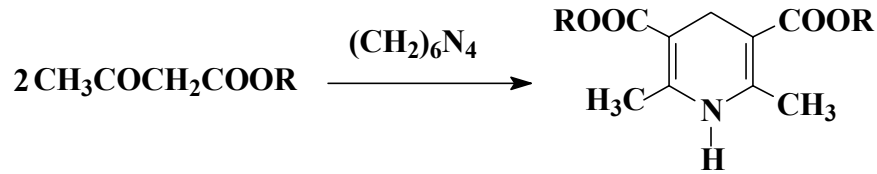
Enaminlerin  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlarla reaksiyonu 1,4-DHP türevlerini vermektedir (41).



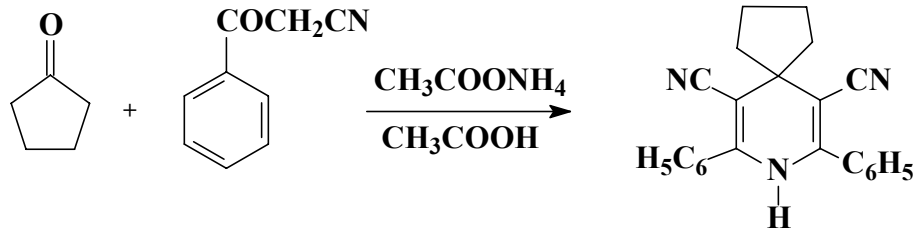
Etil benzoilasetat, amonyak varlığında, aldehitlerle reaksiyona sokulduğunda, 2,6-difenil-1,4-DHP türevleri meydana gelmektedir (38).



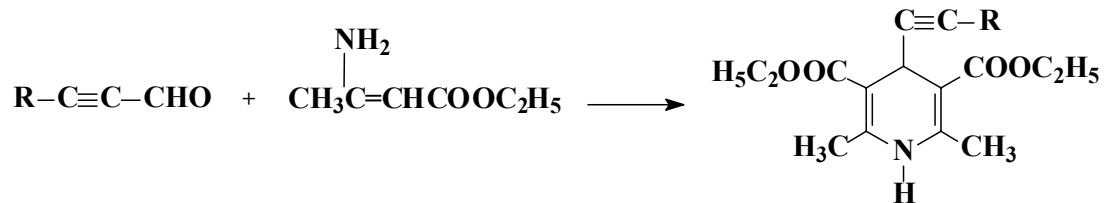
Dördüncü konumda süstitüent taşımayan 1,4-DHP türevlerinin hazırlanması için formaldehit veya heksametilentetramin kullanılır (40).



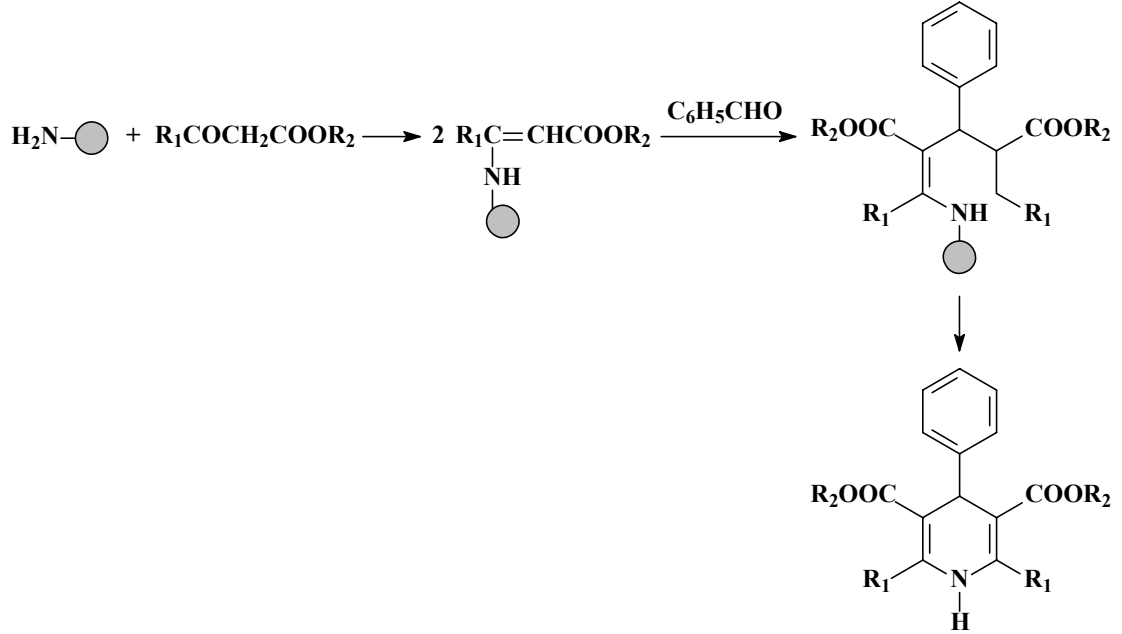
4,4-Disüstitüe-1,4-DHP türevlerini hazırlamak için ise keton türevleri kullanılmaktadır (40, 42, 43).



$\alpha,\beta$ -Asetilenik aldehitler, etil 3-aminokrotonoatla dört numaralı konumunda asetilenik grup taşıyan 1,4-DHP türevlerini oluşturur (44).

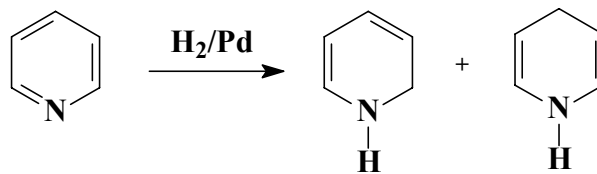


*Hantzsch* sentezinin yer aldığı kombinatoryal kimya teknikleri son yıllarda sıklıkla uygulanmaktadır. Katı faz senteziyle 1,4-DHP türevlerinin elde edilmesi mümkün olmaktadır (45-49).



### Piridin türevlerinden hareketle yapılan sentezler

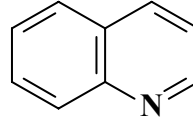
Piridin türevlerinin katalitik hidrojenlenmesi ile gerçekleştirilen katım reaksiyonlarında; 1,2- ve 1,4-DHP oluşmaktadır (38).



DHP'ler, piridin türevleri veya piridinyum tuzlarının kompleks metal hidrürlerle redüksiyonu sonucu elde edilmektedir.

## 2.2. Kinolinler

Kinolin, benzen ve piridin halkasının benzo[b]piridin şeklinde kondanse olduğu heterosiklik bir halkadır.



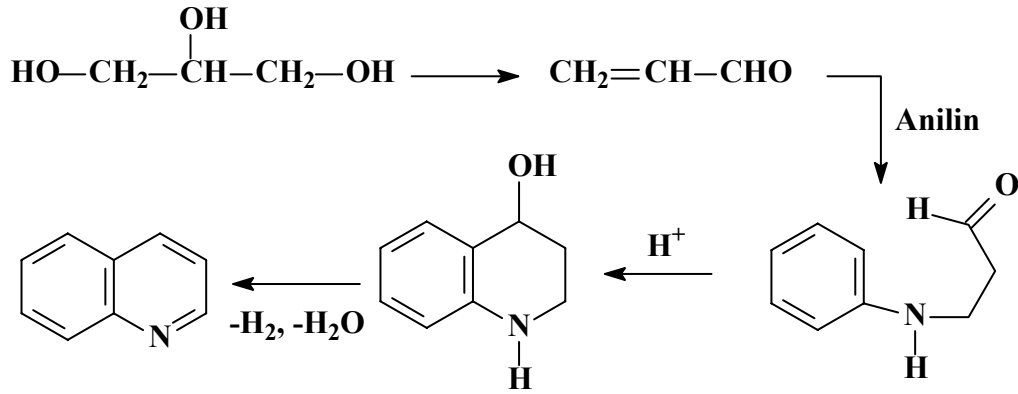
**Kinolin**

Doğada serbest halde bulunur. Başlıca kaynağı kömür katranıdır. Kaynama derecesi 243°C olan bir sıvı olup birçok ilaç molekülünün yapısına girmektedir (50).

### 2.2.1. Sentez Yöntemleri

Kinolin sentezi için çeşitli metotlar vardır. Klasik yöntemler, sübtitüe benzen türevlerinin başlangıç maddesi olduğu ve kinolin yapısının oluşturulduğu yöntemlerdir. Skraup, Doebner-von Miller ve Combes reaksiyonları, kinolin ve sübtitüe türevlerinin oluşturulmasında sıklıkla kullanılan reaksiyonlardır.

Skraup sentezi, anilin ve gliserinin sülfirik asit varlığında ısıtılmasını içerir (50).



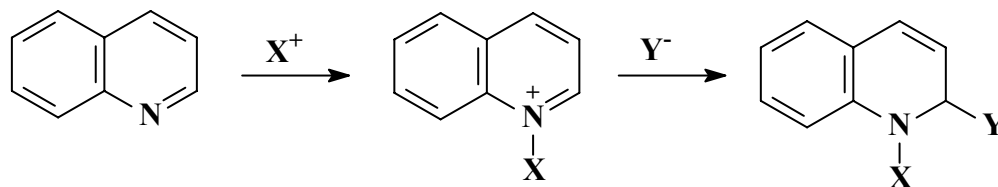


### 2.2.2. Kimyasal Özellikler

Kinolinlerin birçok reaksiyonu, piridinlerin reaksiyonları ile benzerlik gösterir. Azot atomu üzerinde protonasyon ve diğer elektrofillerin reaksiyonları piridin ile aynıdır. Kinolinin pKa'sı 4.94'dür. Organik ve inorganik asitlerle kristal tuzlar oluşturur. Bor triflorür, kükürt trioksit ve diğer Lewis asitleri ile kompleks oluşturur. Azot atomunun alkillenmesiyle kuaterner tuzlar oluşur. Azot atomu, piridinde olduğu gibi, heterosiklik halkada nükleofilik atak için selektif olarak aktif konumdur. Kinolinde aktifleştirilmiş konumlar 2 ve 4 numaralı karbonlardır. Bu konumlar, alkil, amino ve hidroksi grupları süstitüsüyonu, totomerizm, hidrojenasyon ve diğer reaksiyonlar bakımından piridine benzer özellikler gösterir.

Piridinde elektrofilik süstitüsüyon zor olmasına rağmen kinolinde daha kolaydır. Halka azot atomu protonlansa bile, karbosiklik halkanın karbon atomunun reaktivitesine etkisi piridine oranla daha azdır. Sonuç olarak, kinolinin karbosiklik halkasına süstitüent bağlanması için elektrofilik süstitüsüyon yararlı bir yöntemdir.

Piridin ve benzo analogu olan kinolin arasındaki önemli bir fark da azot içeren halkanın katım reaksiyonlarına uğramasıdır (50).

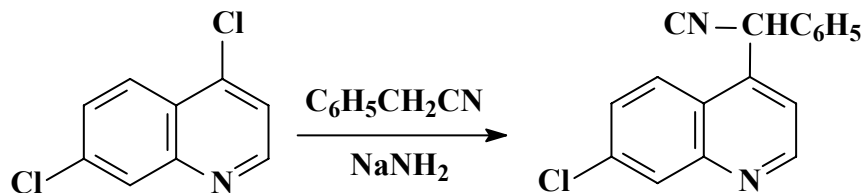


#### Elektrofilik süstitüsüyon

Güçlü asidik koşullar altında elektrofilik süstitüsüyon, tercihan benzen halkasında özellikle 5 ve 8 numaralı konumdan gerçekleşir. Bu reaksiyonlar kinolinyum katyonu üzerinden yürür ve katım-eliminasyon mekanizmasına göre, süstitüsüyon 5. ve 8. konumda olur (50).

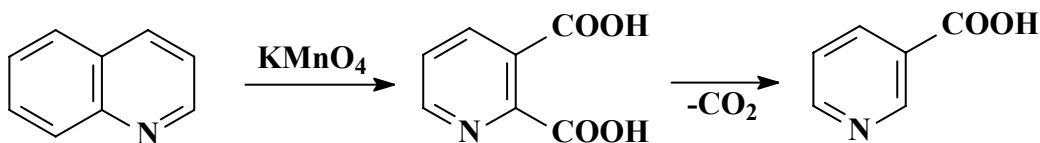
### Nükleofilik sübtütüsyon

Kinolinin 2 ve 4 numaralı konumundaki klorun, alkoksit ve sekonder amin gibi nükleofillerle değişimi katım-eliminasyon mekanizması ile yürür (50).



### Oksidatif yarıılma

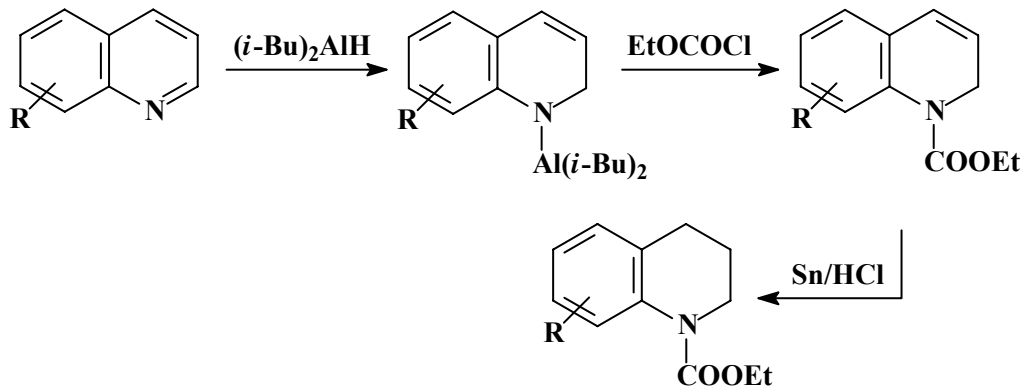
Kinolinin karboksiklik halkası oksidatif olarak yarılarak piridin-2,3-dikarboksilik asit verir. Piridin-2,3-dikarboksilik asit, elektrokimyasal oksidasyon ile yüksek verimle elde edilebilir. Alkali permanganat ve diğer kimyasal oksidanlar ile oksidasyon sonucu nikotinik asit oluşur.



Kinolinler, asetik asit içinde hidrojen peroksit veya organik perasitler ile muamele edildiğinde N-oksitleri verirler (50).

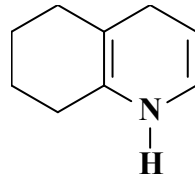
### Nükleofilik katım

Kinolinler 1,2-katım reaksiyonu verirler. Birçok katım reaksiyonu piridine oranla daha kolay yürür. Kinolin halkasının 1,2-bağı, lityum alüminyum hidrür veya diizobutilalüminyum hidrür ile seçici olarak redüklenebilir fakat oluşan 1,2-dihidrokinolinler kararlı değildir. Diizobutilalüminyum hidrür redüksiyon ürünü, yüksek verimle 1-etoksikarbonil bileşiği vermek için etil kloroformat ile hidrolizden önce durdurulabilir. Katalitik hidrojenasyon ile veya kalay ve hidroklorik asit ile 1,2,3,4-tetrahidrokinoline redüklenebilir (50).



### 2.3. 1,4,5,6,7,8-Hekzahidrokinolin

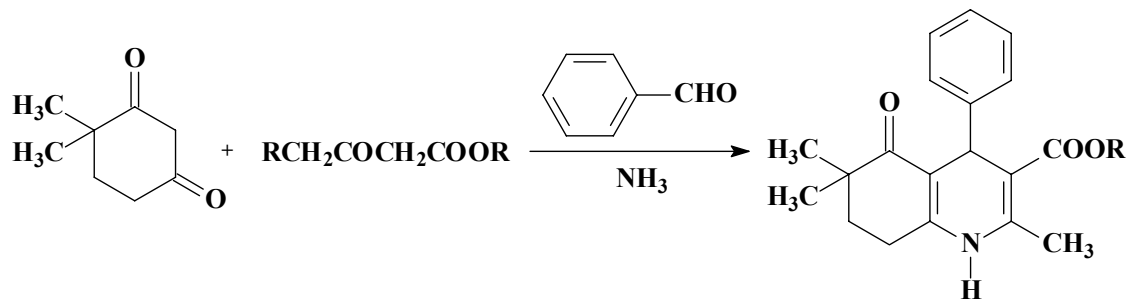
1,4,5,6,7,8-Hekzahidrokinolin, kinolin halkasının kısmi redüksiyonuyla elde edilen bir heterosiklik halka sistemidir.



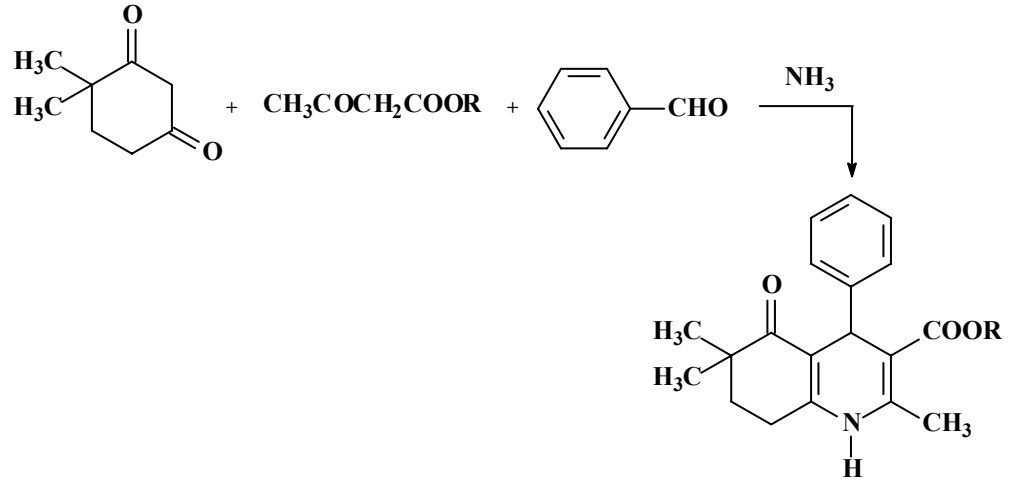
**1,4,5,6,7,8-Hekzahidrokinolin**

#### 2.3.1. Sentez Yöntemleri

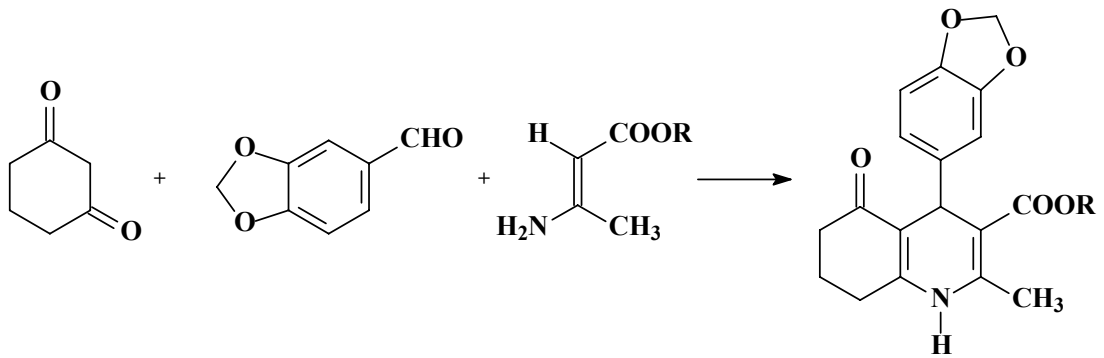
Hekzahidrokinolin türevleri, genellikle modifiye *Hantzsch* sentezi ile elde edilmektedir. 4,4-Dimetil-1,3-sikloheksandion ile uygun aldehitin reaksiyonu sonucu kazanılan benziliden türevi, metil(etil) asetoasetat ile kondanse edilmiştir (10).



2,6,6-Trimetil-3-karboksialkil-4-(mono ve/veya disüstitüe)fenil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin türevleri modifiye *Hantzsch* sentezi ile elde edilmiştir (29).



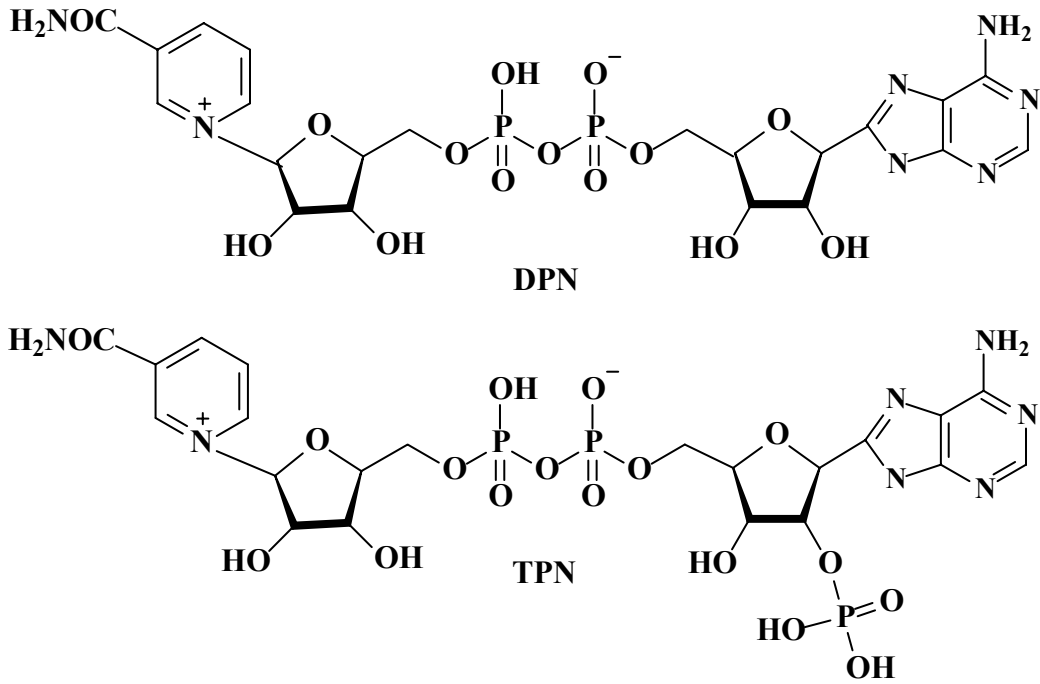
Rose, hekzahidrokinolin türevlerinin sentezinde modifiye *Hantzsch* reaksiyonunu kullanmıştır. Reaksiyona giren üç bileşen, 1,3-sikloheksandion, 3,4-metilendioksibenzaldehit ve metil  $\beta$ -aminokrotonattır. Araştırmacı zincir değişikliklerini değişik alkil  $\beta$ -aminokrotonatlar kullanarak sağlamıştır (51).



1,4-DHP türevlerinin sentezi için başlıca iki yöntem kullanılır. Bunlardan biri alifatik ajanlar ile halka kapatılması, diğeri ise piridinlerin redüksiyonudur. İlk yöntemin verimi daha yüksektir. Amonyak, primer amin, hidrazin, ketimin, varlığında karbonil fonksiyonunun kondenzasyonunun da gerçekleşmesi ile çok sayıda bileşik sentezlenmiştir.

Kimyasal reaktifler piridin halkasının redüksiyonunda çok kullanışlıdır. Sodyum hidrosülfid, sodyum borohidür, alüminyum amalgam, sodyum amalgam ve hidrojen-platin, piridinyum tuzlarının redüksiyonunda sıklıkla kullanılan reaktiflerdir. Bu reaksiyonun piridinlerin redüksiyon, ile piperidinlere dönüşmesi ve hazır hidropiridinlerin oksidasyonu, izomerizasyonu ve polimerizasyonu gibi dezavantajları bilinmektedir.

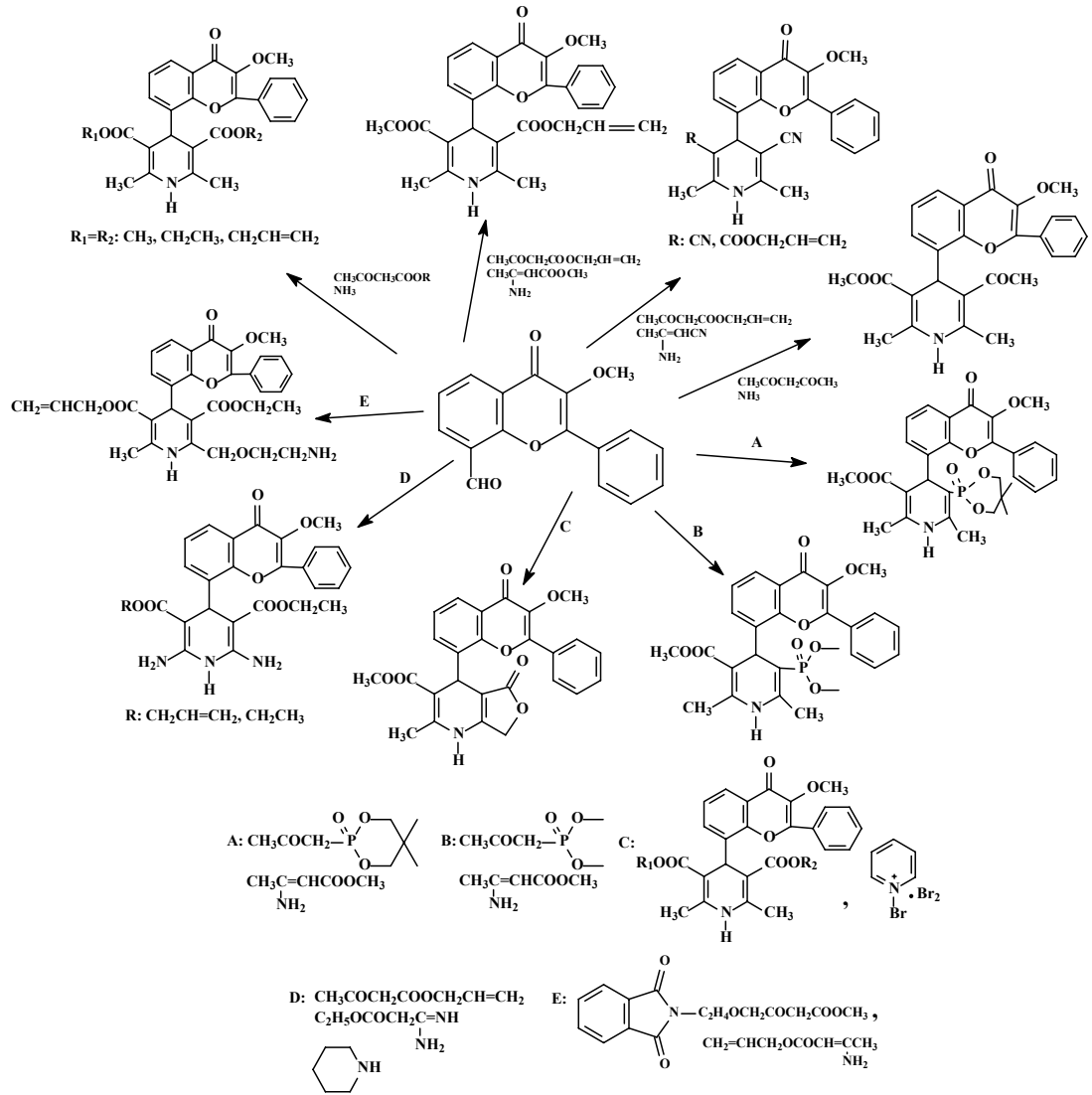
Metabolik oksidasyonda kilit rol oynamaları nedeniyle DHP'ler dikkat çekmektedir. Bu yapıdaki iki bileşik olan DPN (difosfopiridinyum nükleotit) ve TPN (trifosfopiridinyum nükleotit), yapılarındaki fosfonükleotiti dikkate alınmazsa oldukça basit yapılı ve biyolojik sistemler açısından oldukça önemli hidrojen transfer ajanlarıdır. Piridinyum nükleotitleri, hidrojeni doğrudan alarak dihidropiridin yapısına dönüşürler ve hidrojeni diğer ajanlara verirler.



Basit yapılı DHP'lerin sentezi için daha iyi yöntemlere ihtiyaç vardır. Trimetilsilanın piridinlere katalize edilmiş katımı basit, yüksek verimli ve hem DHP hem de tetrahidropiridin sentezi için yeterli esnekliğe sahip bir yöntemdir (52).

4-(3-Metoksi-4-okso-2-fenil-4-H-kromen-8-il)-1,4-DHP-3,5-diester türevleri amonyak varlığında aldehit, uygun asetoasetik ester reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Bu çalışmada üç numaralı konumda nitril grubu taşıyan türevler

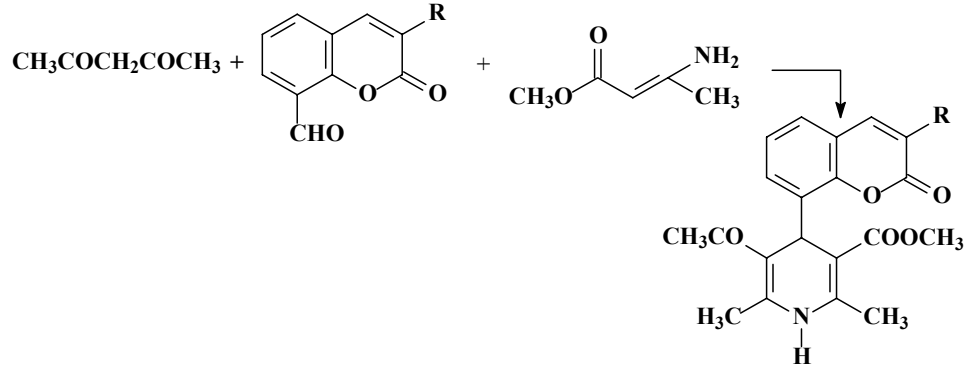
aminokrotononitrilden hareketle sentezlenmiştir. 2-Asetonil-5,5-dimetil-2-okso-1,3,2-dioksfosforinan ve  $\beta$ -ketopropiyonil fosfonat ise sırası ile üç numaralı konumda 5,5-dimetil-2-okso-1,3,2-dioksfosforinan-2-il ve dimetoksifosforil grubu taşıyan türevlerin sentezinde kullanılmıştır. Lakton türevi piperidinyum bromür perbromürden hareketle kazanılmıştır. İki numaralı konumda amin grubu taşıyan 1,4-DHP türevleri, allil asetoasetat, aldehit ve etoksi karbonil asetamidinin piperidin varlığında reaksiyonu ile kazanılmıştır (4).



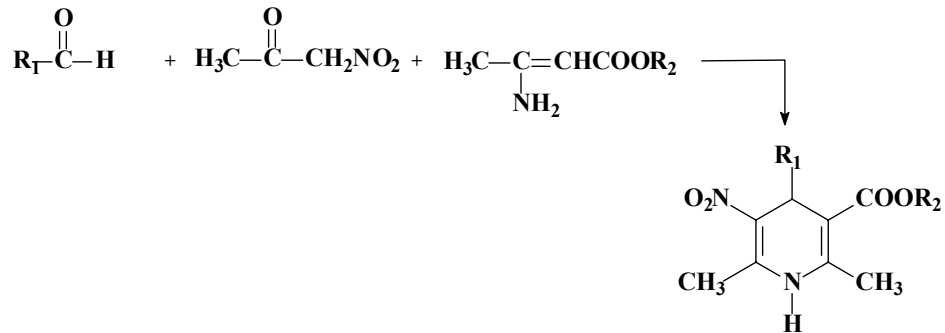
Bir başka çalışmada, 5,5-dimetil-2-okso-1,3,2-dioksfosforinan-2-il taşıyan türevler aldehit, 2-asetonil-5,5-dimetil-2-okso-1,3,2-dioksfosforinan ve metil 3-aminokrotonoatın reaksiyonu ile elde edilmiştir. Üç numaralı konumda nitro grubu

taşıyan 1,4-DHP türevleri ise nitroaseton, aldehit ve metil-3-aminokrotonoatın reaksiyonu ile elde edilmiştir.

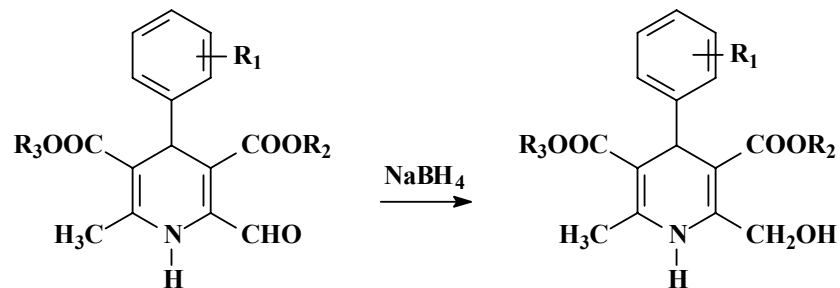
Aldehit, asetilaseton ve metil-3-aminokrotonoatın reaksiyonu metil karbonil grubu taşıyan türevleri vermiştir (53).

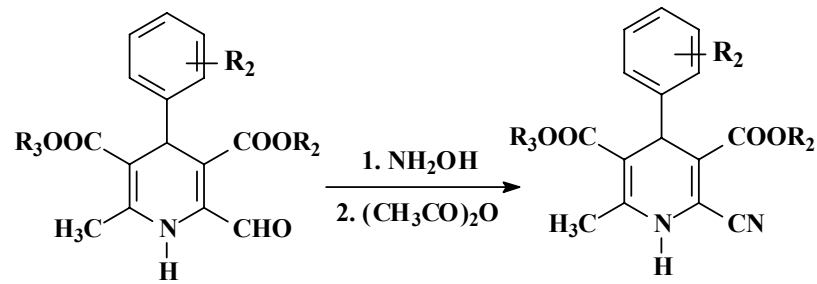


1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-(piridinil/2-trifluorometilfenil)-5-piridil karboksilat türevleri 2-amino-1-nitroprop-1-en, karboksaldehit ve nitrooksialkil asetoasetatın reaksiyonu ile elde edilmiştir (54).

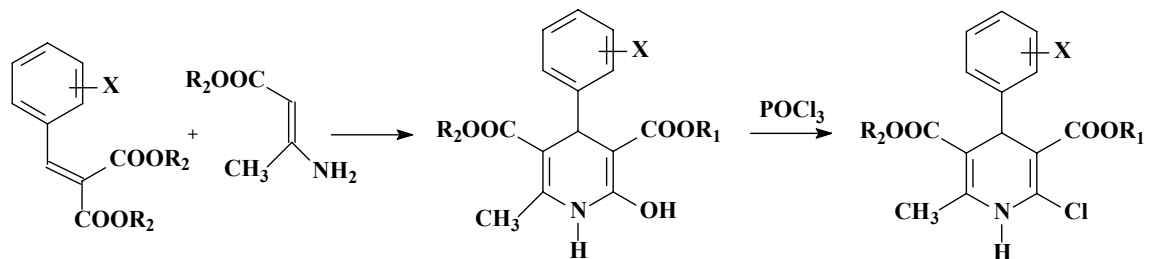


2-Hidroksimetil-1,4-DHP'ler, 2-formil-1,4-DHP'in sodyum borohidür ile redüksiyonu ile kazanılmıştır. 2-Siyano-1,4-DHP'ler ise uygun aldehit türevinin hidroksilamin ile reaksiyonunu takiben asetik anhidrit ile muamelesi sonucu kazanılmıştır (55).

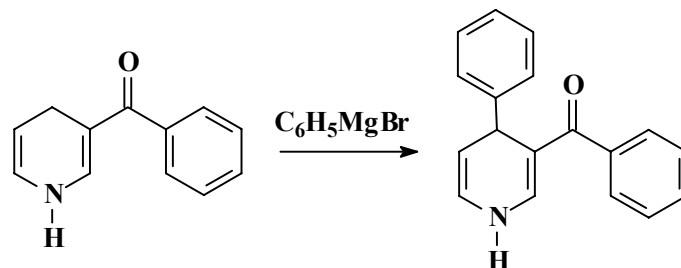




Cho ve diğerleri (56), nifedipinden daha uzun etkili ve daha güçlü kalsiyum antagonist bileşikler olan 2-kloro-1,4-DHP türevlerini sentezlenmişlerdir. Metil grubu klor atomu ile yaklaşık aynı büyüklükte olduğu ve metil grubu biyotransformasyona uğramadığı için, ayrıca enamin çifte bağının elektron yoğunluğu metil grubu yerine klor atomu gelmesi ile azalacağı için, 2-kloro türevleri seçilmiştir. Dialkil benzilidenmalonat ve 3-aminokrotonatın reaksiyonu sonucu oluşan 2-hidroksi-1,4-DHP türevlerinin klorlanması ile elde edilen 2-hidroksi-1,4-dihidropiridinler, fosfor oksiklorür ile 2-kloro-1,4-DHP türevine dönüşmüştür. Hidroksi-1,4-dihidropiridinler, fosfor oksiklorür ile 2-kloro-1,4-DHP türevlerine dönüştürülmüştür.

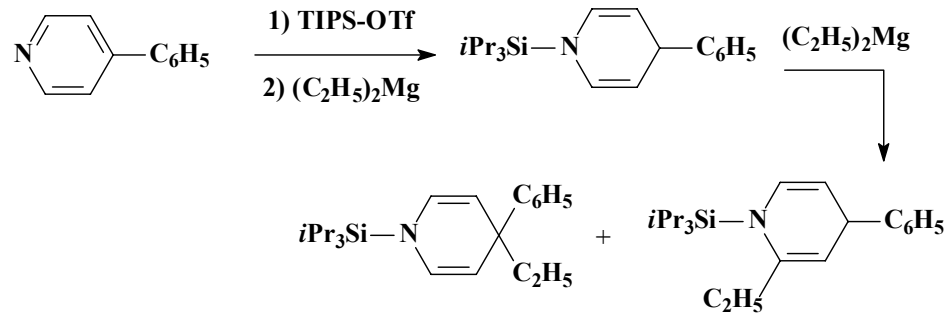


1,4-DHP'lerin enamin sistemine sahip olması, 3 ve 5'inci konumlara elektrofilik sübstitüentlerin, 2, 4 ve 6'nci konumlara nükleofilik grupların sokulması için uygundur. 3-Benzoilpiridine fenilmagnezyum bromürün etkisi sonucu 3-benzoil-4-fenil-1,4-DHP elde edilmiştir. Böylece piridinyum tuzlarının ditiyonit redüksiyonu veya *Hantzsch* sentezi ile elde edilen 1,4-DHP'lerden farklı yapısal özelliklere sahip bir 1,4-DHP sistemi elde edilmiştir (57).

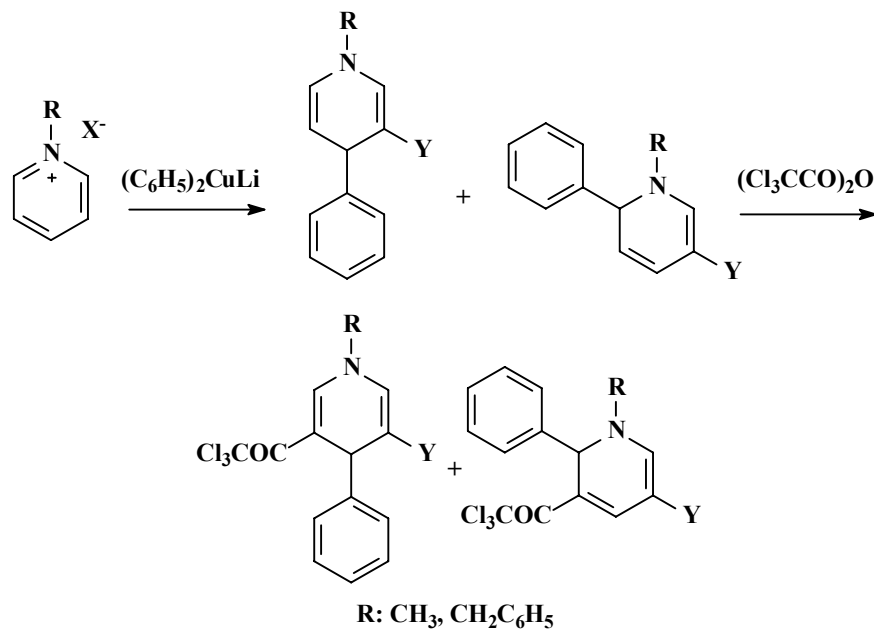




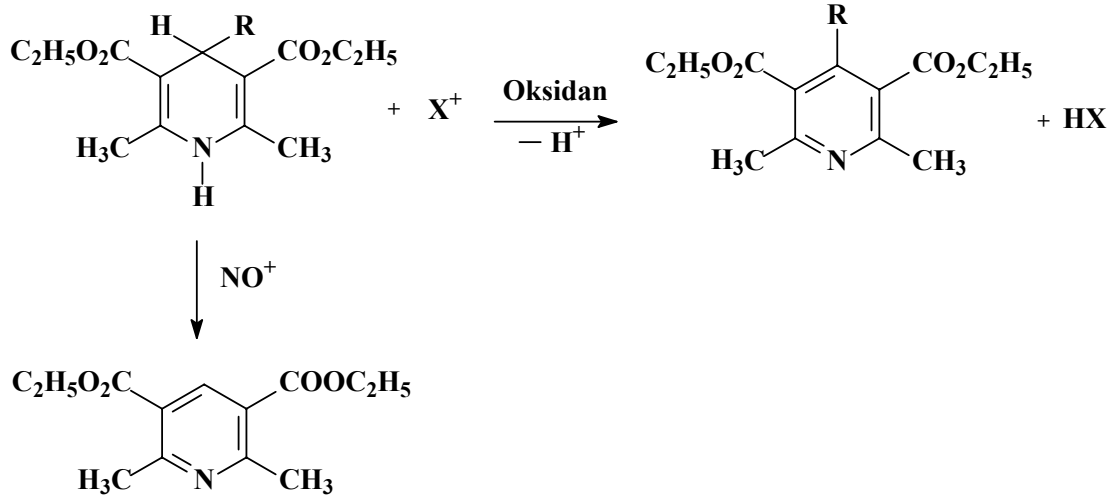
N-Açilpiridinyum iyonlarına nükleofilik reaktiflerin rejioselektif katımı, 1,2- ve 1,4 DHP'lerin kazanılmasında kullanılan yaygın yöntemlerden biridir. Grignard veya organokalay bileşikleri ile elde edilen başlıca ürün, 2-süstitüe-1,2-dihidropiridinlerdir. Buna karşın organotitanyum ve lityum-dialkil bakır türevlerinin reaksiyonu ile 4-süstitüe-1,4-DHP'ler elde edilir. Grignard ve organoçinko reaktifine bakır(I) tuzlarının eklenmesi ile elde edilen ürün 4-süstitüe-1,4-DHP'dir. Piridinyum katyonuna nükleofilik atağın rejioselektivitesi HSAB (Hard Soft Asit Baz prensibi, yapı-reaktivite kavramını formüle eden terim) prensibine uygun olarak yürür. Bu prensibe göre sert nükleofiller, piridinin ikinci konumuna ve yumuşak nükleofiller, dördüncü konumuna katılmayı tercih ederler. N-açilpiridinyum iyonları nükleofilik katım reaksiyonları için sıklıkla kullanılmasına rağmen N-sililpiridinyum iyonları ile yapılan örnekler azdır. Akiba ve diğerleri (58, 59), piridinden türeyen N-silil piridinyum iyonlarına Grignard reaktiflerinin nükleofilik katımının yüksek rejioselektivite ile 1,4-katım ürünü verdiğini göstermişlerdir. N-Açilpiridinyum iyonlarının katımının rejioselektivitesini piridin halkasında bulunan süstitüentler etkiler. Örneğin dördüncü konumda bir süstitüent bulunması halinde katım halka sisteminin 2 ve 6 numaralı konumlarına olur. N-silil gruplarının oluşturdukları sterik etki nedeni ile 2 ve 6 numaralı konumlara katım gerçekleşmeyecek ve 4 numaralı konumda süstitüent olsa bile nükleofil yine 4. konuma katılacaktır. Sonuç ürün, 4,4-disüstitüe-N-silil-1,4-DHP'dir ve bu ürünün N-desililasyonu 4,4-disüstitüe-1,4-DHP'yi verir. Bu mekanizma, spiro bileşiklerin elde edilmesinde molekül içi ara ürünün oluşumudur. 4,4-disüstitüe-1,4-DHP'lerin sentezi çok basamaklıdır. Brackow ve Wanner (60), N-silil piridinyum iyonlarından 4,4-disüstitüe-1,4-DHP'leri sentezlemişlerdir. 4-Fenilpiridin ve triizopropilsilil triflat (TIPS triflate) reaksiyonunu takiben iki ekivalan dietil magnezyum ile 4,4-disüstitüe-1,4-DHP elde etmişlerdir. 1,2 Katım ürününün ise % 1 oranında oluştuğunu <sup>1</sup>H-NMR verileri ile doğrulamışlardır. Böylece 1,4 katım reaksiyonunun yüksek rejioselektivite ile yürüdüğünü göstermişlerdir.



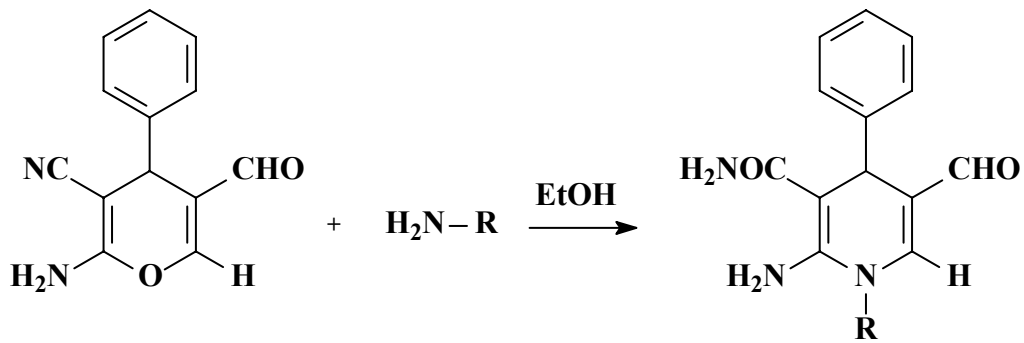
$\beta$ -Konumunda elektron çekici bir süstitüent taşıyan N-alkilpiridinyum tuzlarına 2-asetilindol enolatlarının katımı ve takiben ara ürün olan 1,4-DHP'nin trikloroasetik anhidrit ile açılması, 3,5-diaçil-1,4-DHP'leri verir. Ancak bu reaksiyonda nükleofilik atak orta derecede rejioselektivite gösterir. N-Alkilpiridinyum tuzlarının  $\gamma$  konumuna kemoselektif ve rejioselektif olarak fenil katımı uygun bir organometalik reaktif gerektirir. N-Açilpiridinyum tuzlarının 4. konumunun rejioselektif reaksiyonu, organobakır reaktifleri ile başarılıdır. Birçok durumda, başlangıçta oluşan N-açil-1,4-DHP'ler hızla okside olarak piridinlere dönüşür. Bennasar ve diğerleri (61), halkanın  $\beta$  konumunda farklı elektron çekici süstitüentler içeren çeşitli N-metil ve N-benzilpiridinyum tuzları ve organobakır reaktiflerinden hareketle, 1,4-DHP'leri elde etmişlerdir.



*Hantzsch* esterlerini de içeren 1,4-DHP'lere hidrojen katımının mekanizması açıktır. Bir oksidan ile 4-süstitüe-1,4-DHP'lerin reaksiyonu uygun piridin türevlerini verir. Bununla birlikte oksidan olarak nitroz asidin kullanıldığı durumlarda dealkilasyon sonucu dört numaralı konumda süstitüent taşımayan piridin türevleri elde edilir (62).



De Lucas ve diğerleri (13), azot atomu üzerinde süstitüent taşıyan DHP'leri konjüge karbonil sistemine sahip piran türevi ve primer aminlerden hareketle tek basamakta sentezlemişlerdir.



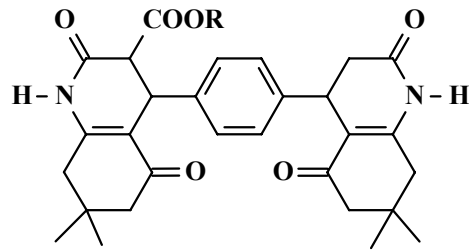
### 2.3.2. Spektral özellikler

#### UV spektrumları

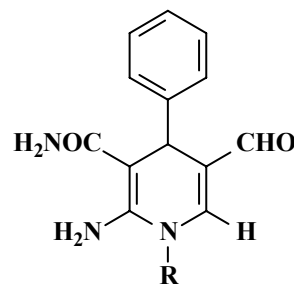
4-Fenil-1,4-DHP türevleri, UV spektrumlarında 228-236 nm ve 350-361 nm olmak üzere iki maksimum absorpsiyon piki vermiştir. Aromatik halka varlığı ile oluşan ve daha kısa dalga boyunda görülen absorpsiyon piki, 350 nm'de görülen pikten daha şiddetlidir (63).

#### IR spektrumları

Tu ve diğerleri (12), bifonksiyonel 1,4-dihidropiridinon türevlerinin IR spektrumunda N-H gerilim bandını  $3200$  ve  $3100\text{ cm}^{-1}$  de gözlemişlerdir.

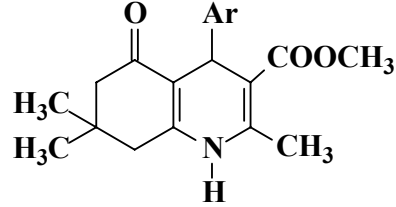


1-Alkil-2-amino-5-formil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3-karboksamit türevlerinin IR spektrumunda, formil ve karbamoil gruplarına ait  $1680-1635\text{ cm}^{-1}$  de iki bant gözlenmiştir (13).



Dihidropiridinler, C=C  $1600-1550\text{ cm}^{-1}$  ve C-N  $1190-1140\text{ cm}^{-1}$  gerilim bantlarına sahiptir. Azot atomu üzerinde süstitüent içermeyen 1,4-DHP'lerde bağlı ve bağısız N-H bükülme bantları,  $1600\text{ cm}^{-1}$  civarında gözlenir (64, 65).

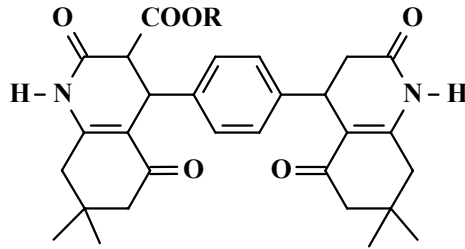
Alkil 2,7,7-trimetil-4-aril-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat türevlerinin IR spektrumunda, N-H gerilim bantları  $3290-3180\text{ cm}^{-1}$ , ester karbonili  $\text{C}=\text{O}$  gerilim bantları  $1705\text{ cm}^{-1}$ , keton karbonil gerilim bantları ise  $1610\text{ cm}^{-1}$  civarında gözlenmiştir (66-68).



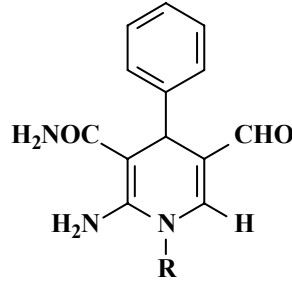
Şimşek ve diğerleri (10), heksahidrokinolin türevlerinin IR spektrumlarında, N-H ve  $\text{C}=\text{O}$  karakteristik gerilme bantlarını görmüşlerdir.

### <sup>1</sup>H-NMR spektrumları

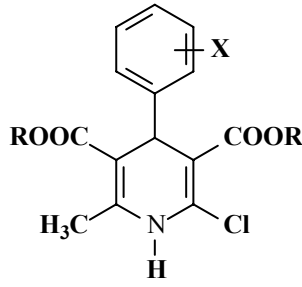
Bifonksiyonel 1,4-dihidropiridinon türevlerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda N-H proton absorpsiyonunu  $9.84\text{ ppm}$ 'de gözlenmiştir. 4-(4-(7,7-dimetil-2,5-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-4-il)fenil)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-kinolin-2,5-(1H,6H)-dion'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda N-H protonlarını  $10.05\text{ ppm}$ 'de gözlemişlerdir. Üç numaralı konumdaki metilen protonları  $2.18-2.88\text{ ppm}$ 'de, dört numaralı konumdaki protonu ise üç numaralı konumdaki protonlarla yarılarak  $4.06-4.08\text{ ppm}$ 'de görülmüştür (12).



1-Alkil-2-amino-5-formil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3-karboksamid türevlerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında dört numaralı konumdaki metil grubuna ait proton  $4.80\text{ ppm}$ ' de gözlenmiştir (13).

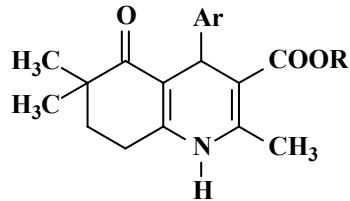


2-Kloro-1,4-DHP türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda dördüncü konumdaki metin protonu yayvan singlet olarak 5.15-5.32 ppm'de gözlenmiştir (56).



X: *o*-, *m*-nitro

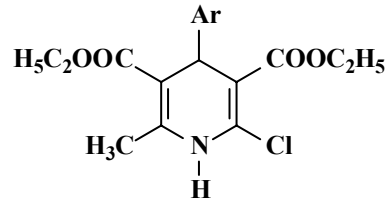
Şimşek ve diğerleri (10), çalışmalarında  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında metil protonları 0.80-1.00 ppm'de, singlet, N-H protonları ise 9-10 ppm'de gözlenmiştir. Bileşiklerin yapılarını kanıtlamak için ayrıca  $^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT, COSY ve HSQC yöntemleri kullanılmıştır. Kuarterner karbon sinyalleri ise HMBC ile karakterize edilmiştir. Kütle spektrumları, elektron çarpma tekniği ile kaydedilmiştir. Bileşiklerin kütle spektrumlarında moleküler iyon piki gözlenmiştir. Temel pik, aril halkasının heksahidrokinolin halkasından kopmasıyla oluşmaktadır. Bu seriden iki bileşiğin X-ışınları spektrumu da moleküllerin yapısını aydınlatmak için kullanılmıştır. X-ışınları spektrumları bileşiklerin moleküller arası hidrojen bağı yaptığını göstermiştir.



R:  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$

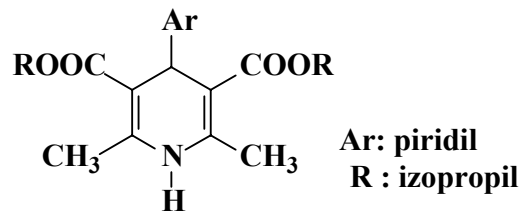
Ar: Fenil, sübtitüe fenil, piriidil

Bir başka araştırmada, 2-kloro-3,5-dikarbetoksi-4-aril-6-metil-1,4-DHP'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda DHP halkasının dört numaralı konumundaki metin protonu 4.66-4.93 ppm arasında yayvan singlet olarak gözlenmiştir (56).



Alkil 2,7,7-trimetil-4-aril-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, yedi numaralı konumdaki metil grupları farklı kimyasal kaymalara sahip olup 0.90-1.10 ppm'de, siklohekzen halkası protonları 1.90-2.36 ppm'de, dört numaralı konumdaki metin protonu 5.06-5.60 ppm'de bildirilmiştir (66-70).

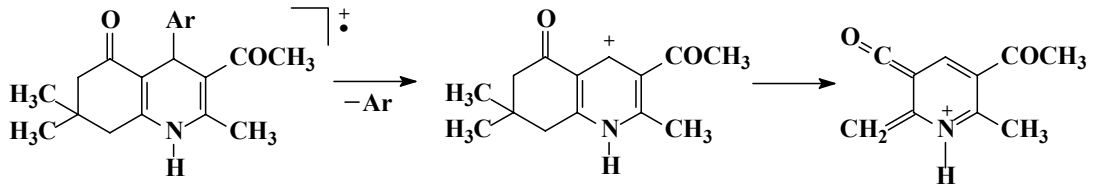
Üç ve beş numaralı konumlarda 1(2)-izopropiloksikarbonil grubu içeren 1,4-DHP türevlerinin NMR spektrumunda iki dublet gözlenmiştir. Kimyasal kayma farkları 0.05-2.00 ppm arasında bulunmuştur. İzopropil grubundaki geminal metil gruplarının farklı manyetik çevresi olduğu gösterilmiştir (71).



### Kütle spektrumları

1,4-DHP türevlerinin en önemli parçalanma ürünü, hidrojen veya dört numaralı konumdaki grubun radikal olarak kaybıyla oluşan aromatik piridinyum iyonudur (40, 72, 73). Piridinyum katyonunun oluşumunu takip eden parçalanmalar, DHP'nin yapısına bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Üç ve beş numaralı konumlardaki sübstitüentlerin kopması ve 1,4-DHP halkasının açılması diğer parçalanma ürünlerini verir. Ayrıca azot atomu üzerinde bulunan sübstitüentlerin ayrılması da bir parçalanma yoludur.

Rose ve Dräger (74) tarafından sentezlenen 2,7,7-trimetil-3-asetil-4-aril-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin yapısındaki bileşiklerin kütle spektrumunda, 4-aril grubunun molekülden ayrılması ve siklohekzen halkasının açılmasıyla oluşan iyonlara ait pikler görülmüştür.



1,4,5,6,7,8-Hekzahidrokinolinlerin elektron iyonizasyon kütle spektrumunda dört numaralı konumdaki süstitüentün kopmasıyla kararlı piridinyum iyonu oluştuğu gösterilmiştir (75).

Alkil 2,7,7-trimetil-4-aril-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat türevlerinin kütle spektrumunda,  $[M-Ar]^+$ ,  $[M-OH]^+$ ,  $[M-COOCH_3]^+$ ,  $[M-OCH_3]^+$  iyonlarına ait pikler ve siklohekzen halkasının açılması sonucu oluşan parçalanma ürünlerine ait pikler gözlenmiştir (67).

### X-Işınları analizleri

Felodipin, oksodipin, N,N-dietil-2,6,6-trimetil-4-(3-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksamid, 3-benzoil-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin, dialkil 2,6-dimetil-4-(5-etil-3-fenilizoksazol-4-il)-1,4-DHP-3,5-dikarboksilat türevlerinin yapılarının aydınlatılmasında X-Işınları analizlerinden yararlanılmıştır (13, 15, 32, 76-81).

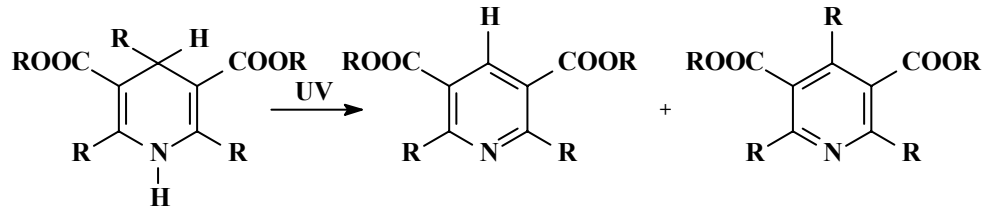
1,4-DHP halkasının kondanse analogları olan hekzahidrokinolin türevlerinin yapıları, X-ışınları analizleri ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda, aril halkasının DHP halka düzlemine sinperiplanar konumlandığı ve karbonil oksijenlerinin hidrojen bağı yaptığı gösterilmiştir (15, 32, 82-88).



### Fotosensitivite

Nifedipin, nisoldipin ve nitrendipin gibi 1,4-DHP yapılu kalsiyum kanal blokör ilaçların, gün ışığında ve UV ışınlarına maruz kalma ile fotodegradasyona uğradıkları bildirilmiştir. Yeni oluşan inaktif degradasyon ürünlerinin bazı istenmeyen yan etkilerden sorumlu olduğu vurgulanmıştır (89).

1,4-DHP yapısının ışığa karşı duyarlılığı üzerine Memarian ve diğerlerinin (90) yaptığı çalışmada, 1,4-DHP'lerin katı ve sıvı fazda fotokimyasal davranışları karşılaştırılmıştır. UV ışığa maruz kalma sonucu, katı fazdaki 1,4-DHP'lerin çözeltilere göre çok daha az dayanıklı olduğu görülmüştür. Ayrıca dört numaralı konumdaki süstituentlerin kaybı, bazı fotokimyasal reaksiyonlarda görülmüştür. Bu bileşikler, ester yapısında karboksi, bazı heterosiklik halkalar, sekonder alkil ve benzil grupları taşıyan bileşiklerdir. Bunun nedeni, bu grupların radikal veya karbokasyon karakterinden dolayı kararlılıklarının fazla olmasıdır. 1,4-DHP'lerin farmakolojik aktivite gösterebilmeleri için reaksiyon karışımını ışıktan korumak önemlidir.



1,4-DHP'lerin en belirgin istenmeyen özellikleri, molekülde değişime ve farmakolojik etkide azalmaya hatta toksik etkiye yol açacak yüksek fotosensitiviteleridir. Gün ışığında 400-600 nm 1,4-DHP'lerin dehidratasyon ile hızla nitrozopiridin türevlerine dönüştüğü bildirilmiştir (91). Ayrıca UV ışığı nifedipini oksitleyerek dehidronifedipine dönüştürür. Diğer nifedipin analoglarının da ışığa olan duyarlılığı bildirilmiştir (91).

Yapıdaki değişikliklerin bileşiğin farmasötik özelliklerini değiştirmesi ve terapötik etkiyi azaltması nedeni ile, ilaç dayanıklılığı üzerindeki çalışmalar, etkinlik ve toksisite ile ilişkilendirilmiştir (91). Bileşiğin degradasyonu hakkındaki bilgiler fototoksitenin belirlenmesinde faydalı olabilir.

Bileşiklerin kararlılıkları üzerindeki çalışmalar, dozaj formunun belirlenmesi, kontrolü ve plazma örneklerindeki kantitatif terapötik ilaç izleme yöntemlerinin geliştirilmesi ve validasyonu sırasında alınması gereken önlemlerin belirlenmesinde gereklidir.

1,4-DHP türevi bileşiklerin gün ışığına karşı çeşitli solvan ve saklama koşullarındaki kararlılıkları LC-MS/MS ile izlenmiştir (91).

1,4-DHP türevlerinde, aktivitenin düşmesine neden olacak olumsuz karakteristik özellik olarak sudaki zayıf çözünürlükleri ve fotosensitivite sorunu görülür. Bu sorunların üstesinden gelmek amacı ile pek çok araştırmacı molekül üzerinde fotodegradasyondan sorumlu yapıların modifikasyonu ile ilgili çalışmalar yürütmektedir. Bu moleküllerin fiziksel ve kimyasal dayanıklılığını arttırmak için öngörülen başka bir yaklaşım ise bu moleküllerin  $\beta$ -siklodekstrin ( $\beta$ -CD) ile inklüzyon komplekslerinin oluşturulmasıdır. Mielcarek ve diğerlerinin (63, 92) yaptığı bir çalışmada, modifiye 1,4-DHP türevlerinde  $\beta$ -CD varlığının fotokimyasal dayanıklılığa etkisi araştırılmıştır.

Bu çalışma için 4-aril-1,4-DHP türevleri sentezlenmiş ve dayanıklılıkları yalnız olarak ve  $\beta$ -CD ile birlikte ölçülmüştür.

DHP türevleri, yüksek fotosensitiviteleri ile karakterizedir ve kolayca inaktif yapılar olan piridin halkasının nitro ve nitrozo türevlerine dönüşürler (63, 92).

Nitro grubunun konumunun dayanıklılığa etkisini araştırmak amacıyla 2-nitro ve 3-nitro türevleri sentezlenmiş ve fotodegradasyonları karşılaştırılmıştır. 4-(2-nitrofenil)-1,4-DHP türevinin fotodegradasyonu *meta* izomere göre daha hızlı olmuştur. İrradasyona başladıktan 15 dk sonra orto izomerin 235-327 nm civarında görülen absorpsiyon pikleri küçülmüştür ve yeni pikler 281-313 nm de görülmüştür.

Aynı irradyasyon koşullarında *meta* izomer çok daha dayanıklıdır. Bu izomerin irradyasyonuna başladıktan ilk absorpsiyon pik değişikliği 120 dakika sonra görülmüştür.

Halojenli türevler için de aynı koşullarda fotodegradasyon çalışması yapılmıştır. Bu bileşiklerin irradyasyonu spektrum üzerinde kayda değer bir nicel değişiklik göstermemiştir. Sadece 260 nm civarında görülen absorpsiyon pikinin şiddetinde zayıf bir düşme gözlenmiştir. Bu verilere göre, bu bileşiklerin fotodegradasyon özellikleri, aril halkası üzerindeki süstitüentlerin tipine ve

konumuna göre değişmektedir. Ayrıca ışığa karşı en hassas türevler 2-nitrofenil türevleri iken en dayanıklı türevler 3-nitrofenil türevleridir.

Aynı çalışma  $\beta$ -CD varlığında yapılmış ve inklüzyon kompleksinin oluşumunun DHP türevlerinin fotodegradasyonunu etkilediği görülmüştür. Bunun için DHP/ $\beta$ -CD inklüzyon komplekslerinin fotodegradasyonu ölçülmüş ve kristal yapıları DHP'lerin fotodegradasyon sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Fotodegradasyondaki en büyük yavaşlama, ışığa karşı en duyarlı olan türevlerde görülmüştür. 2-Nitrofenil türevinin fotodegradasyonu yavaşlamış ve dayanıklılığı  $\beta$ -CD inklüzyon kompleksi varlığında 200 kat artmıştır.

Halojen analoglarında ise dayanıklılıktaki artış, nitro türevlerindeki kadar olmamıştır. Fotodegradasyonu ölçülen 2-trifluorometil, 4-kloro, 4-fluoro, 3-siyano türevlerinin DHP/ $\beta$ -CD inklüzyon komplekslerinin dayanıklılığı sadece dört kat artmıştır (63).

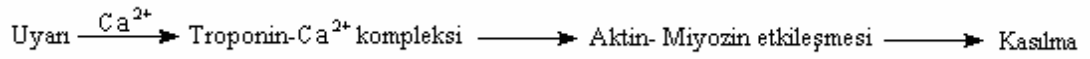
Mielcarek ve diğerleri (92), metil 2,6,6-trimetil-4-aril-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat türevlerinin fotodegradasyonunu, UV spektroskopisi ile araştırmışlardır. Fotodegradasyon, fenil halkası üzerindeki süstitüent karakterine ve konumuna bağlıdır. *o*-Nitro türevleri, fotodegradasyona karşı en duyarlı türevler olarak bildirilmiştir. Işık etkisi ile bozunma, DHP halkasının oksidasyonuna neden olur. Bundan başka nitro grubu taşıyan bileşiklerde ışık etkisi nitro yapısının nitrozo yapısına redüklenmesine neden olur. Nisoldipin gibi nitro grubunu fenil halkasının orto konumunda taşıyan bileşikler özellikle daha duyarlıdır. Ayrıca, nisoldipinin UV ışığına maruz kalması halinde DHP halkasının oksidasyona uğradığı bildirilmiştir. Öte yandan gün ışığı hem DHP halkasının aromatikleşmesine hem de nitro grubunun nitrozo grubuna redüklenmesine neden olmaktadır.

Bu bilgilere ek olarak titanyum dioksitin de fotoprotektif rol oynadığı bildirilmiştir. Mielcarek ve diğerleri (93), boyar maddelerin, nisoldipin çözeltilerinin fotostabilitesi üzerindeki etkilerini ve etki mekanizmalarını incelemişlerdir.

### 2.3.3. Farmakolojik Özellikler

#### Kalsiyum kanalları üzerine etkileri

Kalp kasında hücre içine kalsiyum geçişine olanak sağlayan akım, kardiyak potansiyelle sağlanır. Kalp ve diğer kaslardaki kasılma, aktin ve miyozin arasındaki reaksiyondan kaynaklanır. Kalp kasında miyozine bağlı troponin gibi proteinler, aktin ve miyozin arasındaki etkileşmeyi düzenler. Troponin-C'ye bağlı serbest kalsiyum iyonları, aktin molekülüne üzerine bağlanarak miyozinle etkileşmeyi sağlar. Bu ise kasılmaya yol açar.



Kalp kası gibi vasküler düz kasın kasılması da, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ile düzenlenir. Yükselmiş serbest kalsiyum iyonları, düz kas hücresinde kalmodüline bağlanır. Burada kasılmayı sağlayan iki mekanizma vardır:

1. Elektromekanik etkileşme: Hücre membranının depolarizasyonu, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum iyonlarının girişine yol açar ve kasılma başlar.

2. Farmakomekanik etkileşme: Hücre membranında depolarizasyon olmadan agonist-membran etkileşmesi sonucu oluşur. Bu etkileşme sarkoplazmik retikülümde kalsiyum salınımına yol açar. Bu durum, kalsiyumun kalmodüline bağlanmasını değiştirir. Kalsiyum-kalmodülin kompleksi protein kinazı aktive eder ve miyozin zincirinde fosforilasyona neden olur. Bu fosforilasyon, miyozin-aktin bağlanmasını aktive ederek kasılmaya yol açar.

#### Kalsiyum kanalları ve kalsiyum kanal modülatörleri

Düz kası saran membran, iyona geçirgen fosfolipit yapısında iki tabakadan oluşmuş olup sarkolemma adını alır. Sarkolemmada bulunan proteinler, iyonların geçişine olanak sağlar. Bunlara iyon kanalları denir ve iyonlar için spesifiktir. Kalsiyum geçişine izin veren kanallar, belli voltajda kanalın kalsiyuma karşı açılıp kapanmasını sağlarlar. İlaç-reseptör etkileşmesi ise reseptöre bağımlı kanalların

aktivasyonu ile cAMP düzeylerinde artışa neden olur ve bu kanallardan kalsiyumun hücre içine girişini sağlar. Mekanistik açıdan kalsiyum kanallarının çeşitli tipleri vardır.

Kalsiyum kanalları bir adet  $\alpha_1$  alt ünitesi ile dört adet yardımcı alt birimden ( $\alpha_2$ - $\delta$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ) oluşmuş bir por şeklindedir.  $\alpha_1$  Alt ünitesi dört homolog bölümden oluşur (I-IV). Her bölge altı transmembran segmentine sahiptir (S1-S6). Fotoafinite işaretleme yöntemi, DHP bağlanma bölgesinin IIS6-IVS6 transmembran segmentlerinde ve S5-S6 katmanlarında olduğunu göstermiştir (4, 94).

İyon kanalları; iyonik seçicilik, fizyolojik ligantlara (nörotransmitterler) duyarlılık, voltaj duyarlılığı ve alt birim kompozisyonu gibi kriterlere göre sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmaların en önemlisi,

- Ligant bağımlı kanallar (nikotinik asetilkolin, gama-aminobütirik asit, glisin, v.b.)
- Voltaj bağımlı iyon kanalları ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^{2+}$ ) olarak yapılmaktadır (9).

İlaçların konformasyonel değişiklikleri, iyon kanallarının latent periyodunu, bu durumdan açık duruma ve sonra inaktif duruma geçişini etkiler. Böylece eğer kanal açık durumda ise ilaç bağlanma yoresine kolayca bağlanabilir veya kanal açıkken ilacın bağlanma afinitesi daha büyükse ilaç farmakolojik, biyokimyasal veya patolojik etki gösterecektir. Bu hipoteze göre;

- Farklı kanal durumları, ilaçlar için farklı afiniteye sahiptir.
- İlaçlar, farklı kanal durumları için, kalitatif ve kantitatif olarak farklı yapı-fonksiyon ilişkisi gösterebilir.
- İlaçlar, farklı kanal durumlarını stabilize edebilir.
- İlaçlar, kanal durumlarının birbirine dönüşümünün kinetiğini değiştirebilir.

Kalsiyum iyonlarının, kalsiyum kanallarından geçerek hücre içine ve dışına hareketleri, kardiyovasküler sistem başta olmak üzere bazı fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinden ve sürdürülmesinden sorumludur (9, 14, 21, 95-98).

Kalsiyum kanal antagonisti terimi; kimyasal, farmakolojik ve terapötik olarak heterojen bir kardiyovasküler terapötik ajan ve moleküler ilaç grubunu ifade eder. Bu grubun prototip ilaçları diltiazem, nifedipin ve verapamildir. Bu ilaçların antihipertansif, antianginal ve seçici antiaritmik kardiyovasküler aktiviteleri voltaja duyarlı L-tipi kalsiyum kanalları üzerinden kalsiyum taşınımı ile olan etkileşimleri

ile karakterizedir. Bu bileşikler, heterojen kimyasal yapıları nedeni ile kalsiyum kanalının birbirinden farklı alt birimlerine bağlanarak etki göstermektedir. Bu ilaçların özellikleri ve etki mekanizmaları geçtiğimiz 25 yıl boyunca incelenmiş olup, kalsiyum kanal fonksiyonunu bloke edecek bileşikler olarak tasarlanmamış olmalarına rağmen bu konuda yapılan çalışmalar sürmektedir. Freiburg Üniversitesi'nden Albrecht Fleckenstein'in çalışmaları, verapamil ve prenilaminin kalpte etkili elektromekanik etki yaptığını, kalsiyum hareketini taklit ettiğini ve bu etkinin hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki artış ile önlenebileceğini göstermiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar sonucu ikinci grup ilaçlar keşfedilmiş ve bunun sonucu seçici türevler olan 1,4-dihidropiridin türevi olan amlodipin, benidipin, silnidipin, felodipin, isradipin, lasidipin, lerkanidipin, manidipin, nikardipin, nilvadipin, nimodipin, nisoldipin ve nitrendipin elde edilmiştir. Bu ilaçlar, nifedipine yapısal benzerlik göstermelerine rağmen belli farmakodinamik ve farmakokinetik farklılıklar gösterirler (99).

**Tablo 2.1** Bazı 1,4-Dihidropiridin Türevi İlaçlar

	X	R	R'	Y
<b>Amlodipin</b>	2-Cl	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
<b>Benidipin</b>	3-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>
<b>Silnidipin</b>	3-NO <sub>2</sub>			-CH <sub>3</sub>
<b>Felodipin</b>	2,3-Cl <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>
<b>İsradipin</b>		-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
<b>Lasidipin</b>		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>
<b>Lerkanidipin</b>	3-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>
<b>Manidipin</b>	3-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>
<b>Nikardipin</b>	3-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>
<b>Nifedipin</b>	3-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
<b>Nilvadipin</b>	3-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
<b>Nimodipin</b>	3-NO <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		-CH <sub>3</sub>
<b>Nisoldipin</b>	2-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> <i>i</i>	-CH <sub>3</sub>
<b>Nitrendipin</b>	3-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>

Kalsiyum kanal blokörlerinin başlıca etki yerinin eksitasyon-kasılma için hücre dışı kalsiyum akışının inhibisyonunu sağlayan voltaj bağımlı kanallar olduğuna inanılır. Kalsiyum kanal blokörleri, yalnızca direkt olarak sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunu azaltmaz, aynı zamanda hücre içi depolardan kalsiyum salınımının azalmasına da neden olur (100).

Düz kaslardaki kalsiyum kanalları, yavaş ve hızlı inaktivasyon karakteristiklerine göre L- ve T- tipi kalsiyum kanalları olarak tanımlanır (101). L- tipi kalsiyum kanalları,  $Mg^{2+}$  iyonları ve nifedipin, nimodipin, isradipin gibi DHP'ler tarafından inhibe edilir (102). L-tipi kalsiyum kanallarının fonksiyonu, guanozin-5'-trifosfat (GTP) bağlı proteinler ve düz kaslar üzerinde negatif etkiye sahip fosforilasyon ile düzenlenebilir (100, 103).

L-tipi kanallar için, klinik olarak kullanılan 1,4-DHP'lerin etkilerinin vasküler selektivitesi ve vazodilatör özellikleri, vasküler endotelial hücrelerden nitrik oksit (NO) salımını stimüle etme yeteneğinden kaynaklandığını gösteren kanıtlar vardır (104). Böyle bir etki, vasküler düz kas hücrelerinde, kalsiyum kanallarının direkt blokajı ile oluşturulan vazodilatasyona eklenebilir. Endotelial NO sentaz (eNOS), L-arjinini vasküler düz kas hücrelerine difüze olan ve vasküler gevşemeyi sağlayan NO'e dönüştürür (105-107). 1,4-DHP'lerin NO salıcı etkisi, terapötik konsantrasyonlarda görülür ve endotelial hücrelere kalsiyum akışının stimülasyonunu içerir (108-110).

Kalbin kasılma gücü, kardiyak etki potansiyeli süresince hücre membranından kalsiyum akışı ile kontrol edilir. Miyokardiyal ve vasküler düz kas kalsiyum hareketi iki tip kanal tarafından düzenlenir. Birincisi membran depolarizasyonu ile aktive olan kanallardır ve hücre membranı boyunca voltajda değişikliğe neden olur ve sonuç olarak kalsiyum kanalları açılır. Böylece hücre dışı kalsiyumun hücre içine girişine izin verilir ve kas kasılması başlar. İkinci tip kanallar,  $\alpha$  reseptörlere norepinefrinin bağlanması ile hücre içi depolardan kalsiyum salınımını düzenleyen kanallardır. Prensipte olarak kalsiyum kanal blokörü ilaçlar, voltaj duyarlı kanallar boyunca hücre içine kalsiyumun girişi ile etkileşirler. Ayrıca bazı kalsiyum antagonistlerinin yüksek konsantrasyonu,  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler üzerinde kompetitif mekanizma ile norepinefrinin etkilerini bloke edebilir (14).

$K^+$  Katyonların ve aminoasitlerin transmembran geçişleri, hücre içi reaksiyonların nedeni olarak bilinir. Kalsiyum, çeşitli regülatör ve sinyal süreçlerinde hücresel aktivitede önemli bir role sahiptir. Kalsiyum akışı epinefrin veya teofilin gibi kardiyostimülan ilaçlar ile artırılabilirken, kalsiyum kanal blokörleri ile inhibe edilir. Kalsiyum hücre içine, kimyasal veya elektriksel orjinli transmembran sinyallerin kontrol ettiği kalsiyum kanalları aracılığıyla girer. Kalsiyumun hücre



içine girişini bloke eden ilaçlar “kalsiyum antagonistleri“ olarak isimlendirilir. Bu grup ilaçlar, angina pektoris, hipertansiyon ve birçok kardiyovasküler hastalığın tedavisinde önemlidir. Bu grup ilaçların özellikle kardiyak, periferik ve serebral düz kaslar başta olmak üzere birçok dokuda, kalsiyum akışını inhibe ederek etki gösterdikleri öne sürülmüştür.

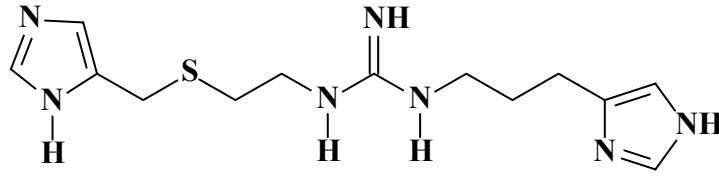
1981 yılında, kardiyak membranlarda ve daha sonra diğer dokularda DHP’ler için yüksek afiniteli bağlanma yöreni keşfedilmiştir. DHP kalsiyum antagonistleri için beyin membranındaki reseptörlerin karakteristikleri, nifedipinin güçlü bir analogu olan <sup>3</sup>H-nimodipin kullanılarak incelenmiştir. Beyin, kalp, bağırsak, karaciğer, böbrek ve çeşitli endokrin organlar, işaretlenmiş DHP kalsiyum antagonistleri ile etkileşen bağlanma yörelerine sahiptir (111).

Nitrovazodilatör bir ilaç olan nitrogliserin bir NO donörüdür ve vasküler düz kaslarda siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini düşürmek için guanilat siklazı aktive ederek gevşemeyi artırır. Nitrovazodilatörler, angina pektoris ve akut miyokardiyal infarktüs tedavisinde yararlı bileşiklerdir. 1,4-DHP halkasının üç numaralı konumunda nitro grubu içeren bileşikler nifedipine göre femoral ve vertebral arteriyel kan akışını arttırdıkları bulunmuştur. 1,4-DHP’lerin 1,3-dinitrooksi-2-propil analoglarının güçlü kalsiyum kanal antagonist bileşikler olduğu ve *in vivo* NO açığa çıkardıkları keşfedilmiştir.

Kombine ilaç tedavisine alternatif olarak bir ilaçta birden fazla farmakolojik aktiviteyi taşıyan kardiyovasküler hibrit ilaçlar önem kazanmaktadır. Bu amaçla 1,4-DHP halkasının beş numaralı konumundaki ester gruplarının nitroksialkil grupları ile yerdeğiştirdiği türevler sentezlenerek beş numaralı konumdaki süstitüentin NO donörü olarak aktivite göstermesi amaçlanmıştır. Böylece üçüncü kuşak kalsiyum kanal modülatörleri bir kardiyoselektif agonist olarak konjestif kalp yetmezliği tedavisinde ideal terapötik profile sahip olmuştur. NO donörleri ayrıca platelet agregasyonu ve adhezyonu inhibe edici, immünostimülan ve antikanser etkilere sahiptir. Miri ve diğerleri (54), bu verilere dayanarak, nitroksialkil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-piridinil/2-trifluorometilfenil)-5-piridilkarboksilatları sentezlemişlerdir.

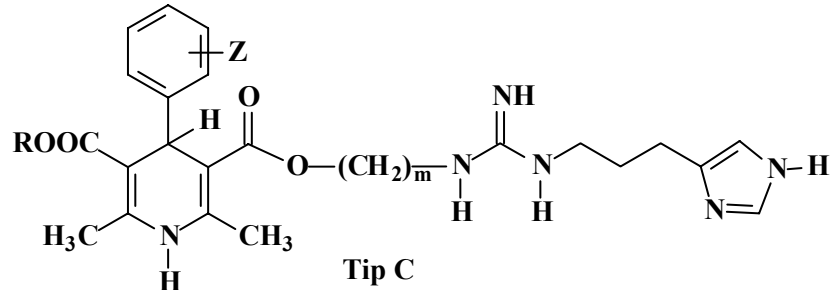
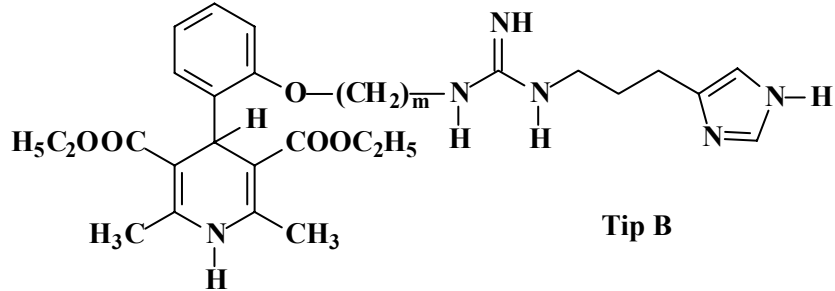
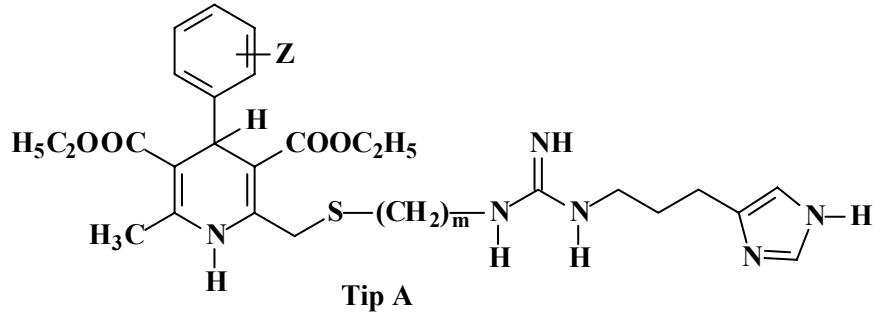
Nifedipin ve nikardipin gibi ilk kuşak 1,4-DHP'ler klinikte geniş kullanıma sahip olsalar da kısa etki süreleri bu ilaçların dezavantajıdır. Amlodipin ve tiyamdipin gibi ikinci kuşak 1,4-DHP'ler farklı farmakokinetik profile sahiptir. Uzun plazma yarı ömrü ve % 100 oral biyoyararlanım gibi farmakokinetik özellikler uzun etki süresi ve günde bir kez alımla güçlendirilmiş antihipertansif etkinin sürdürülmesini sağlar. Miyokardiyal kasılmayı kontrol eden kasılmalardan biri sempatik sinir sistemi aracılığı ile olmaktadır. Konjestif kalp yetmezliği, sempatik sinir sistemi tarafından kateşolamin düzeyinin artırılması ile miyokardiyal inotropik kasılmanın sonucudur. Kalbin yüksek düzeyde endojen kateşolaminlere maruz kalması miyokardiyal  $\beta_1$ -adrenoreseptörlerin sayısını ve duyarlılığını azaltmaktadır. Kalp kateşolamin stimülasyonuna daha az duyarlı hale gelmesine rağmen diğer mekanizmalar kardiyak kasılmayı artırır. Bu mekanizmalardan biri, histamin  $H_2$  reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir. Miyokardiyal histamin  $H_2$  reseptörlerinin stimülasyonu adenilat siklaz sistemini aktive eder ve sonuç miyokardiyal kasılmanın stimülasyonudur. Histamin  $H_2$  agonist olan impromidin, doğal agonist histaminden 48 kez daha güçlüdür. *In vivo* olarak impromidin insanda pozitif inotropik etki gösterir ve kardiyak verimi artırır. Kalp hızı sabit kalırken sistemik arteriyal kan basıncını azaltır. İmpromidin'in gastrik asit salgısının güçlü stimülatörü olması ve diğer kardiyak stimülanlar gibi aritmilere neden olabilmesi dezavantajıdır. İmpromidin'in taşıdığı imidazolinpropilguanidin ile histamin  $H_2$  agonistik aktiviteden sorumlu olduğu, metilimidazol grubunun ise afiniteye katkısı olduğu düşünülür. Pozitif inotropik ve vazodilatör etkilerin bir ilaçta kombinasyonu, eğer  $\beta_1$  adrenerjik sistemden bağımsız olarak kardiyak performans geliştirilebilirse konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde yararlı olabilir. Bu amaçla kalsiyum kanal blokör aktiviteye ilaveten kardiyotonik aktiviteye sahip DHP'ler tasarlanmıştır. Bu şekilde iki aktivitenin bir ilaçta toplandığı moleküller yeni ve ilginç araştırma konularıdır. Christiaans ve diğerleri (112), vazodilatör etkili 1,4-DHP ve pozitif inotropik aktiviteli histamin  $H_2$  agonist aktiviteye sahip negatif inotropik bir moleküle ulaşmaya çalışmışlardır. Yapısal modifikasyonlar impromidin üstünde olmuştur.

İmpromidin'in  $H_2$ -nonspesifik yapısal bölümü 1,4-DHP'ler ile değiştirilerek potansiyel vazodilatör özellikler moleküle kazandırılmaya çalışılmıştır. Bu amaçla histamin  $H_2$  agonist ve 1,4-DHP yapısını taşıyan hibrit moleküller sentezlenmiştir.

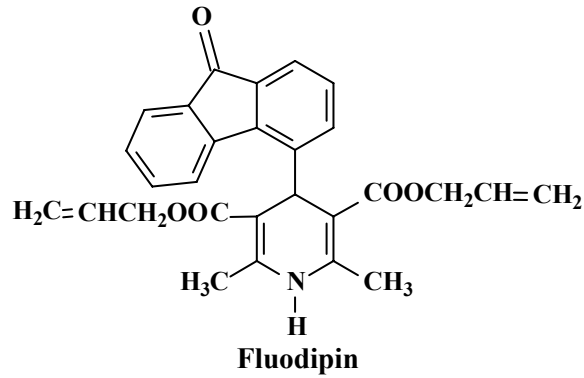


**İpromidin**

A tipi hibrit moleküllerde DHP'nin ikinci konumuna bir alkiltiyometil zinciri ile bağlı histamin H<sub>2</sub> agonistik kısım getirilmiştir. B tipi hibrit moleküllerde ise DHP'nin 4-fenil halkasına bir alkoksi zinciri ile bağlı histamin H<sub>2</sub> agonistik kısım getirilmiştir. C tipi hibrit moleküller 1,4-DHP'nin ester grubuna bağlı histamin H<sub>2</sub> agonistik yapı içermektedir. Bu üç grup içinde, ikinci kuşak DHP'leri taşıyan A tipi hibrit moleküllerin en yararlı farmakokinetik profile sahip olduğu ve ümit verici hibrit moleküller olduğu görülmüştür.



Miyokardiyal oksijen tüketimindeki azalma kalp hızını ve kasılmasını azaltır, böylece ilaçların antiiskemik etkisine katkıda bulunur. Baş ağrısı ve periferik ödem gibi vazodilatasyona neden olan bazı yan etkiler nedeni ile daha etkin 1,4-DHP türevi elde etmek için nifedipin üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış ve trisiklik süstitüent taşıyan 1,4-DHP türevlerinin güçlü ve seçici bradikardik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu amaçla ksanton, flurenon gibi trisiklik gruplar taşıyan fluodipine analog 1,4-DHP türevleri sentezlenmiş ve kobay, sıçan ve tavşandan elde edilen kardiyak ve vasküler dokularda aktivite çalışmaları yapılmıştır. Bu bileşiklerin yüksek doku selektivitesine sahip oldukları görülmüştür (40, 113-120).



1,4-DHP türevlerinin etki mekanizması, kalsiyumun hücre içine girişinin, kalp ve damar düz kasında bulunan kalsiyum kanallarının geri dönüşlü olarak inhibe edilmesi yolu ile önlenmesidir. 1,4-DHP halkasının dört numaralı konumundaki süstitüent sabit tutulup, üç numaralı konumda değişik ester grubu içeren türevlerin sentezlenmesi son yıllarda ağırlıklı olarak çalışılmaktadır. Böylece bu türevlerin etkinliğinin ve doku selektivitesinin arttığı gösterilmiştir. Yapı-aktivite çalışmalarında, nifedipin molekülünde 1,4-DHP dört numaralı konumundaki *o*-nitrofenil halkası yerine aromatik veya heteroaromatik süstitüsyonun selektiviteyi ve aktiviteyi arttırmada önemli olduğu kanısına varılmıştır. Üç numaralı konumdaki ester süstitüentinin uzunluğu ile aktivite arasında doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir (117).

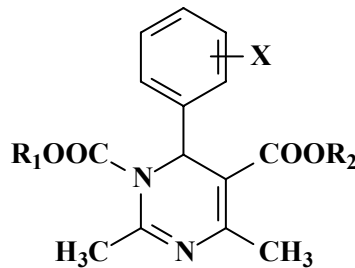
Nifedipin, diltiazem ve verapamilin kardiyovasküler profilleri karşılaştırıldığında, ilk kuşak kalsiyum kanal antagonistlerinin farklı kardiyovasküler profillere sahip oldukları ve buradan yola çıkarak bu grup bileşiklerin kalsiyum kanallarında farklı yörelere bağlanarak aktivite gösterdikleri söylenebilir. Önemli bir

gözlem de 1,4-DHP serilerinde yapılan küçük moleküler değişiklikler ile vazokonstrüktör ve kardiyokseletrator etkili güçlü kalsiyum kanal aktivatorlerine ulasılmasıdır. Bütün bu gözlemler, kalsiyum kanalları üzerindeki farklı resptör yörelerinin aşğıdaki genel özelliklere sahip olduğunu göstermektedir:

- Aktivator ve antagonist ligantlar için spesifik bağlanma yöreleri,
- İyon kanalının geçirgenlik ve açılıp kapanmasına bağlanma yöresinin katılımı,
- Homojen ve heterojen etkiler (hastalık hali ve genetik özellikler) tarafından düzenlenme,
- Hastalık durumunda fonksiyon değişimi.

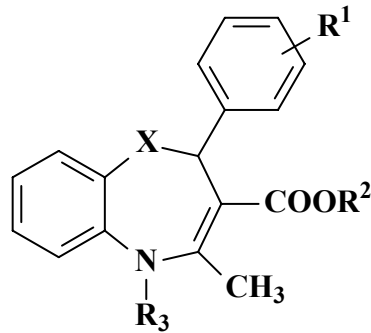
Sonuç olarak voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının heteromerik T, L, N, P/Q ve R alt tiplerinin  $\alpha_1$  alt birimi ile birlikte kanalın ana biyofiziksel ve farmakolojik özelliklerini belirlediği, diğer alt birimler olan  $\alpha_2$ ,  $\delta$ ,  $\beta$ , ve  $\gamma$  ile iyon kanalının bütünlüğü ve ilaç bağlanma ve geçiş özelliklerinin değiştirildiği söylenebilir.  $Ca_v1$  ile ifade edilen L tipi kanallar 1,4-DHP türevlerine duyarlıdır (8, 9, 121).

Tedavide nifedipin ve verapamil kullanımının bazı dezavantajları vardır. Plazma ömürlerinin oldukça kısa olması nedeniyle bu ilaçlar yeterli klinik etkiyi oluşturmak gün içinde tekrarlanan dozlarda alınmalıdır. 1967 yılından beri uzun etki süreli, güçlü vazodilatör bileşiklere ulaşmak için çok sayıda DHP türevi sentezlenmiştir. Daha sonra Bayer A. G. tarafından DHP yapısına analog dihidropiran, dihidrotiyopiran, dihidropiridazin ve dihidropirazin türevleri sentezlenmiştir. Cho ve diğerleri (122), 1,4(3,4)-dihidropirimidin türevlerinin, anestezi altındaki köpeklerde vertebral arter üzerindeki vazodilatör etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada DHP reseptörüne iyi afinite için gerekli olan bir numaralı konumdaki azota bağlı hidrojenin olmaması durumunun aktiviteye olan etkisi incelenmiştir. Bazı dihidropirimidin yapısına sahip bileşiklerin dihidropiridinlerle kıyaslanabilir hipotansif etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.



Farklı dokularda bulunan kalsiyum kanallarının çeşitli alt tiplerinin keşfi DHP türevlerinin doku selektivitesini açıklamaktadır (53).

Diltiazem ve benzeri moleküller için yapılan çalışmalar oldukça azdır. Çeşitli farmakolojik özelliklere sahip verapamilin az aktif olduğu bulunmuştur. Verapamilin farklı farmakolojisi göz önünde bulundurularak ve diltiazem yapısı temel alınarak yeni moleküller ve nifedipin tasarlanmıştır. Bu çalışmalar, bu bileşiklerin yapılarının farklı karakteri nedeni ile oldukça karmaşıktır. Atwal ve diğerlerinin (123) çalışmasında, diltiazem ve nifedipin molekülünün sadece yarısının reseptöre bağlanmak için gerekli olduğu varsayımıyla sentezlenen yapılardan DHP mimik aktivite beklenir. Bu çalışmadaki bileşikler *in vitro* düz kas gevşeticisi olmalarına rağmen hipertansif sıçanlarda antihipertansif etki göstermemiştir. Benzotiyazepin ve benzodiazepinler, voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının seçici blokörleridir. Bu moleküller azot atomunda hidrojen olduğu sürece DHP mimik etki gösterir. Azot atomu, (2-dimetilamino)etil grubu ile süstitüe edildiğinde diltiazeme benzer *in vitro* kalsiyum kanal bloke edici aktivite göstermiştir.



**X:** S, SO<sub>2</sub>, NH

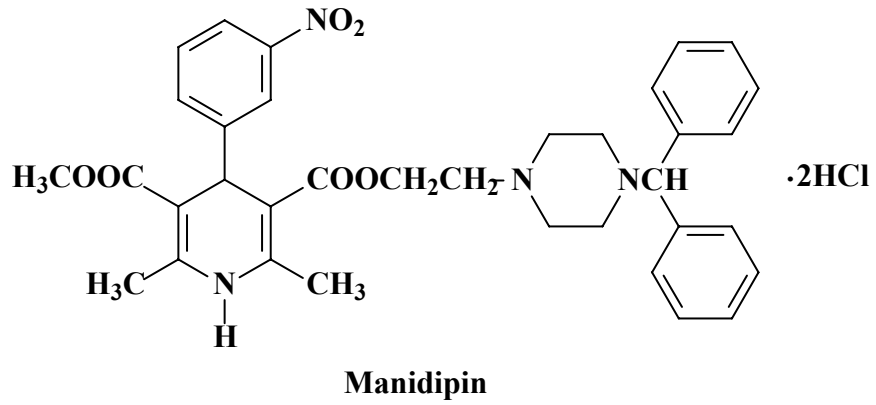
**R<sup>1</sup>:** o-, m-, p-NO<sub>2</sub>, H, OCH<sub>3</sub>

**R<sup>2</sup>, R<sub>3</sub>:** alkil

Nitrogliserin, izosorbit dinitrat ve nikorandil gibi ilaçları da içeren organik nitrat bileşikleri pek çok damar düz kası dokusunda salgılanan ve gevşemeyi sağlayan cGMP salınımını artırır. Diğer taraftan 4-aril-1,4-DHP türevlerinin de voltaja duyarlı kalsiyum kanallarına afinitesi yüksektir. Her iki grupta hipertansiyon ve angina pectoris tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Buradan hareketle yapılan bir araştırmada, nitro grubu taşıyan kalsiyum kanal blokör moleküller üzerinde

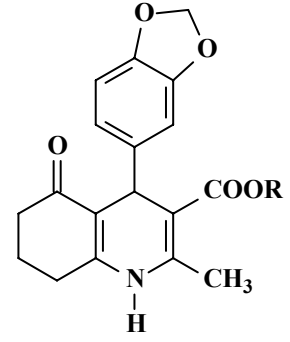
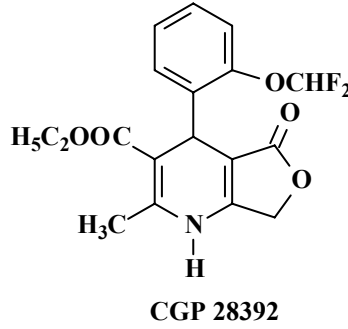
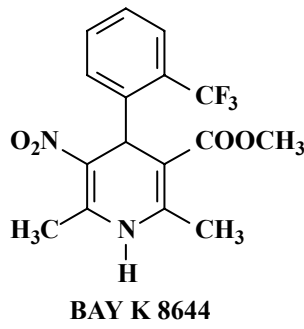
çalışılmıştır. Bu çalışma için ester grubu yerine nitro grubu taşıyan 1,4-DHP türevleri sentezlenmiştir (19).

Ateroskleroz, kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır ve otopsi raporlarına göre fibrotik ve kalsifiye plak kopması ile son bulur. Bu hastalık, hiperkolestrolemi, subintimal bölgede lipit birikimi, endotelyuma monosit adhezyonu ve penetrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu ve kollajen oluşumu ile başlar. Lezyon oluşumunu ile sonuçlanan olayların ve koruyucu faktörlerin belirlenmesi giderek artan bir öneme sahiptir. Nayler ve diğerleri (124), uzun etki süreli bir kalsiyum kanal blokörü olan manidipin'in yüksek kolesterolle beslenmiş tavşanlar üzerinde lezyon oluşumundaki etkisini incelemiştir.



Bu çalışmaya göre manidipin, plazma kolesterol seviyelerini düşürmüş, torasik ve abdominal aort dokusundaki kolestrole bağlı kalsiyum artışını azaltmış ve torasik aort duvarında sudanofilik-pozitif lezyon oluşumunu azaltmıştır.

1,4-DHP türevleri kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde çok büyük bir öneme sahiptir. BAY K 8644 ve CGP 28392 ise aynı nifedipin gibi voltaja duyarlı L tipi kalsiyum kanalları üzerinden pozitif inotropik ve vazokonstrüktör etkileri ile nifedipinin etkisini tam tersine çevirebilirler. Terapötik açıdan kullanışlı bir kardiyotonik etki için bu etkiler birbirinden ayrılmalı, kardiyoselektif türevler elde etmek üzerinde yoğunlaşılmalıdır. Rose, çalışmasında 3,4-metilendioksifenil türevlerini çalışmış ve ester gruplarını modifiye ederek bileşiklerin farmakolojik etkilerini araştırmıştır (51). Yapılan araştırmada, BAY K 8644'un nifedipin ile reseptörün aynı yöresine afinite gösterdiği ve pozitif inotrop ve vazokonstrüktör etkili olduğu bulunmuştur.



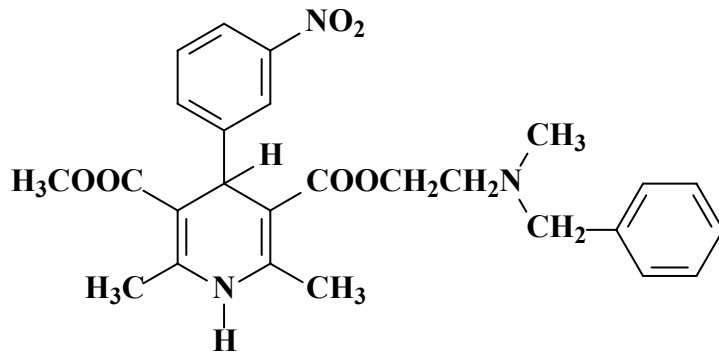
Yüksek doz nifedipin verilmiş ve fenobarbital ile anestezi yapılmış köpeklerde, aynı dozda BAY K 8644 injeksiyonu ile periferik dirençte artış, periferik ve sol ventrikül basıncı ve sol ventrikül kasılmasında artış görülmüştür. İzole kobay kalbinde BAY K 8644 kalp kasılmasını, koroner direnci ve yüksek dozlarda kalp atım hızını arttırmıştır (125).

BAY K 8644'ün kalsiyum hareketindeki rolünü araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, izole tavşan aort şeritleri, düşük konsantrasyonda kalsiyum çözeltisinde bekletilmiş ve daha sonra potasyum katyonu ile depolarize edilmiş, daha sonra kasılma ve ortamdaki kalsiyum oranı arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre nifedipin, kalsiyum kanalları üzerindeki kalsiyum hareketinin kompetitif inhibisyonunu taklit etmektedir ve BAY K 8644'de aynı reseptör yöresine etki etmektedir. BAY K 8644, bilinen diğer reseptörlere spesifik olarak bağlanmamaktadır. BAY K 8644 koroner arterlerin kasılmasını artırsa da kalsiyum kanal blokörlerine karşı bir antidot olarak faydalı bulunmamaktadır (126).

Hayvanlar üzerinde yapılan vazodilatör ilaçlar için görüntüleme çalışmalarında, bazı 1,4-DHP türevleri güçlü ve uzun etki süreli serebral ve koroner vazodilatör aktivite göstermişlerdir. Bunlar arasında seri numarası YC-93 olan, 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilik asit 3-[2-(N-benzil-N-metilamino)]-etil ester 5-metil ester hidroklorür tuzu, en güçlü serebral ve koroner vazodilatör aktiviteli bulunmuştur. YC-93, serebral ve koroner etkileri açısından intravenöz kullanımla papaverinden 100 kat daha etkilidir ve daha uzun etki süresine sahiptir. LD<sub>50</sub> değeri sıçan ve fare çalışmalarında papaverin ile aynı bulunmuştur. Dolayısı ile YC-93 geniş bir terapötik indekse sahiptir. Kan basıncında oluşturduğu düşüğe bağlı olarak YC-93 kalp atımında ufak bir artışa neden olmuştur. YC-93,



intramuskuler uygulama ile efektif olarak vertebral kan akımını arttırmıştır. YC-93, sindirim sistemi yolu ile alınması halinde çabuk ve tam absorpsiyona uğrar ve karaciğer tarafından çok çabuk metabolize edilir. Bu sebeple oral kullanımdaki terapötik doz intravenöz kullanımdan 100 kat daha fazladır. YC-93'ün etkisi propanolol, atropin ve difenhidramin ile değiştirilememiştir. Bu da etki mekanizmasında adrenerjik, kolinerjik veya histaminerjik mekanizmanın rol almadığını gösterir (127).

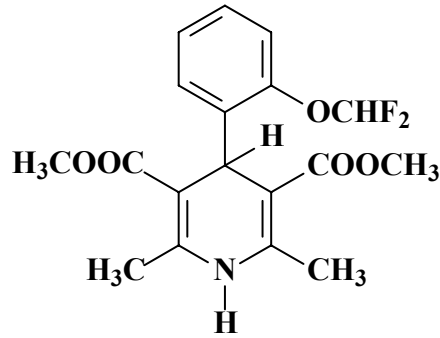


YC-93

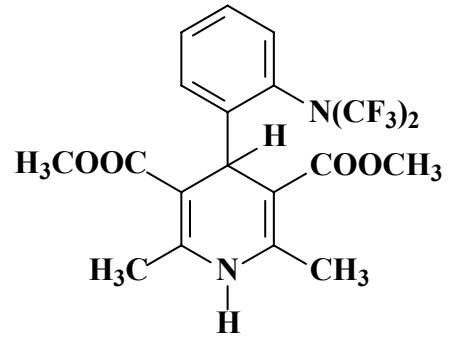
Rose'un çalışmasında sentezlenen heksahidrokinolin türevleri, düz kaslar üzerinde kalsiyum antagonistik aktivite oluşturmuşlardır. 1,4-DHP karboksilatlarla karşılaştırıldıklarında heksahidrokinolinler daha az reseptör afinitesi göstermiştir. Lakton yapılu türevler daha az aktiftir. Bunun sonucu olarak, serbest bulunan bir ester grubunun üzerinde süstitüent taşımayan DHP çekirdeği azot atomu gibi aktivite için önemli olduğu görülmüştür (51).

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için en çok üzerinde durulan fizyolojik sistemler kalsiyum modülatörleri ve renin-anjiyotensin inhibitörleridir. Genel olarak, ilaç molekülüne fluor atomu veya fluor taşıyan grupların girişi ile molekülün toksik etkisi azalır ve dayanıklılığı artarken biyolojik aktivite ya değişmez ya da gelişir. Yagupolskii ve diğerleri (128, 129) lipofilitesi ve yüksek bağ enerjisi nedeni ile fluor atomu taşıyan süstitüentler üzerinde durarak istenen biyolojik özelliklere sahip bileşiklerin tasarımı için genellemeler yapmaya çalışmışlardır. Bu amaçla, ilk olarak 4-aril-1,4-DHP türevlerinin bazı yapı-etki ilişkilerini gözden geçirmişlerdir. Daha sonra nifedipin molekülü 4-aril yapısının orto konumuna fluorlanmış karbon, oksijen,

kükürt ve azot atomları getirerek farmakolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Bu molekülün aromatik halka üzerinde nitro grubu taşıyan türevlere üstünlüğü, ışığa karşı olan dayanıklılığıdır. Diğer bir avantajı ise düşük toksisitesi ve uzun süreli kullanım için çabuk kabul edilir olmasıdır. Çalışılan bileşikler arasında en aktif olanı, fenil halkası üzerinde orto konumunda N,N-ditri fluorometil grubu taşıyan bir türevidir (Bileşik I). Güçlü vazodilatör aktivitesi kalbin pompalama fonksiyonunu arttırmıştır. Negatif inotropik etkisine rağmen kardiyak verim ve kalp hızı % 15 artmıştır. Etkinin süresi ve kararlılığı (iki saatten fazla) 1,4-DHP yapısının karakteristik özelliğidir. Bileşik farmakolojik profil ve aktivite seviyesi bakımından nifedipin ve foridon ile karşılaştırılabilir.

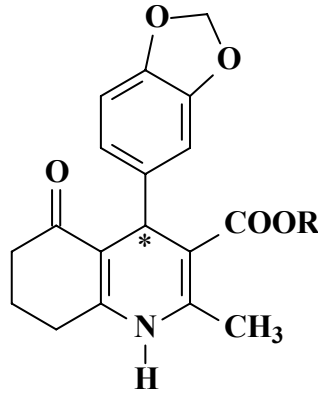


**Foridon**



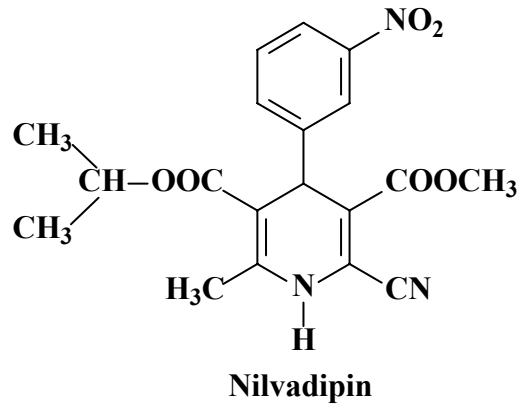
**Bileşik I**

1,4-DHP türevi kalsiyum kanal blokörlerinde kardiyovasküler yetersizliklerde terapötik aktivite için ön koşul kalbe selektivitedir. Ancak sahip olunan yapı etki ilişkilerine göre agonizm-antagonizm farkı, selektivite için gerekli yapısal özelliklerin belirlenmesine engel olmaktadır. Rasemik heksahidrokinolinler ve 5-oksoindeno-1,4-dihidropiridinler düz kaslar üzerinde simültane kalsiyum antagonistik etki oluşturmuş ve elektriksel olarak stimüle edilmiş kobay sol atriumunda pozitif inotropik etki oluşturmuştur. DHP reseptörünün, stereoselektif olduğu ve asimetric DHP türevlerinin enantiyomerlerinin değişken reseptör afinitesi yanında birbirine zıt farmakolojik etkiye de sahip olabildikleri iyi bilinmektedir. Bu yapısal özellikleri birbirinden daha iyi ayırt edebilmek maksadı ile Rose ve diğerleri (73), heksahidrokinolin enantiyomerlerini saf olarak sentezlemiştir.



Her iki enantiyomer de düz kas dokusunda özellikle de aortik dokularda kalsiyum antagonistik aktivite göstermiştir.  $EC_{50}$  ve maksimum aktivite derecesi her enantiyomer için farklı bulunmuştur. Maksimum kasılma inhibisyonu (S)-(-) izomer için % 84 bulunmuştur. Aynı çalışmada, nifedipinin aktivitesi % 70 olarak bulunmuştur.  $EC_{50}$  değerlerinin karşılaştırılması durumunda (S)-(-) enantiyomeri, rasemik karışımdan 10 kat ve (R)-(+) enantiyomerinden 100 kat daha yüksek aktiviteli bulunmuştur.

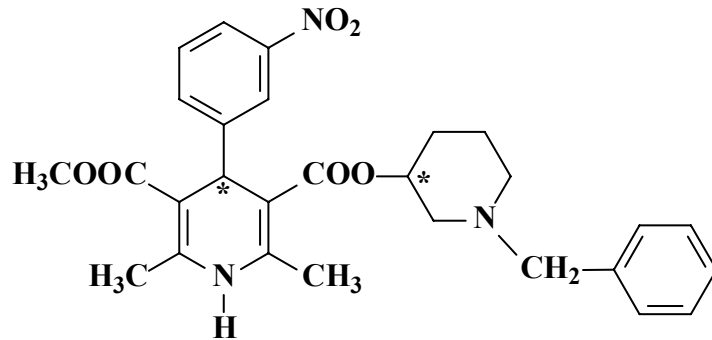
Miyamae ve diğerleri (130) tarafından geliştirilen, ışığa karşı dayanıklı ve güçlü bir kalsiyum kanal antagonisti olan nilvadipin, DHP halkası üzerindeki 2, 3, 5 ve 6 numaralı konumlarda bulunan dört adet farklı süstitüentleri ile karakterizedir.



Diğer bütün nifedipin türevi kalsiyum kanal blokörlerinde olduğu gibi DHP çekirdeği N-1 ve C-4 tepe noktalarına sahip kayak konformasyonundadır. DHP halkasının genişliğiyle *orto* ve *meta* süstitüe nifedipin antagonistlerinin aktivitesi arasında bir ilişki vardır ve aktif bileşikler daha küçük düzlemsellikten sapma açısına sahip olan bileşiklerdir. Nilvadipin, nifedipinden 5-6 kat daha aktif olmasına rağmen

nifedipinden daha büyük bir halka kırılmasına sahiptir. C-4 fenil halkası pseudo-aksiyal konformasyondadır. Bütün nifedipin türevlerinde olduğu gibi fenil halkasının orto konumdaki hidrojenleri ile ester karbonilleri arasında bir hidrojen bağı bulunmaktadır. Nifedipin türevlerinde C-4, fenil halkası bağı rotasyonu çözelti halinde minimumdur ancak yapılan araştırmalara göre nilvadipin molekülü C-4, fenil halkası bağı çözelti halde rotasyona uğramaktadır. Bu bilgiler, bilinen 1,4-DHP yapı-etki ilişkileri ile çelişmektedir (130).

Muto ve diğerleri (131), ester gruplarından birinin yerine heterosiklik bir halka taşıyan asimetric 1,4-DHP türevleri ve bunların antihipertansif etkileri üzerine çalışmıştır. Çalıştıkları yapılar arasında 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinkarboksilik asit 1-(fenilmetil)-3-piperidinil ester molekülünü spontan hipertansiyonlu sıçanlar üzerinde yüksek güçlü ve uzun etki süreli olarak analiz etmişler ve enantiyomer ayrımını yaparak izomerlerin aktivitelerini karşılaştırmışlardır. Spontan hipertansif sıçanlarda intravenöz alımda (+) izomerin, (-) izomerden 30-100 kat daha aktif olduğunu göstermişlerdir.

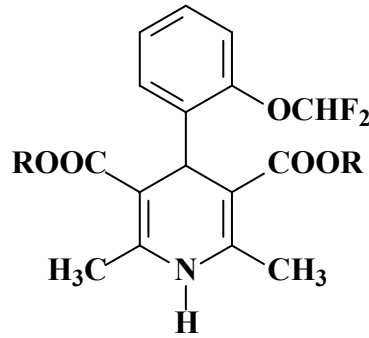


### **Diğer farmakolojik özellikler**

Merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunan 5-hidroksitriptamin reseptörleri, platelet agregasyonu ve düz kas kasılmasını da içeren birçok fizyolojik fonksiyonda önemlidir. Bu çeşitli fizyolojik fonksiyonlar, farklı genler tarafından kodlanmış, 5-HT reseptör alt tipleri tarafından yönetilir. Bunlardan 5-HT<sub>2A</sub> reseptörleri, platelet agregasyonu, damar ve diğer düz kas kasılmalarında önemlidir. 5-HT<sub>2A</sub> reseptörleri, hücre içi depolardan kalsiyum salımını artırarak veya kalsiyum kanallarını aktive ederek intraselüler kalsiyum düzeyini artırır (132).

Fizyolojik çalışmalar kalsiyum paroksimal deşarjlardaki kalsiyum akışının epileptik aktivite ile ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, kalsiyum kanal blokörlerinin antiepileptik ve antikonvülsif etkilerinin incelenmesine yol açmıştır (133).

Desai ve diğeri (134), 1,4-DHP-3,5-dikarbamoil türevlerinin potansiyel antitüberküler bileşikler olabileceğini göstermişlerdir.



$\beta$ -Laktam antibiyotiklerin kan beyin engelini aşması pek çok çalışmaya konu olmuştur. Pop ve diğeri (135), bu bileşiklerin yapısına dihidropiridin ve dihidroizokinolin yapılarını bağlayarak kan beyin engelini geçme özelliklerini incelemiştir.

Beyin dokusunun iskemiden korunma stratejileri çok çeşitlidir. Bunlardan biri, serebral kan akımının artırılması ve iyonik hemostazın bozulmasının, özellikle hücre ölümüne neden olduğu düşünülen hücre içi kalsiyum artışının önlenmesidir. Bu amaçla kalsiyum kanal blokörleri kullanılır. Buna ek olarak, platelet aktive edici faktörde (PAF) güçlü bir beyin ödemi mediyatörüdür ve iskemiyeye yol açar. Kalsiyum ve PAF antagonistleri, akut felcin tedavisi için kullanılmaya değer terapötik ajanlardır. Chen ve diğeri (136), PAF antagonistik etkisi de olan bazı 1,4-DHP türevlerinin postiskemik ödemde kan beyin engelini aşılması ve gecikmiş nöron ölümü üzerindeki etkilerini incelemiştir.

Amerikan tripanozomasi (chagas hastalığı), Latin Amerika ülkelerinde ciddi bir sağlık problemidir. Yirmi milyonun üzerinde insan, hastalık nedeni olan protozoa üyesi tripanozoma cruzi (T. Cruzi) enfeksiyonuna yakalanmış bulunmaktadır. Bu

hastalığın tedavisinde iki nitroheterosiklik molekül olan nifurtimoks ve benzonidazol kullanılmakta ancak bu ilaçların % 40-70 oranda görülen yan etkileri nedeni ile hastaların yarısı tedaviyi yarıda kesmek zorunda kalmaktadır. Hastalığın tedavisinde daha etkin moleküller bulmak amacıyla yapılan çalışmalar da pek çok doğal ve sentetik maddenin aktivitesi incelenmiş ancak birçoğunun toksisitesi ve çözünürlük problemlerinin olması tedaviye katılmalarını önlemiştir. Test edilen bileşikler arasında bir grup nitroaril-1,4-DHP türevi *T. Cruzi*'ye karşı aktif bulunmuştur. Bu bileşikler, parazitin büyümesinde ve yaşamasında inhibitör etkili olarak bulunmuştur. Maya ve diğerleri de (137) 3-klorofenil-1,4-DHP türevleri, felodipin ve nikardipin'in *T. Cruzi* üzerinde aktivitesini incelemiştir.

Kanser kemoterapisindeki en önemli problemlerden biri multidrug rezistansının oluşumudur. Tümör hücresi vinka alkaloidleri veya antrasiklin gibi antikanser ajanlara dirençli hale geldiği zaman, farklı yapı ve mekanizmaya sahip antikanser ilaçlara da direnç göstermektedir. 1981 yılında kalsiyum kanal blokörü verapamilin, vinkristin ve adriamisin hücre dışına hareketini önleyerek multidrug rezistansının oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Bundan sonra dihidropiridin, izokinolin, siklosporin analogları gibi pek çok yapıdaki bileşiğin aynı etki mekanizmasına sahip olduğu bulunmuştur. Bunlardan DHP türevleri, verapamil gibi kalsiyum kanal blokörü etkiye sahip olmaları dolayısı ile en çok çalışılan gruptur. Verapamil için pek çok benzer yapıdaki bileşik vinka alkaloidleri veya antrasiklinlerle kombine edilmiş ancak kalsiyum kanal blokajına bağlı kardiyovasküler yan etkiler ortaya çıkmıştır. Verapamilin enantiyomerinin kalsiyum kanal blokör aktivitesinin olmamasına rağmen MDR'ı tersine çeviren etkisinin devam etmesi bu iki etkinin birbirinden bağımsız olduğunu göstermiştir. MDR'ın üstesinden gelebilecek ve daha az yan etkiye sahip ajanlar bulmak maksadı ile Ohsumi ve diğerleri (138), verapamile olan yapısal benzerlikleri nedeni ile 1-alkil-1,4-dihidropiridin türevlerini sentezlemiştir. Molekülün bir numaralı konumunun alkilasyonu ile de kalsiyum antagonistik aktivitenin yok edilmesi amaçlanmıştır.

#### 2.3.4. Yapı-Aktivite İlişkileri

4-Aril-1,4-DHP sınıfı kalsiyum kanal blokörlerinin kalsiyum akışını inhibe ettiğinin keşfedilmesi; hipertansiyon, vasospastik anjina ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı ortaya çıkarmıştır. İlk yan etki olarak nifedipin tedavi rejimindeki hastalarda WHO'nun zaman salımlı preparatların kullanımı hakkında uyarı yapmak zorunda bırakan miyokard infarktüsü insidansında artış görülmüştür. İkinci olarak, geçmişten bugüne kalsiyum blokörü kullanan yaşlı hastalardaki kanser oranındaki artış görülmüştür. Sonuçlar olumsuz yönde olmasına rağmen kalsiyum kanal blokörleri hipertansiyon tedavisinde önemli rollerini korumaktadır ve gelişmeleri bu olumsuzlukları aşmak yönünde olmuştur. Sonuç olarak, bilinen bağlanma özelliklerine sahip yeni analoglar bulmak için yapılan çalışmalar yeniden ilgiyi çekmiştir. Membran bağlı iyon kanallarının yapı aktivite ilişkilerinin anlaşılması kimyacılar için yeni bir konuyu ortaya çıkarmıştır ve moleküllerin iyon kanallarını seçici olarak modüle edecek ligant olarak tasarımı terapötik açıdan beklentiyi karşılayacaktır. Yapı-aktivite çalışmaları, nifedipin analoglarının potensiyeli, lipofiliklik, elektronik özellikler ve aromatik halka üzerinde dağılım konumlarına bağlı olduğunu gösterdi. 1,4-DHP'lerin 3, C ve C numaralı konumlarındaki değişiklikler; potensiyelin membran seçiciliğini ve 1,4-DHP halkasının konformasyonunu değiştirir (139).

L Tipi kalsiyum kanalları üzerinde 1,4-DHP'nin yapı-etki ilişkileri, düz kas ve kalp kası üzerinde farmakolojik ve radyoligant çalışmaları ile izlenmiştir. Buna göre ikinci kuşak bir DHP olan felodipin, nifedipine göre on kat daha fazla vasküler seçicidir ve vasküler/kardiyak selektivite oranı nifedipinde 10:1 iken felodipinde 100:1'dir. Prensipte olarak aktivitenin selektivitesi bir takım faktörlerden kaynaklanır:

- Dokudaki dağılımı da içeren farmakokinetik faktörler
- Stimülasyon süresince kalsiyum mobilizasyonunun modu
- Aktive edilen kanalın sınıfı ve alt sınıfı
- Duruma dayalı etkileşimler
- Dokunun patolojik durumu, kanal regülasyonu

1,4-DHP yapısının diğer yapılara göre ayrıcalıklı olmasının sebebi  $Ca_v1$  veya L tipi kalsiyum kanallarının alt ünitelerine seçici olmasından kaynaklanır.  $Ca_v1.2a(\alpha1Ca)$  ve  $Ca_v1.2b(\alpha1Cb)$  alt üniteleri kardiyak ve damar düz kasında yoğun olarak bulunur. (8)

En uygun biyolojik aktivite için gerekli olan belli başlı özellikler şunlardır:

- Bileşik, bir numaralı konumundaki azot üzerinde sübstitüent içermemelidir.
- İki ve altıncı konumlarında mutlaka küçük birer alkil grubu olmalıdır.
- Üç ve beşinci konumlar için en etkili sübstitüentler ester gruplarıdır ancak açıl, nitro ve siyano gibi elektron çekici gruplarla yer değiştirebilir.
- En uygun aktivite için aril yapısı dört numaralı konumda bulunmalıdır. Bu noktada aril yapısı üzerindeki sübstitüentlerin konumu önem kazanır. Para sübstitüentler aktiviteyi düşürürken orto ve meta sübstitüentler artırır.

Nifedipin türevi 1,4-DHP'ler, 4-aril grubu aksiyal konumda ve 1,4-DHP çekirdeği düzlemine dik olacak şekilde kayak konformasyonunda bulunur. Ayrıca aromatik halkanın sübstitüenti de C-4 aril bağının, 4 numaralı konumundaki hidrojen atomu ile aynı tarafında bulunmalıdır. Böylece *syn*-periplanar rotamer kolaylaşır. Ester grupları ise çekirdeğin ekvatoryal düzleminde bulunur. Optimum aktivite için ester gruplarının karbonilleri, 2 ve 6 numaralı konumlardaki sübstitüentlere göre *cis* konumda olmalıdır.

4-Aril çekirdeği üzerinde bir orto sübstitüent bulunması büyük öneme sahiptir. Bu konumdaki sübstitüentler aril yapısının *syn*-periplanar ortogonal düzenini aynı ester yapılarının *cis/cis* konumlanmasını destekler. Bu konumda halojen bulunduran seriler incelendiğinde orto sübstitüentin büyümesi vazodilatör aktiviteyi arttırmıştır (129, 140).

Yapı-etki üzerine yapılan çalışmalardan birinde Hansch analizi yöntemi biyolojik aktivite ile değişen sübstitüentler sonucunda oluşan farklı fizikokimyasal özellikler arasında kantitatif ilişkileri belirlemek için kullanılmıştır. Bu metotla yapılan çalışmalar 4-fenil sübstitüe türevler üzerinde yoğunlaşmış ve düz kasa *orto meta* ve *para* sübstitüe fenil içeren türevlerin afinitesi belirlenmeye çalışılmıştır. *Orto* sübstitüe DHP'ler biyolojik aktivite ile *orto* konumundaki sübstitüentin minimum genişliği arasında bir korrelasyon olduğunu göstermiştir.

Sübstitüentlerin *meta* konumundaki değişik sterik parametreleri biyolojik aktiviteyi farklı bir biçimde etkiler. Sübstitüentin genişliğindeki en küçük artış aktiviteyi artırırken uzunluktaki artış azaltır (141).

Prototip molekül nifedipine göre yapılan yeni 1,4-DHP kalsiyum kanal modülatörlerinin tasarımı, kardiyovasküler hastalıklarda terapötik ajanların reseptöre



bağlanma yöresindeki geometrik gereklerini ortaya çıkarmıştır. Yapı-etki çalışmaları, nifedipinin 3, 4, 5 numaralı konumları aktivite ve doku selektivitesini ve 1,4-DHP halka yapısının konformasyonunu belirler. 4 Numaralı konumdaki aril halkasının süstitüentleri kalsiyum kanal antagonist aktivitede belirleyicidir ve potens sıralaması genel olarak *orto>meta>para*'dır. Hansch 1,4-DHP'leri katı halde kayık konformasyonundadır ve C-4 fenil halkası halka düzlemine dik konumlanır. 3, 4, 5 numaralı konumlardaki süstitüentler arasındaki bağısız etkileşimler 4 numaralı konumda bulunan bağların açısının deformasyonuna sebep olur ve en etkili bileşikler C-4 bağları düzlemsellikten en az uzaklaşmış olan bileşiklerdir. *Syn*-periplanar karbonil grupları 1,4-DHP kalsiyum kanal antagonistleri için ve bir CGP 28392'deki gibi sabit bir antiperiplanar karbonil grubu agonist aktivite için temel yapı olarak öne sürülebilir. Moleküler orbital konformasyonel hesaplamalarına göre kalsiyum kanal antagonistlerindeki her iki karbonil grubu 1,4-DHP halkasıyla 30°-60° arasında bir açı ile çakışan bir düzlemde yerleşmiştir. Kalsiyum kanal agonisti Bay K 8644 üzerinde bulunan nitro grubu ise 1,4-DHP düzlemine yerleşmiştir. 3, 5 numaralı konumlara bağlı grupların elektrostatik potansiyeller arasındaki fark reseptör üzerinde agonist veya antagonist aktivite farkına neden olabilir. Buna bağlı olarak, 3 numaralı konumda nitro grubu taşıyan agonistler kuvvetli negatif potansiyele sahip olarak bildirilirken, aynı konumda ester grubu taşıyan antagonistler bu bölgede pozitif potansiyel gösterir (142).

DHP türevi kalsiyum kanal modülatörleri üzerinde son yıllarda çok çalışılmasına ve geniş kullanım alanına rağmen yapısal olarak benzer moleküllerin diametrik olarak zıt farmakolojik etkiler oluşturması açıklanamamaktadır. Bir molekülün bir enantiyomerik formu agonist iken ayna görüntüsü antagonist olabilmektedir. Bay K 8644 ve CGP 28392 1,4-DHP yapısına sahip agonist bileşiklerdir. Antagonistler kalsiyum kanal aktivitesini modifiye ederek kardiyak ve düz kas kasılmasını baskılar ve farklı bağlanma yöreleri ile ilişkilidir. Antagonist nitrendipin ve agonist Bay K 8644 aynı reseptör yöresine bağlanır ve kompetitif olarak yer değiştirebilir. Bu iki bileşik, X-ışınları ile belirlenen benzer konformasyonel özelliklere sahiptir ve ayrıca benzer yapı-aktivite ilişkilerine sahiptirler. Önemli bir konformasyonel özellik, karboksi veya nitro grubunun hidrojen bağı yapabilme yeteneğidir. Konformasyonel hesaplamalar, antagonist

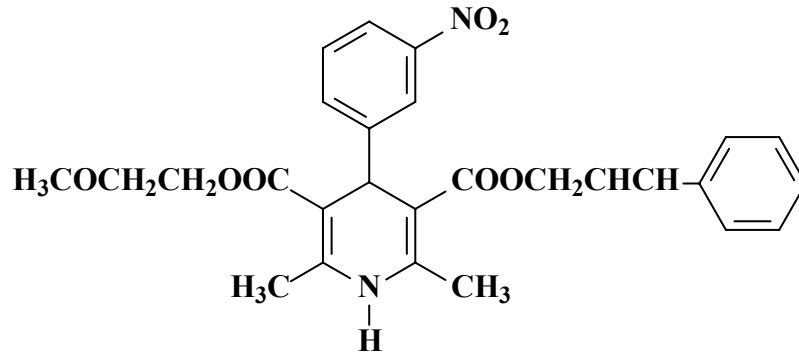
moleküllerde her iki karboksil grubunun da DHP halka düzlemini 30°-60° kesecek şekilde konumlandığını göstermiştir. Agonist Bay K 8644 bileşiğinde nitro grubu ise DHP düzleminde konumlanmıştır. CGP 28392’de ise lakton halkasında çifte bağ trans olarak kısıtlanmıştır. Bu özelliklerin ışığında bir reseptör modeli kurgulanabilir. Bu modelde moleküller reseptör ile en az üç konumdan bağlanır;

- Aromatik halka reseptörün düz kısmına bağlanır. Bu konumlanma için DHP halkasının 4-aril sübstitüentinin karakteri kanıttır. DHP halka düzleminde aromatik halkanın sapması aktivite kaybına neden olur,
- DHP halkasının amin grubu hidrojeni bağ donörüdür. Bu grubun oksidasyonu veya sübstitüsüyonu aktivite kaybına neden olur,
- Kalsiyum antagonistlerinde ester grubunun karboksil grupları ve agonistlerde nitro grubunun oksijeni ve laktonun karbonil grubu yaygın hidrojen bağı yapma bölgeleridir. Bununla birlikte farklı konformasyonel tercihler nedeni ile reseptörde farklı konformasyonlara neden olarak farklı tip aktivitelerin görülmesini sağlarlar (143).

Nifedipinin klinik başarısı, biyoyararlanımı yüksek uzun etki süreli ve günlük tek doz rejime uygun ikinci kuşak analogların araştırılmasına yol açmıştır. Nifedipinin 3’üncü, 4’üncü ve 5’inci konumlarındaki sübstitüsyon modelleri değiştirilerek etki süresi, konformasyon ve etki geliştirilmeye çalışılmıştır. C-4 bağı açısının bükülmesi ve kayık şeklindeki DHP halkasının düzlemselliği artırılarak C-3, C-4 ve C-5 sübstitüentleri arasındaki bağısız etkileşmeler nedeni ile oluşan gerginlik azaltılmış ve böylece kalsiyum antagonist aktivite artırılmıştır. Konformasyonel hesaplamalar, 1,4-DHP türevlerinin karbonil gruplarının 30°-60° kesecek şekilde konumlandığını göstermiştir. 4-Piridin sübstitüenti 4-nitrofenil sübstitüentinin izosteridir. Dolayısı ile DHP halkasında 2-, 3-, 4-nitrofenil grupları sırası ile 2-, 3-, 4-piridin ile izosterdir. Piridin azotunun ortaklaşmamış elektron çiftleri sübstitüent olarak düşünülebilir ve fenil halkasına bağlı bir sübstitüentten daha küçük bir sterik engel özelliğine sahiptir. Bu öngörü kalsiyum antagonist test sonuçları ile desteklenmiştir. Dört numaralı konumda piridil sübstitüenti taşıyan bileşiklerde aktivite sırası 2-piridil>3-piridil>4-piridil şeklindedir. Ester sübstitüentlerinin büyüklüğünün artması aktiviteyi arttırmıştır. Relatif aktivite sırası izobutil>izopropanol>metil>etil şeklindedir. Ester gruplarına sikloheksil gibi daha

büyük grupların getirilmesi halinde piridil türevlerinin aktivitesi 3-piridil=4-piridil>2-piridil şeklindedir. Bu sonuçlar 1,4-DHP kalsiyum antagonistlerinin 3 ve 5 numaralı konumlarda küçük ester süstitüentleri ile 4 numaralı konumda 2-piridil veya 2-süstitüe fenil gruplarının veya 3 ve 5 numaralı konumlarda büyük ester süstitüentleri ile dört numaralı konumda 3-piridil veya 3-süstitüe fenil gruplarının aktivite için gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Konformasyonel ve sterik faktörler, moleküllerin 1,4-DHP reseptörlerine bağlanmasında önemli rol oynar. DHP'nin amin grubunun hidrojen bağı yapma gücü ester grup oryantasyonu ve ester grubunun hidrofobik uyumu gibi yapısal farklılıklar kalsiyum antagonistlerinin kalsiyum kanallarını kapatmasını kontrol edebilir (144).

Silnidipin (FRC-8653) yeni sentezlenmiş, etkisi geç başlayan ve uzun süre devam eden, diğer kalsiyum kanal blokörleri ile karşılaştırıldığında daha geç başlayan ve daha uzun süren antihipertansif ve sempatik sinir transmisyonda inhibitör aktiviteye sahip bir DHP türevi bir kalsiyum antagonistidir. İntraselüler kalsiyum seviyesi ile ilişkili olarak kateşolamin sekresyonunu düzenleyebilir (145).



**Silnidipin**

Nifedipin analogları için, 1,4-DHP halkasının 4 numaralı konumundaki aril halkasının süstitüentlerinin elektronik karakterlerinden çok büyüklükleri aktivite için önemlidir. Buna dayanarak Dagnino ve diğerleri (71), 4-piridinil-1,4-DHP türevlerini sentezleyerek yapı-aktivite ilişkilerini aydınlatmaya çalışmıştır. Aktivite sonuçlarına göre 4 süstitüe 2-piridil türevleri, 3-piridil ve 4-piridil türevlerinden daha aktif bulunmuştur (3-piridil > 4-piridil). Piridinin azot atomu ortaklanmamış elektron çiftine ait bir orbital taşır. Bu orbitali süstitüent olarak düşünülürse 2-, 3-,

4-piridil halka sistemleri *o*, *m*, *p* süstitüe fenil halkası ile biyoizoster olabilir. Ancak bir elektron çiftinin oluşturacağı sterik etki, süstitüe fenil yapısına göre daha az olacağı için aktivitede düşme beklenebilir.

Çalışma sonuçlarına göre *o*-nitrofenil yapısının 2-, 3-, 4-piridil yapısı ile değiştirilmesi aktiviteyi 100 kat kadar düşürmüştür.

2-Piridil serilerinde 3 numaralı konumdaki metil süstitüentinin *i*-propil grubu ile değiştirilmesi aktiviteyi arttırmış, *i*-butil grubu ile değiştirilmesi ise aktiviteyi daha da artırır. Benzer artışlar 3- ve 4-piridil türevlerinde de görülmüştür. Kalsiyum kanal modülatör aktivite sonuçlarına göre 4-piridil süstitüenti, 1,4-DHP halkası üzerindeki 4-nitrofenil halkası ile biyoizosterdir. Aynı şekilde *o*, *m*, nitrofenil halka sistemi de 2-piridil, 3-piridil yapıları ile biyoizosterdir (71).

Aktif antagonistler, dihidropiridin halkasının dört numaralı konumunda düzleştirilmiş ve DHP dikey düzlemine kısıtlanmış aromatik halka taşımaktadırlar. Agonist ve antagonist bileşikler, aynı yapısal gereksinimlere sahiptir ve aynı reseptörün farklı yöresi ile etkileşir.

Şimşek ve diğerlerinin (10) yaptığı çalışmada, aromatik halkaya elektron çekici ikinci süstitüentın sokulması ile aktivitede düşüş olduğu bildirilmiştir. Bileşiklerin biyotransformasyon ürünü olan furokinolin türevleri ise heksahidrokinolin türevlerinden daha az aktiftir.

Sıçan ileumu üzerinde yapılan çalışmalarda, 2,6,6-trimetil-3-karboksialkil-4-(mono ve/veya disubstitue)fenil-5-okso-1,4-heksahidrokinolin serisi kapsamında sentezlenen bileşiklerden biri standart olarak kullanılan nikardipinden daha aktif bulunmuştur. Metil esteri taşıyan seride aktivite sırası *o*>*m*>*p* şeklindedir. Etil esteri serisinde ise *meta* izomer en aktif bulunmuştur (29).

Silnidipinin karboksilik asit türevinde L tipi kalsiyum kanallarına selektivitenin azaldığı görülmüştür. Benzen grubuna 3 numaralı konumdan elektron sunucu bir metil grubunun katılması L tipi kalsiyum kanallarına selektiviteyi azaltırken dört numaralı konuma aynı süstitüentın gelmesi selektiviteyi arttırmıştır. Benzen halkasının sikloheksil halkası ile değiştirilmesi yüksek L tipi kalsiyum kanalı selektivitesi ile sonuçlanmıştır. Altı numaralı konuma trifluorometil gelmesi ile selektivite düşer (146).

1,4-DHP grubunun kalsiyum agonistik aktivite de gösterebildiğinin bulunması ile araştırmalar moleküler değişikliklerin reseptör düzeyinde ne gibi sonuçlara neden olacağı yönünde gelişmiştir. Araştırmalara göre, hem agonist yapılar hem de antagonist yapılar dört numaralı konumda DHP çekirdeğine dik konumda bir aril yapısı taşımaktadır. Ancak antagonist yapılar 3 ve 5 numaralı konumlarında ester grubu taşıırken agonist yapılar nitro grubu taşımaktadır. Elektrostatik potansiyel ve duruma dayalı bağ yapma özellikleri bunu açıklamak için önerilmiştir. Bu çalışmalar, 1,4-DHP tipi kalsiyum kanal modülatörlerinde biyolojik aktivite için moleküler ve konformasyonel gereklerin belirlenmesinde tam olmamakla beraber kabul edilir bilgiler sunmuştur (140).

2,6-Dimetil-3,5-dikarboalkoksi-4-aril-1,4-DHP'lerin 4-aril halkası pseudo aksiyaldir ve düzleştirilmiş kayak konformasyonunda olan 1,4-DHP halkasına perpendiküler olarak konumlanmıştır. Aril halkası üzerindeki süstitüentler reseptöre bağlanma ve farmakolojik aktiviteye etki eder. 4-Fenil halkasında *p* süstitüsyon, süstitüentin tipine bağlı olarak aktivitede düşüğe neden olur (147).

Agonist ve antagonist etkili çeşitli 1,4-DHP türevlerinin yapısal özellikleri moleküler modelleme tekniği kullanılarak karşılaştırılmıştır. Grafik modeller, agonist ve antagonist bileşiklerin DHP sisteminin beş numaralı karbonundaki süstitüent tarafından kontrol edildiği, fenil halkasındaki süstitüsyonun ise doku selektivitesi ve negatif inotropik aktiviteyi etkilediğini göstermiştir (143, 148).

1,4-DHP'ler için yapılan yapı aktivite çalışmalarını, 2 ve 6 numaralı konumlarda küçük alkil grupları, özellikle metil grubu bulunması gerektiğini göstermiştir. Bayer laboratuvarlarında yapılan çalışmalarda ise 2-amino ve 2-alkoksümetil türevlerinin yapı aktivite ilişkileri incelenmiştir (149). Satoh ve diğeri (55), Alker tarafından patenti alınan 2-süstitüe-1,4-DHP türevleri için verilen sentez yöntemini kullanarak 2-hidroksümetil-1,4-DHP'leri sentezlemişlerdir. Pentobarbital ile anestezi yapılmış köpeklerde bileşiklerin koroner kalp akımını arttırdığını bulmuşlardır. Bu bulgular, iki numaralı konumda sadece metil, amino, alkoksümetil ve hidroksümetil gibi elektron sunucu süstitüentlerin değil, elektron çekici süstitüentlerin de biyolojik aktivitede önemli rol oynayabileceğini göstermiştir. Sentezlenen 2-asetil, 2-siyano, 2-iminometil, 2-karbamoil bileşikleri içinde siyano grubunun en güçlü olduğu bulunmuştur.

Kemoterapötik olarak kullanılan 1,4-DHP türevleri üzerinde Mahendra ve diğerlerinin (150) yaptığı çalışmalarda 4-fenil grubu üzerinde meta konumda nitro grubu taşıyan türevlerin yüksek derecede kardiyak yan etkiler gösterdiği kaydedilmiştir.

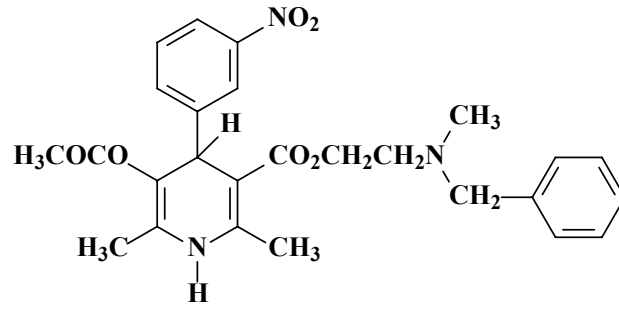
(±)-İzopropil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-nitro-4-piridil-5-piridin karboksilat izomerleri dual seçici kalsiyum kanal agonist/düz kas seçici kalsiyum kanal antagonist etkileri ile bilinmektedir. *Ras*-3-piridinil ve *ras*-4-piridinil izomerleri hem düz kas dokusunda hem de kalp kası dokusunda agonist etki göstermiştir. (-)-2-piridil enantiyomer *in vitro* testlerde kardiyak agonist ve düz kas antagonist aktivite göstermiştir. Ayrıca 3-izopropil 5-(4-metilfenil) 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-piridil)-3,5-piridindikarboksilatın (+)- ve (-)- enantiyomerleri dual kardiyoselektif parsiyal kalsiyum kanal agonist/antagonist düz kas seçici kalsiyum kanal antagonist etki göstermiştir. Kalsiyum kanal modülatörlerinin konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabilirliğinin sebebi pozitif inotropik etkilerinden kaynaklanan vazokonstrüktör etkilerinin dağılımına ve değiştirilebilir olmasına dayanır. Agonist ve antagonist 1,4-DHP'ler arasında DHP C-3, C-5 bölgelerindeki moleküler elektrostatik potansiyellerdeki farklar, reseptör üzerinde aktivatör veya inhibitör etki oluşumuna izin veren bir mekanizma olabilir. Antagonist yapıların 3 numaralı konumdaki ester yapısı reseptör yöresinde pozitif potansiyel oluştururken, agonist bileşiklerde aynı konumdaki nitro grubu reseptör üzerinde negatif potansiyel oluşturur. Anana ve Knaus (151), bu çalışmalarında 4 numaralı konumuna piridinil yapısını kalsiyum kanal modülasyonu ve doku selektivitesi için ana faktör olarak eklemiştir. Bu moleküllerde nitro grubu yerine 2-(4,5-dihidro-4,4-dimetiloksazolin-2-il) grubu takılmıştır. Bu yapıların kalsiyum kanal reseptörü ile hidrojen bağı için ekstra elektron donör potansiyeli taşıması nedeni ile reseptör-ligant etkileşimine ve doku selektivitesine katkıda bulunacağı düşünülmüştür. Anana ve diğerlerinin (152) diğer bir çalışmasına göre, piridinil halkası azotunun serbest elektron çiftlerinin konumu ve piridinil halkasının yük dağılımı, kalsiyum kanal antagonist/agonist modülasyon için önemlidir. Ayrıca bir 1,4-DHP üzerinde 4 numaralı konumdaki fenil halkası üzerindeki meta veya para konumunda bulunan nitro grubu L tipi kalsiyum kanal reseptörü  $\alpha_1$  alt ünitesi ile elektrostatik bağlanmasında etkilidir.

4-Aril halkası üzerindeki *o*-kloro süstitüetin kaldırılması veya süstitüsyon konumunun *m*- ya da *p*-' ya değişmesi potansi belirgin şekilde düşürmüştür, ancak *meta* konumda bulunması kabul edilebilir etki gösterebilmiştir. 4-Aril halkasının 2-tiyenil, 4-piridil, 1-naftil halkası ile yer değiştirmesi istenmeyen etki oluşturmuştur. Amlodipin için yapılmış *in vitro* çalışmalarda (-) izomerinin saf halde iken enantiyomerik karışımdan iki kat daha etkin olduğu görülmüştür. Amlodipin türevleri için yapılan X-ışınları çalışmaları, yan zincirdeki oksijen atomu ile DHP halkasının amin grubu arasında hidrojen bağı bulunmasının aktivite için önemli olduğunu göstermiştir (153).

Arrowsmith ve diğerlerinin (154) ikinci çalışmasında, kalsiyum antagonist aktivite, potasyum ile gevşetilmiş sıçan aortunun kalsiyuma bağlı kasılmasının inhibisyonu olarak ölçülmüştür. Negatif inotrop etki *in vitro* olarak Langendorff-perfüze kobay kalbi üzerinde ölçülmüştür. 2 numaralı konumda etoksimetil grubu ve buna bir amin grubu aracılığıyla bağlı bir heterosiklik halka taşıyan 1,4-DHP'lerin *in vitro* kalsiyum antagonist aktiviteleri nifedipin ile aynı ölçülmüştür. 2-(2-Aminoheterosikloetoksi)metil-1,4-DHP'lerin etki süreleri ise nifedipine göre belirgin derecede uzundur. Buna göre DHP reseptörünün C-2 ye karşılık gelen yöresinde moleküler değişikliklere toleransı vardır ve bu konuma gelecek çeşitli yapılar molekölün potansi ve doku selektivitesi üzerinde etkilidir.

Nikardipin üzerindeki 4-(3-nitrofenil) grubunu piridil grubu ile değiştirerek daha etkili ve daha uzun etki süreli bileşikler elde etmek için Ashimori ve diğerleri (3) tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; 4 numaralı konumda 3/4-NO<sub>2</sub>, 3-CF<sub>3</sub>, 6-Br, 4-CN süstitüe 2-piridil yapısı taşıyan türevler, nikardipine paralel hipotansif özellikler göstermiştir. Trifluorometil süstitüenti taşıyan bileşik nikardipinden iki kat daha uzun süreli etki oluşturmuştur. 4-Siyano-2-piridil türevi ise en aktif moleköl olarak bulunmuştur. Piridil yapısı üzerindeki süstitüentlerin konumu ile etki arasında bir ilişki kurulacak olursa nitro, siyano, trifluorometil grubu taşıyan yapılarda süstitüentlerin konumunun üç veya dörtten altıya değişmesi ile hipotansif etkiler azalmıştır. Brom taşıyan türevlerde ise bunun tersi görülmüştür. 3-Nitro ve 4-nitrofenil grubu taşıyan türevler güçlü etki oluştururken 6-nitro türevi ise hipotansif etki göstermemiştir. Piridin halkasının değişik karbonlarına süstitüsyon ile oluşan konformasyonel ve elektronik değişiklikler moleküllerin reseptör ile

etkileşimini ve dolayısıyla potensini etkiler. 3-Piridil türevleri, 2-piridil türevlere benzer aktivite göstermiştir. Ancak 2-trifluorometil analogu nikardipin ile benzer hipotansif etki göstermiştir ve etki süresi kısalmıştır. 4-Piridil türevlerinde bu kadar aktif hipotansif etki bulunamamıştır. Elektron donörü süstitüentler hipotansif etkiyi düşürmüştür. Süstitüentlerin büyüklüğü aktiviteye ufak da olsa katkı sağlamıştır. 4-Siyano-2-piridil türevi 4-bromo-2-piridil grubu taşıyan türeve göre daha aktiftir.



**Nikardipin**

Ashimori ve diğerleri (66) diğer bir çalışmada, 1,4-DHP ailesinin bilinen ester gruplarına bir veya daha fazla amin grubu ya da amin ile alkilen grubu arasında bir benzen grubu taşıyan zincirler gibi fonksiyonlar ekleyerek bileşiklerin metabolizmasındaki değişiklikleri incelemiştir. Aynı çalışmada, benzen halkasının reseptör ile nasıl etkileştiği ve farmakolojik özellikleri nasıl etkilediği de incelenmiştir. Bu amaçla sentezlenen bileşiklerin büyük bir kısmı nikardipine göre çok daha güçlü antihipertansif etki göstermiştir. 1,4-DHP halkası 4. konumda 2-trifluorometil-3-piridil taşıyan türevler, aynı konumda 4-siyano-2-piridil veya 3-nitrofenil taşıyan türevlere göre daha uzun süre etki göstermiştir. Ancak antihipertansif etki potensinde bir değişiklik görülmemiştir. Ester zinciri üzerinde benzhidril grubu ile birlikte bir piperazin grubu taşıyan türevler bu grubu taşımayan türevlere göre daha uzun ve daha yüksek potense sahiptir. Alkilen zinciri etilenden trimetilene uzatılırsa antihipertansif etki uzar ve etki potensi artar. Ancak dört numaralı konumda benzhidril grubunun benzen kısmına fluor atomu katılması antihipertansif aktiviteyi çok az etkilemiştir. Piperazin halkasının azot atomunun karbon ile değiştirilmesi aktiviteye ve etki süresine katkı sağlamıştır.



Asimetrik karbon taşıyan 1,4-DHP'lerin stereospesifik olarak etki ettiği ve (-) izomerin güçlü olduğu bildirilmiştir. Bu veri, 1,4-DHP'lerin nörotransmitterler, hormonlar veya toksinlerde olduğu gibi spesifik bir membran yöresi ile etkileştiğini göstermiştir. Bellemann ve diğerleri (155), 1982 yılında, kobay kalp membranında işaretlenmiş 1,4-DHP kalsiyum antagonist olan <sup>3</sup>H-nitrendipin için stereospesifik bağlanma yöresini keşfetmişlerdir. Bu bağlanma; doyurulabilir, geri dönüşlü ve yüksek afinitelidir. Bu profil, 1,4-DHPler için bulunan farmakolojik 'reseptör' tanımı ile uygunluk içindedir. Gallopamil ve verapamil, <sup>3</sup>H-nitrendipin bağlanma yöresi ile aynı deneysel koşullarda etkileşmez. 1,4-DHP'ler, hedef dokulara daha yüksek afinite ile bağlanır.

Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını bloke eden benzodiazepin türevi bileşikler tanımlamak için potasyum ile depolarize edilmiş tavşan aort dokuları kullanılmıştır. Bu testte vazorelaksan aktivite de kaydedilmiştir. En iyi aktivite *o*-nitrofenil taşıyan bileşikte bulunmuştur. Klinik olarak yararlı kalsiyum kanal blokörü olan nifedipinde de *o*-nitrofenil grubu vardır. Elektron sunan gruplar ile *para* konumundaki süstitüentler düz kas relaksan aktivitede önemli düşüşe neden olmuştur. Aynı konumda elektron çekici grupların aktiviteye etkisi minimumdur. Ester gruplarının büyüklüğünün aktiviteye katkısını araştırmak için yapılan çalışmalarda, izopropil esterin aktivitesinin etil esterine benzerlik gösterirken etil esteri metil esterine oranla daha aktif bulunmuştur. Esterlerin aktivitesini incelerken süstitüent olarak klinik 1,4-DHP'lerde de çok bulunan 3-nitro grubu kullanılmıştır. Fenil halkasının *orto* konumundan süstitüe olduğu bileşiklerde ester grubunun etkisi aynı değildir. Aromatik halkanın farklı konumlarındaki süstitüsyon molekülün konformasyonunda değişikliklere neden olmuştur. Bu değişiklikler bileşiğin aktivite profilini de değiştirir. Bu, özellikle DHP kalsiyum kanal blokörleri için doğrudur. Sülfür grubunun sülfon grubuna oksidasyonu düz kas gevşetici aktivitede düşmeye neden olur. DHP'lerde azot atomu üzerindeki hidrojen, kalsiyum kanal bloke edici aktivite için esastır. Bununla birlikte azotun (dimetilaminoetil) grubu ile alkilasyonunun *in vitro* kalsiyum bloke edici aktivite üzerinde etkisi yoktur. Bileşiğin aktivitesi diltiazeme oldukça benzer. Benzodiazepinler uygun benzotiyazepinlerden daha az aktiftir. Bu aktiviteyi doğrulamak için bir test yapılmıştır. Bunun için kardiyak dokuda yavaş cevap

aksiyon potansiyelinin büyüklüğünde de seçici bir azalma göstermiştir.  $\text{Na}^+$  veya  $\text{K}^+$  değişimi ile ilgili normal etki potansiyel parametrelerini değiştirmemiştir (123).

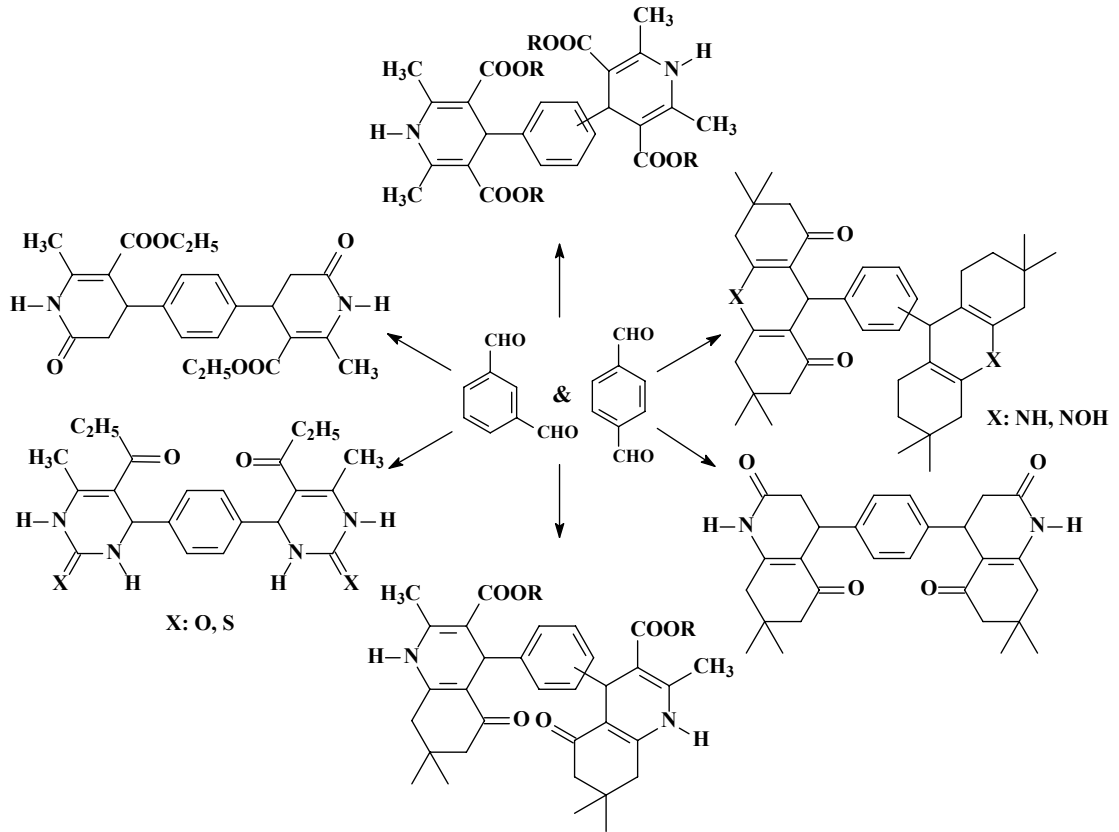
Dört numaralı konumda ksanton halkası taşıyan 1,4-DHP türevleri, kardiyak aritmilerin kontrolü için etkili olabileceği düşünülen seçici negatif kronotropik aktiviteye sahiptir. Ksanton halkası; kromon, flavon ve kumarin gibi oksijen heterosiklikleri ile yer değiştirebilir. Bu yer değiştirme analeptikler, adrenerjik  $\beta$ -blokörler, klofibrat benzeri hiperlipidemikler ve antitümör ilaçlarda olumlu sonuçlar vermiştir. Bu verilere dayanarak 1,4-DHP halkasında ksanton yerine kumarin getirilmiştir. Valenti ve diğerleri (53), sentezledikleri bileşiklerin inotropik ve kronotropik etkilerini izole kobay sağ ve sol atriumunda test etmişlerdir.

Nifedipinin *o*-nitrofenil grubunun ksanton halkası ile yer değiştirmesi ile güçlü ve selektif negatif kronotropik aktivite elde edilmiş ve bu buluş kardiyak aritmilerin tedavisi için sentezlenecek yeni moleküller için farklı bir fikir oluşturmuştur. Bileşiğin tiyoksanton analogları ve 1-azaksanton türevleri ve bunların karbosiklik olan türevleri, Rampa ve diğerleri (115) tarafından sentezlenmiştir. Test edilen bileşikler, izole kobay sağ atriyumunda konsantrasyona bağlı olarak kalp atım hızını düşürmüştür. Aynı çalışmalar muskarinik sistemin katkısını görmek amacı ile bir kez daha atropin varlığında, histaminin doğal etkisini görmek amacıyla kasılma oluşturan konsantrasyon-cevap eğrisi, en aktif antihistaminik yapıların varlığında ve yokluğunda oluşturulmuştur.

Ksanton halkası taşıyan 1,4-DHP türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada Rampa ve diğerleri (116), elde edilen en aktif türevlerin C-3 ve C-5 süstituentlerini ve florenon/benzofenon halkasını taşıyan 1,4-DHP türevlerini sentezleyerek aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezledikleri bileşikler, nifedipine yakın  $\text{ED}_{50}$ ,  $\text{ED}_{30}$  ve  $\text{IC}_{50}$  değerleri vermiştir. Çalışma sonuçlarına göre, bileşikler güçlü kardiyodepresan aktivite ve kardiyak selektivite göstermiştir.

1,4-DHP çekirdeği içeren birçok heterosiklik halka çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir. Örneğin kinolin türevleri, amibosit, bakterisit, fungusit ve antimalaryal; dihidropiridon türevleri kalsiyum kanal modülatör, dihidropirimidinon türevleri antihipertansif ve nöropeptit antagonist aktiviteye sahiptirler. Akridin türevlerinin ise antimalaryal ve antitümör aktivitelerinin olduğu bulunmuştur. Bu veriler, DHP halkasında yapılacak yapısal değişikliklerin farmakolojik etkide önemli

değişikliklere yol açacağını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte son zamanlarda monofonksiyonel 1,4-DHP'lerin sentezi ve piridin halkasına getirilen süstitüentler ile uzun etki süresi amaçlanmaktadır. Bifonksiyonel 1,4-DHP türevleri ise oldukça az çalışılmıştır. Tu ve diğerleri (12), dialdehit türevlerinden hareketle bifonksiyonel, monosiklik, bisiklik, ve trisiklik 1,4-DHP'ler sentezlemişlerdir. p-Fenilendialdehit veya m-fenilendialdehit ve aktif metilen bileşiği az miktarda glkol varlığında mikrodalgada 5-9 dakikada hedeflenen 1,4-DHP türevlerini vermiştir. Bu reaksiyon kısa reaksiyon süresi, yüksek verim kolay çalışma yöntemi ve doğa dostu olması nedeni ile önemlidir.



2-Kloro-1,4-DHP türevlerinin anestezi altındaki köpeklerin vertebral arterleri üzerinde yapılan aktivite testlerinde, oldukça güçlü vazodilatör aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Bu bileşikler, nikardipin ve nitrendipin gibi 1,4-DHP türevlerinden daha uzun etkiye sahiptir. Bilinci yerinde hipertansif sıçanlarda yapılan hipotansif etki testlerinde oral alımı takiben bileşikler ve nitrendipin, kan basıncını

düşürmüş ve kalp hızını artırmıştır. Bileşikler ve nitrendipinin aktivitesi aynı olmasına rağmen nitrendipin oral alımdan hemen sonra maksimum kan konsantrasyonuna ulaşmış, sentezlenen bileşikler ise oral alımdan iki saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşmıştır. Bu sonuçlar 2-kloro-1,4-DHP türevlerinin 2-metil türevden daha güçlü ve uzun etkili olduğunu göstermektedir (56).

1,4-DHP türevlerinde dört numaralı konumdaki aril halkasının diğer aromatik/heteroaromatik halkalarla yer değiştirmesi aktivite ve seçiciliğin artırılması açısından önemlidir. Flavon türevlerinin de hipotansif etkilerinin olduğu göz önünde bulundurularak, dört numaralı konumda 3-metoksiflavon halkası içeren 1,4-DHP türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin izole kobay atriumlarında inotropik ve kronotropik etkileri incelenmiştir. Buna göre; nifedipin yapısı korunarak dört numaralı konuma 3-metoksiflavon yapısının gelmesi nifedipinin kalp damarları üzerine olan selektivitesini tersine çevirmiştir. Metil esterlerinin etil esterlerine çevrilmesi kardiyovasküler etkiyi arttırmıştır (4).

DHP halkası üzerinde 2 ve 6 yada 3 ve 5 numaralı konumlardaki süstitüentlerin aynı olması durumunda molekül simetri gösterir. Molekülün biyolojik aktivitesi DHP çekirdek düzlemine dik konumlanmış aril halkasına bağlıdır. Bu süstitüentlerin asimetric olması durumunda C-4 asimetric merkezi oluşur ve izomerler genellikle kalsiyum kanalı üzerinde birbirine zıt etkilidirler. 2 Ve 6 numaralı konumlardaki süstitüentler ile 3 ve 5 konumlarındaki fonksiyonların ikisinin birlikte modifikasyonu molekülün *in vivo* biyolojik aktivitesinde ve doku selektivitesinde etkili olabilir.

Simetric olmayan yapılar üzerinde yapılan çalışmalar sayesinde biyolojik aktivite için gerekli yapısal özellikler hakkında bilgi edinilmekte ve stereokimyanın etkileri araştırılmaktadır. Ayrıca bu, yapı aktivite ilişkilerinin belirlenmesi için bir fırsat sunar.

Atwal ve diğerleri (156), yaptıkları *in vitro* bir çalışmada molekülde simetrinin kalsiyum kanal blokör aktivite için ön koşul olmadığını göstermiştir. Uygun olarak süstitüe edilmiş 2-alkil-1,4-dihidropirimidinler de kalsiyum kanal blokör etkileri ile bildirilmiştir. Atwal ve diğerleri (157), başka bir çalışmalarında 1,4-dihidropirimidinlerin sentezini ve kalsiyum kanal blokör aktivitelerini araştırmıştır. Bu çalışmada, amaçları 1,4-dihidropirimidinlerin yardımı ile 2 ve 6

numaralı konuma getirilecek bir heteroatomun aktiviteye etkisinin incelenmesidir. Yapı-etki çalışmaları potasyum ile depolarize edilmiş tavşan torasik aort dokusu üzerinde  $IC_{50}$  değerinin hesaplanması şeklinde yapılmıştır. 4-(3-Nitrofenil) türevi potasyum ile depolarize edilmiş aort dokusunu 130 nM  $IC_{50}$  değeri ile gevşetmiştir. 4-(2-Nitrofenil) ( $IC_{50}=300$  nM) daha düşük bir güçlü göstermiştir. Gerek 4-(2-trifluorometilfenil) türev ( $IC_{50}=36$  nM) gerekse 4-(2,3-diklorofenil) türevi ( $IC_{50}=16$  nM), 4-(3-nitrofenil) türeve göre daha güçlü aktivite göstermiştir. Ancak bunların aktivitesi referans molekül nitrendipine göre ( $IC_{50}=1$  nM) 10-100 kat daha düşük bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, 1,4-dihidropirimidinler güçlü kalsiyum kanal blokör ajanlar değildirler. 1,4-DHP'lerle karşılaştırıldıklarında bu bileşikler 30 kat daha az aktiftirler. Dihidropirimidin yapılarının X-ışınları analizine göre molekül simetrisinin ortadan kalkmasına rağmen 1,4-DHP türevlerinde olduğu gibi bir konformasyonda bulunmaktadır. Bunun sonucu olarak DHP reseptör yöresine yerleşebilmektedirler. Bu sonuçlar, simetrisinin reseptör ile etkileşim için gerekli olmadığını göstermektedir.

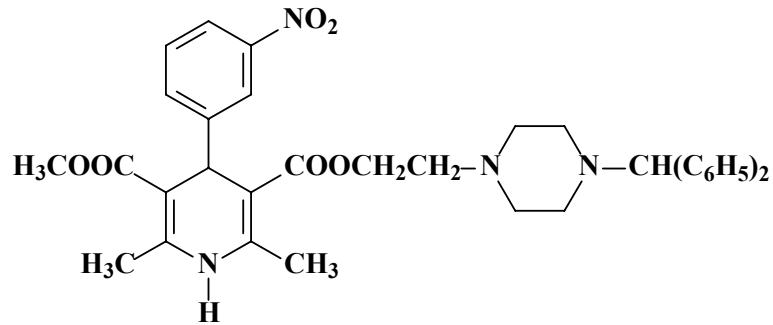
Atwal ve diğerlerinin (157) yaptığı çalışmalara göre 1,4-dihidropirimidinler, 1,4-DHP'lerin biyolojik aktivitelerini taklit ederler. Bu yapıyı taşıyan bazı bileşikler *in vitro* çalışmalarda güçlü damar gevşetici aktivite göstermiş olsa da genel olarak bu bileşikler basit yapıları 1,4-DHP'lerin DHP reseptörlerine olan afinitesini daha düşük seviyelerde taklit ederler. Bu aktiviteyi arttırmak amacıyla 2-heteroalkil-1,4-dihidropirimidinlerin yapısı 3-heteroalkil-1,4-dihidropirimidin yapısına modifiye edilmiş ve aktivite çalışmaları yapılmıştır. Vazodilatör aktivite için  $IC_{50}$  değerleri, potasyum ile depolarize edilmiş tavşan torasik aort dokusunda çalışılarak saptanmıştır.

Dihidropirimidin yapısının geliştirilmesi amacıyla önce pirimidintiyon yapısı üzerinde çalışılmıştır. Modifikasyon olarak tiyon grubunun seçilmesi 1,4-DHP yapılarındaki 2 ve 6 numaralı konumlardaki alkil gruplarına olan benzerliktir. Karbamat grubu 3 ve 5 numaralı konumlarda yer alan ester grupları ile izosterik yer değişikliği için kullanılmıştır. Dihidropirimidintiyon *in vitro* çalışmalarda referans molekül nitrendipine göre daha düşük aktivite göstermiştir. Bu çalışmada, 3-sübstitüe-1,4-dihidropirimidin yapıları 2-hetero-1,4-dihidropirimidinlere göre daha güçlü kalsiyum kanal blokör olarak bulunmuştur. Nitrendipin ile karşılaştırıldığı

zaman dihidropirimidin türevleri klasik 1,4-DHP türevlerinden daha az etkili bulunmuştur. Dihidropirimidin türevlerinin kalsiyum kanal blokör aktivitesi en çok alkil esterlerinin büyüklüğüne hassastır ve en çok izopropil esteri tercih edilir.

1,4-Dihidropirimidin yapıları bileşikler yapısal analogları olan DHP'ler gibi güçlü kalsiyum kanal blokör etki oluştururlar. Ancak bu bileşiklerin spontan olarak hipertansiyona sahip fareler üzerinde oral kullanım ile yapılan *in vivo* çalışma sonuçları *in vitro* sonuçlarla paralellik göstermez. Bu sonuçlar N-3 konumunda açıl süstitüenti taşıyan bileşikler için, *in vitro* ve *in vivo* olarak dealkilasyon yolağının demonstrasyonu ile açıklanmıştır. Atwal ve diğerleri (158), bu durumun tam tersi olarak potasyum ile kasılmış tavşan aortu üzerinde zayıf bir gevşetici etki potensi olan N-deaminokarbonil türevlerinin oral kullanım ile güçlü antihipertansif etki oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

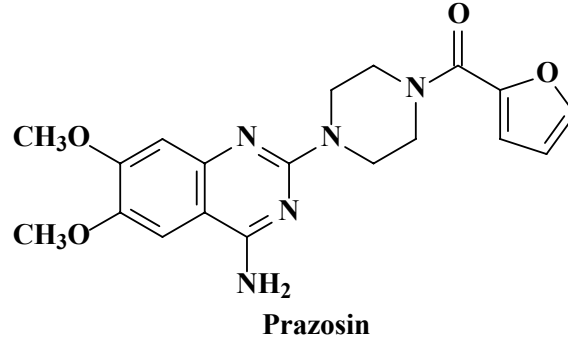
1,4-DHP türevlerinin etki sürelerinin uzatılması amacıyla yapılan çalışmalarda yapıya çeşitli fonksiyonel gruplar sokularak bileşiğin lipofilikliğı ve vasküler dokulara afinitesi artırılmaya çalışılmıştır. Bunun için kardiyovasküler ilaçlarda sıklıkla karşılaşılan difenilmetil, fenil, benzoil gibi lipofilik süstitüentler taşıyan piperazin türevleri seçilmiş ve kan basıncında düşüşler gözlenmiştir (157).



Terapötik etkinlik bileşiğın kimyasal yapısı ile ilgilidir. 1,4-DHP türevlerinin genel karakteristiğı dördüncü konumda bulunan fenil grubu süstitüsyonudur. Doku selektivitesi, ikinci konum süstitüsyonu, dördüncü konum fenil süstitüsyonu ile bu süstitüentlerin türleri ile ilişkilidir. (91)

$\alpha_1$ -Postsinaptik seçiciliğı sahip prazosin, kalp atışını değıştirmeden arteriyel kan basıncını ve periferik direnci azaltan bir ilaçtır. Kalsiyum kanal blokörleri ile  $\alpha_1$  adrenerjik reseptör blokörlerinin kombinasyonu, adrenerjik sistemin refleks olarak

aktive olmasına olanak vermeyen avantajlı bir ilaç oluşturabilir. Bu maksatla Marciniak ve diğerleri (159), bir ester zinciri üzerinde  $\alpha$  adrenerjik ajan bulunduran bileşikler sentezleyerek aktivitelerini tayin etmişlerdir.



Amlodipin ile diğer 1,4-DHP'ler arasındaki en temel fark DHP halkası 2 numaralı konumunda bulunan 2-aminoetoksimetil grubudur. X-ışınları analizi ve NMR çalışmalarına göre halkanın NH grubu ile yan zincirdeki oksijen atomu arasında reseptöre ve P450 enzim sistemine duyarlılığı etkileyen molekül içi bir hidrojen bağı bulunmaktadır. Buna ek olarak, amlodipinin biyolojik membranlarda konumlanması, diğer 1,4-DHP türevlerinden protonlanmış amino fonksiyonu ile membranda bulunan negatif yüklenmiş fosfolipit temel yapısı sebebi ile farklılık gösterir. Bu noktaları açığa çıkarmak için Alker ve diğerleri (160), amlodipin türevleri sentezlemiş ve bu türevlerde yan zincirdeki oksijen atomu yerine kükürt atomu veya metilen grubu gibi biyoizosterlerini koyarak farmakokinetik ve kalsiyum antagonist etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu biyoizosterlerde bütün temel moleküler boyutlar sağlanmış olsa da molekül içi hidrojen bağı oluşumu mümkün olmamıştır. Aynı ekibin farklı çalışmalarına göre amlodipin molekülünün DHP merkezi aktivite için kesin bir gereklilik değildir. Asıl olarak molekülün yüksek kalsiyum antagonist etki göstermesini sağlayan, iki numaradaki hetero yapılarla DHP reseptörü arasında oluşan hidrojen bağlarıdır. Bu bağlar, hem afiniteyi artırmış hemde etki süresini uzatmıştır (161).

Amin fonksiyonu polar heterosiklik yapılarla yer değiştirebilir. Amin fonksiyonu yerine pirimidin halkasının geldiği türevde daha yüksek etki elde edilmiştir. Bu türev, vasküler dokulara kardiyak dokulardan daha fazla afinite göstermiştir. Olumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da amin grubu yerine DHP reseptörü

ile hidrojen bağı yapabilen asiklik polar yapılar getirilerek sonuçlar incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda polar asiklik süstitüentlerin DHP halkasının iki numaralı konumuna getirilmesi ile nifedipine eşit aktiviteye sahip kalsiyum antagonist bileşikler elde edilmiştir. İki numaralı konumdaki temel amino grubu yerine amit yapılarının gelmesi ile vasküler dokuya olan seçiciliği yüksek türevler elde edilmiştir (162). Bu grubun bir çalışmasında 2-(2-hidroksietoksi)metil DHP yapısı taşıyan türev *in vitro* ve *in vivo* aktif kalsiyum antagonist etkili olarak tanımlanmıştır (163).

1,4-DHP grubu bileşikler için ortaya konan yapı-aktivite ilişkileri şöyle sıralanabilir:

- Optimum aktivite için 1,4-dihidropiridin halkasının gerekli olduğu saptanmıştır. Etki için halkanın korunması gerektiği vurgulanmaktadır. Halkanın oksidasyonu, redüksiyonu veya başka bir hetero halkaya değiştirilmesi aktiviteyi düşürmektedir.
- Nifedipinin temel yapısı üzerinde yapılan en önemli değişiklikler, üç ve beş numaralı konumlarda bulunan ester fonksiyonu üzerinde olmuştur. Üç ve beş numaralı konumlardaki ester süstitüentleri, 1,4-DHP türevlerinin aktivite ve seçiciliklerini büyük ölçüde etkiler. Bu konumlarda farklı ester süstitüentleri bulunan bileşiklerin aynı süstitüentleri taşıyanlara oranla daha kuvvetli vazodilatör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Üç ve beş numaralı konumlarda farklı süstitüentlerin bulunması, yapıya şiral merkez kazandırmakta ve bu bileşikler için iki ayrı stereoizomerden söz etmek mümkün olmaktadır. Bu stereoizomerler, farklı etkiler gösterebilirler. DHP halkası dört numaralı konumunda asimetric merkez bulunması durumunda enantiyomerlerde etki parsiyal antagonist de olabilmektedir. Bay K 8644, bu duruma örnek olarak verilebilir.
- Ester fonksiyonunun açıl, amit, sülfonil, nitril gibi çeşitli karbonil fonksiyonlarıyla yer değiştirmesi kalsiyum modülasyonuna neden olan ilaçların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Açıl fonksiyonunu bir ve/veya ikisinin halka içine alındığı bileşiklerde de benzer etkiler gösterilmiştir. Ester fonksiyonlarının lakton şekline dönüştürülmesi ile kazanılan türevlerde agonist-antagonist etkiler görülmektedir.



- 2. ve 6. konumlarda küçük alkil gruplarının bulunması optimum aktiviteye neden olmaktadır. 2,6-Dimetil süstitüsüyonu, aktivite için en uygundur. Bununla beraber, alkil grubunun yerine amino, siyano veya formil grubunun getirildiği bileşiklerde de aktivite görülmektedir.
- 4. Konumda süstitüe bir aril ve/veya heteroaril yapısı taşıyan bileşikler idealdir. Bunlarda farklı süstitüentlerin aktivite üzerine etkisi incelenmiştir. En aktif olanlar, *o*- süstitüe fenil türevleri olup, *m*-süstitüe fenil türevler daha az aktiftir. Ancak benzen halkasındaki *p*-süstitüsüyonun aktivitede bir miktar azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Dördüncü konumdaki fenil halkasının *o*- konumunda; nitro, siyano, trifluorometil, sülfonil ve klor gibi elektron çeken süstitüentlerin, elektron salan gruplara kıyasla aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir.
- Sterik faktörlerin de aktivite üzerinde oldukça etkili oldukları bildirilmiştir. 1,4-DHP yapısı taşıyan bileşiklerde fenil halkasına *o*- süstitüsüyon, halkanın uzaysal konumlanmasını kısıtlar ve halka bu süstitüent ile 3,5-diester süstitüentleri arasındaki etkileşmeyi minimuma indirmek için 1,4-DHP halkasına dik konumda konumlanır. DHP halkası kayık konformasyonunda olup fenil halkasının *orto* konumunda hidrojen dışında gruplar içeren bileşiklerde halka bükülmesinin en düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir. Halkanın bükülme miktarı ile süstitüe olmamış bileşiğin ve *o*- ve *m*-süstitüe türevlerin göreceli aktiviteleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Fenil halkasının *o*- ve/veya *m*- konumlarında disüstitüsüyonu aktivite açısından uygundur.
- İlacın biyoyararlanımını geliştirmek için 1,4-DHP yapısının bir numaralı konumundaki azot atomunun süstitüsüyonu üzerinde durulmuş ve bu konumun süstitüent içermemesi gerektiği vurgulanmıştır. Buna karşın fluodipin, bir numaralı konumda süstitüent içeren ve aktif olan bir bileşiktir.
- Aktivite için 1,4-DHP halkası kayık formunda olmalı; psödoaksiyal fenil halkaları, aril grupları taşıyan 1,4-DHP halkasına göre ortogonal olarak uzaklaşmış durumda olmalıdır.

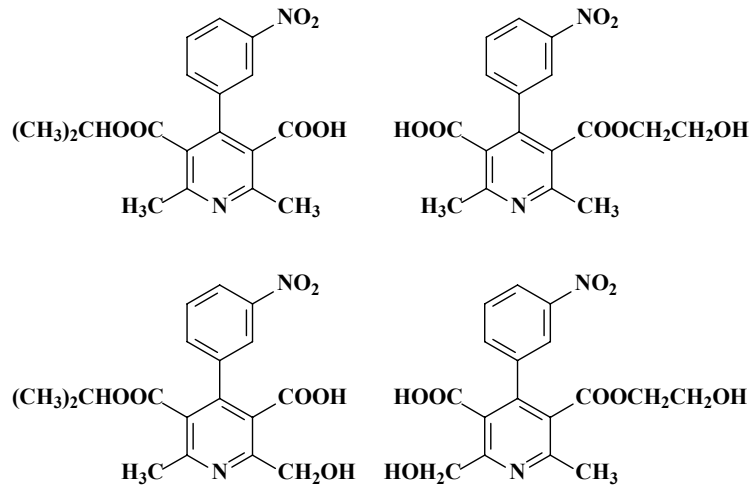
- 1,4-DHP yapısının 4. konumunda süstitüent içeren bileşikler etki potensini, 3. ve 5. konumlardaki ester gruplarını oluşturan süstitüentler ise vasküler seçiciliği etkilemektedir.
- 1,4-DHP yapısına sahip bileşikler genellikle oral yolla % 90-100 oranında absorblanırlar. Bazı uzun zincirli alkollerden oluşmuş ester grubu içeren ilaçlar, kan beyin engelini geçebildikleri için önemlidirler.

### 2.3.5. Biyotransformasyon

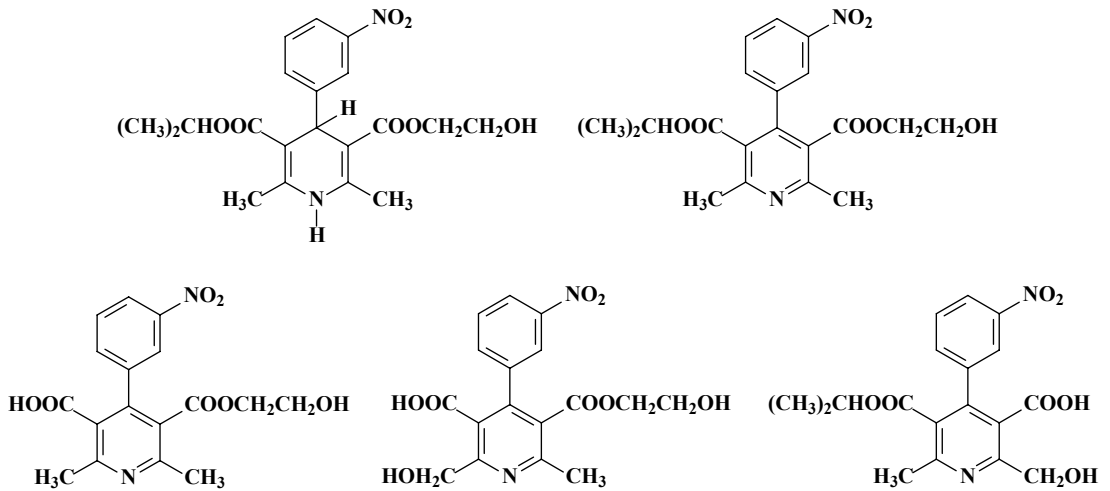
İlaçlar veya diğer ksenobiyotiklerin metabolizmalarının araştırılmasında *in vivo* tekniklerin yanında *in vitro* mikrozomal tekniklerde kullanılmaktadır. Metabolik yolların karmaşık olması halinde, metabolitleri eliminasyon ürünlerinden ayırmak çoğu zaman mümkün olmayabileceğinden *in vivo* çalışmalarla metabolizmanın ilk ürünleri olan primer metabolitler gözlenemez. Bu nedenlerden dolayı, hem metabolitleri tanımlamak hem de metabolitlerin oluşumundan sorumlu enzimleri ortaya çıkarmak için *in vivo* deneylerden önce *in vitro* deneyler yapılır. *In vitro* tekniklerde, hücre alt fraksiyonlarının (sitosol, mitokondri, mikrozomal fraksiyonlar) santrifüjleme yöntemi ile ayrılmasından yararlanır. Bunlar karaciğerin endoplazmik retikulumunda bulunurlar ve çeşitli enzimleri taşırlar (164, 165)

Nifedipin ilk olarak böbreklerde biyotransformayona uğrayarak plazmada ölçülebilen 1,4-dehidro türevine dönüşür. Daha sonraki basamak ester gruplarından birinin (C-3) hidrolizi, 2-metil grubunun hidrolizi ve bu iki grup arasında lakton oluşumudur. Bu okside olmuş yeni ürünler, ana bileşiğin farmakolojik aktivitelerinin büyük bir kısmından yoksundur (166). Oksidoredüktaz yeteneğine sahip bazı enzimler, nifedipinin ve diğer 1,4-DHP'lerin oksidasyonundan sorumlu olabilirler. Böcker ve diğerleri (167), sıçan ve insan böbrek mikrozomlarının nifedipinin NADPH' a bağlı karmaşık fonksiyonlu oksidasyonunu katalizlediğini bulmuşlar ve sıçan ve insan sitokrom P450 formlarını izole etmişlerdir.

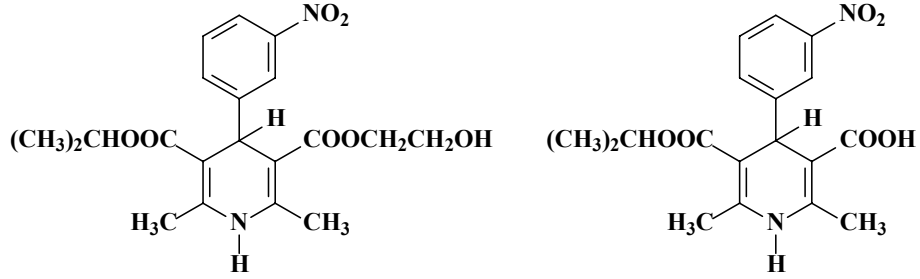
Meyer ve diğeri (168), nimodipinin metabolitlerini belirlemek amacıyla molekülü sentezlemiş ve üriner sistem, safra kesesi ve serumda olası metabolitlerini incelemiştir. Bu çalışmalarına göre, nimodipinin üriner metabolitleri arasında ana moleküle ve aromatik amino grubu içeren bir moleküle rastlanmamıştır. Bu sistemdeki metabolitler şunlardır:



Safra metabolitleri arasında ana molekül bulunamamıştır. Aromatik amin grupları için de herhangi bir kanıt yoktur. Biyotransformasyon ürünleri glukronik asit konjugatı halinde bulunmuştur. Başlıca metabolitler aşağıda verilmiştir.



Serumda ise, ilk bir saate kadar ana molekül metabolit olarak görülmüştür. Bunun dışında iki biyotransformasyon ürünü 2'nci ve 4'üncü saatler arasında oluşmuştur.



Bu veriler ışığında nimodipinin metabolizma yolları şu şekilde sıralanabilir:

- Oksidatif 2-metoksietil esterinin O-demetilasyon ile primer alkol oluşturması,
- 1,4-DHP sisteminin dehidrojenasyonu ile doymamış piridin türevine dönüşmesi,
- Bu iki yolağın kombinasyonu,
- Ester grubunun hidrolizi ile karboksilik asit oluşumu,
- Karboksilik asit grubuna komşu olan metil grubunun hidroksilasyonu ve bunların asit ortamda lakton yapısı oluşturması,
- Glukronit konjüгатlarının oluşması.

Nifedipin hepatik metabolizma ile elimine edilen bir ilaçtır. Metabolik eliminasyonu izole karaciğer hücrelerinde alınan ilaç konsantrasyonuna bağlıdır. Bütün metabolitler dehidrojenedir ve inaktiftir. Farmakokinetik karakteri, hassas analiz yöntemlerinin (kütle spektroskopisi, electron capture detection gaz kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) yakın zamanda kullanılmaya başlaması nedeni ile ancak yakın zamanda ayrıntılı olarak incelenmeye başlamıştır. Metabolitlerinin çoğunun molekülün çözelti halindeyken yıkılması ile oluştuğu düşünülmektedir. Mc Allister ve diğerleri (169), anestezi yapılmış köpekler üzerinde

intravenöz nifedipin uygulaması ile çalışarak molekülün farmakokinetik özelliklerini incelemişlerdir. İlacın dilaltı kullanımı ekivalan miktarda oral kullanımdan daha düşük bir plazma konsantrasyonu oluşturmaktadır.

Hekzahidrokinolin grubu bileşiklerin en iyi bilinen biyotransformasyon yolağı ester yarılmaları ve lakton oluşumudur. Metabolitler de kalsiyum modölatör etkiye sahiptir. 1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin grubu bileşikler, biyotransformasyon sonucu daha az aktiviteye sahip olan lakton türevlerine dönüşmüştür. Bileşiklerin *in vitro* hepatik mikrozomal biyotransformasyona uğradığı HPLC ile gösterilmiştir (10).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

Çalışmalarımızda kullanılan bütün kimyasal maddeler, Merck ve Sigma-Aldrich firmalarının ürünüdür.

##### 3.1.1. Sentez Yöntemleri

###### **Alkil 2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilatlar (Bileşik I-VII)**

0.001 mol 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit, 0.001 mol 4,4-dimetil-1,3-sikloheksandion, 0.001 mol alkil asetoasetat ve 0.005 mol amonyum asetat 20 ml metanol içinde altı saat ısıtılmıştır. Reaksiyonun buzlu suya dökülmesiyle çöken katı süzölmüş ve metanol-su karışımından kristallendirilmiştir.

###### **Alkil 2,7,7-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilatlar (Bileşik VII-XIV)**

0.001 mol 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit, 0.001 mol 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 0.001 mol alkil asetoasetat ve 0.005 mol amonyum asetat 20 ml metanol içinde altı saat ısıtılmıştır. Reaksiyonun buzlu suya dökülmesiyle çöken katı süzölmüş ve metanol-su karışımından kristallendirilmiştir.

###### **1,3,4,5,6,7,8,9-Oktahidro-7,7-dimetil-9-aril-furo(3,4-b)kinolin-1,8-dionlar (Bileşik XV-XVI)**

0.532 mmol metil 2,6,6(2,7,7)-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat, 0.6 mmol piridinyum bromür perbromür, 30 ml kloroform içinde tuz-buz banyosunda 1 saat 0°C' de karıştırılmıştır. Daha sonra su banyosunda geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtılmıştır. Ağzı kapalı olarak iki gün oda ısısında ışıktan uzakta bekletildi. Çöken katı maddeler metanolden kristallendirilmiştir.

### **3.1.2. Analitik Yöntemler**

#### **3.1.2.1. Erime Derecesi Tayinleri**

Erime dereceleri, “Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus” erime derecesi tayin cihazında saptanmıştır. Sonuçlar düzeltilmemiştir.

#### **3.1.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Kontroller**

##### **Materyal**

Plaklar: Çalışmalarımızda Kiesegel 60 F<sub>254</sub> TLC alüminyum hazır plaklar kullanılmıştır.

Çözücü sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıda belirtilen çözücü sistemleri kullanılmıştır:

Metanol: Benzen (95:5)

Etil asetat: N-Hekzan (50:50)

Benzen: Kloroform (50:50)

##### **Yöntem**

Sürüklenme koşulları: Kromatografi kuvvetlerine çözücü sistemleri konulmuş ve 24 saat oda ısısında bekletilerek doygunlukları sağlanmıştır.

Sentez başlangıç maddeleri ve ürünlerin metanoldeki seyreltik çözeltileri plaklara tatbik edilerek 10 cm'lik sürüklenme sağlanmıştır. Lekeler UV ışığı altında (254 veya 366 nm) belirlenerek R<sub>f</sub> değerleri saptanmıştır.

### 3.1.2.3. Spektral Yöntemler

#### Ultraviyole spektrumları

Uv spektrumları bileşiklerin metanoldeki yaklaşık  $10^{-5}$  molar çözeltilerinden, 1 cm'lik kuvarz küvetler kullanılarak Shimadzu UV-160A-Visible spektrofotometresinde alınmıştır.

#### İnfrared spektrumları

İnfrared spektrumları, potasyum bromürle  $10 \text{ t/cm}^2$  basınçta hazırlanmış yaklaşık % 1 oranında madde içeren diskler kullanılarak Jasco 420 Fourier FT-IR Spektrofotometresinde alınmış olup dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden değerlendirilmiştir.

#### Nükleer manyetik rezonans spektrumları

$^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ - Nükleer manyetik rezonans spektrumları, DMSO içindeki yaklaşık % 10'luk çözeltileri ile Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrofotometresinde alınıp  $\delta$  skalasında değerlendirilmiştir. Bileşiklerin 2D-NMR spektrumları Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrofotometresinde alınmıştır.

#### Kütle spektrumları

Kütle spektrumları, Micromass UK Platform-II Kütle Spektrometresi ile alınmış ve cihazın kontrolü Mass Lynx veri işlemcisi ile sağlanmıştır.

#### X-Işınları analizi

Tüm ölçümler *Nonius KappaCCD Area-Detector* Diffractometer 2 kullanılarak graphite-monochromated Mo  $K\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) ve *Oxford Cryosystems Cryostream 700* cooler ile yapılmıştır. Çalışma koşulları aşağıda verilmiştir.



Kapalı formül	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> ClF <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>
Formül ağırlığı [g mol <sup>-1</sup> ]	487.92
Kristal rengi, şekli	renksiz, pirizma
Kristal boyutları	0.10 × 0.20 × 0.28
Sıcaklık [K]	160(1)
Kristal sistemi	triclinic
Z	4
Hücre tayini için gerekli yansımalar	55359
Hücre tayini için gerekli 2θ aralığı [°]	4–55
Birim hücre parametreleri	
a [Å]	10.7407(2)
b [Å]	14.1325(2)
c [Å]	16.7171(3)
α [°]	74.616(1)
β [°]	82.761(1)
γ [°]	86.434(1)
V [Å <sup>3</sup> ]	2426.01(7)
F(000)	1016
D(hesaplanan) [g cm <sup>-3</sup> ]	1.336
μ(Mo Kα) [mm <sup>-1</sup> ]	0.213
Tarama tipi	φ ve ω
2θ <sub>(max)</sub> [°]	55
İletim faktörleri (min; max)	0.830; 0.986
Gözlenen yansıma sayısı	55403
Simetriye bağlı yansıma sayısı	11055
R <sub>int</sub>	0.095
I > 2σ(I) yansıma sayısı	6391
Saflaştırmak için kullanılan yansımalar	11055
Saflaştırılan parametreler; sınırlamalar	671; 95
Sonuç R(F) [I > 2σ(I) yansımalar]	0.0606
wR(F <sup>2</sup> ) (tüm veriler)	0.1696
Ağırlıklar: $w = [\sigma^2(F_o^2) + (0.0774P)^2 + 0.8848P]^{-1}$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
Uygunluk derecesi	1.038
İkincil uyarılma katsayısı	0.023(2)
Sonuç Δ <sub>max</sub> /σ	0.001
Δρ (max; min) [e Å <sup>-3</sup> ]	0.66; -0.46
σ(d <sub>(C-C)</sub> ) [Å]	0.003 – 0.004

### **Eleman analizleri**

Eleman analizleri, Leco CHNS-932 elementer analiz cihazında TÜBİTAK-ATAL (Ankara Test ve Analiz laboratuvarı) ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında yapılmıştır.

### **3.2. Farmakolojik Çalışmalar**

Sentezi yapılan bileşiklerin kalsiyum antagonist etkileri, izole tavşan sigmoid kolonu üzerinde yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir. Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (G.Ü.ET-07.017).

#### **Materyal ve yöntem**

Bu çalışmada 2.5-3 kg ağırlığında New Zealand beyaz tavşanlar kullanılmıştır. Sodyum pentobarbital (30–40 mg/kg, i.v.) enjeksiyonu ile tavşanlar öldürüldükten sonra, abdominal insizyon ile sigmoid kolon çıkarılmıştır. Sigmoid kolonun fundal kısmı sirküler kasa paralel olarak kesilmiştir. Şeritler, 20 mL kalsiyum içermeyen Krebs'-Henseleit çözeltisi (KHS) içeren organ banyosuna asılmıştır. Banyo, 37°C'ye ayarlanmış, % 95 O<sub>2</sub> ve % 5 CO<sub>2</sub> ile gazlandırılmıştır. Doymuş çözeltinin pH'sı 7.4'dür. İzometrik kuvvetin ölçülmesi için, şeritler, sürekli kayıt yapan dört kanallı (MP30B-CE, BIOPAC Systems Inc., Santa Barbara, CA) bir kaydedici (FDT 10-A, May IOBS 99, COMMAT İletişim Co., Ankara, Türkiye) asılmıştır. Verileri analiz etme kapasitesine sahip BSL PRO v 3.6.7, BIOPAC Systems Inc. yazılımı kullanılmıştır.

Her bir şerit asıldıktan sonra, dengeye gelmesi için 1 g istirahat gerilimi uygulanarak bir saat süre içinde 15 dakikalık aralarla kalsiyum içermeyen KHS ile yıkanarak dengeye gelmesi sağlanmıştır.

Bileşikler tarafından indüklenen gevşemede kalsiyum antagonistik aktivitenin rol oynayıp oynamadığını saptamak için nifedipin ve dimetilsulfoksit (DMSO) aşağıdaki yöntemle uygun olarak uygulanmıştır. Preparatlar, kalsiyum içermeyen yüksek potasyum içeren (80 mM) çözeltiye konulmuştur. Kalsiyum organ banyosuna

kümülatif tarzda (2.5, 5, 10 mM) eklendiği zaman, bir kasılma oluşur. Kasılmanın plato düzeyinde, bileşikler ( $10^{-8}$ – $10^{-4}$  M), nifedipin ( $10^{-9}$ – $10^{-4}$  M) ve DMSO ( $10^{-9}$ – $10^{-4}$ M) uygulanmıştır. Bileşikler, nifedipin ve DMSO için konsantrasyon-gevşeme, kümülatif tarzda banyonun içine eklenerek elde edilmiştir (170). Deneysel prosedürün sonunda, papaverin ( $10^{-4}$ M) indüklenmiş gevşeme cevapları da elde edilmiştir. Aşağıdaki antagonist ve inhibitörler kullanılmıştır: N $\omega$ -nitro-L-arjinin metil esteri (L-NAME) hidroklorür, nitrik oksit sentaz (NO sentaz,  $10^{-4}$  M), indometazin (COX inhibitörü,  $10^{-5}$  M), guanetidin (adrenerjik sinir blokörü,  $10^{-6}$  M), tetraetilamonyum (TEA) ( $\text{Ca}^{2+}$  ile aktive edilmiş potasyum kanal blokörü).

Bileşikler, nifedipin ve DMSO'nun gevşetici etkileri papaverin ( $10^{-4}$  M) ile oluşturulan gevşemelerin yüzdesi olarak ifade edilmiştir.

Bileşiklerin etkilerini test etmek için potasyum kanalları üzerinde yapılan bir diğer deney setinde, tetraetilamonyum (TEA) (kalsiyum ile aktive edilmiş potasyum kanal blokörü) içermeyen aynı deneysel protokol uygulanmıştır.

### 3.3. Biyotransformasyon Çalışmaları

#### Materyal ve yöntem

Disodyumhidrojenfosfat dihidrat, potasyum dihidrojenortofosfat, sükröz (Merck), magnezyum klorür (FSA laboratory, UK), glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (Boehringer Mannheim), glukoz-6-fosfat disodyum ve nikotinamid adenin dinükleotidfosfat disodyum, Aldrich firmalarından temin edilmiştir.

#### Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC)

Substrat ve olası metabolitinin 1 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde metanoldeki stok çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerden uygun miktarlarla yapılan seyreltmelerden elde edilen çözeltiler HPLC cihazına enjekte edildi. Böylece substrat ve olası metabolitlerin ayrımları sağlanmaya çalışıldı ve alıkonma zamanları saptandı.

#### HPLC Çalışma Koşulları :

Akış Hızı : 1.0 ml/ dk.

Kullanılan Mobil Faz: Asetonitril: Bidistile Su (50 : 50, h/h)

Maksimum UV absorpsiyonu: 254 nm.

**Tablo 3.1.** Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatograf

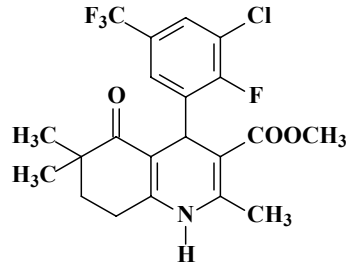
<b>Pompa</b>	Gilson Model 302
<b>Enjektör</b>	Rheodyne Model 7125 (20 µl numune lup'lu)
<b>Dedektör</b>	Helwett Packard HP 1050 Variable Wavelength Detector
<b>Kaydedici</b>	Shimadzu Chromatopac C-R8A
<b>Ön-kolon</b>	KR100-5C18 (Hichrom Ltd)
<b>Kolon</b>	Ace C18 (4µm, 4.6 mm x 250 mm i.d.) (Advance Chromatography Technologies)
<b>Soğutmalı santrüfuj</b>	Sigma
<b>Homojenizatör</b>	Ultra-Turrax T 25 IKA
<b>Vortex</b>	MS2-Minishaker-IKA
<b>Otomatik pipetler</b>	Socorex

Çalışmanın bu bölümünde substrat olarak kullanılan bileşik yukarıda bildirilen kalsiyum klorür çöktürme yöntemiyle hazırlanan sıçan mikrozomları ile yine yukarıda belirtilen inkübasyon yöntemi takip edilerek inkübe edildi. Bu amaçla test tüplerine inkübasyon tüpü başına 2 µmol substrat [2 µmol/50 µl (metanol) konsantrasyonundaki substrat stok çözeltisinden kullanılarak] ve 0.5 g karaciğere karşılık gelen mikrozomal preparat ve ko-faktör çözeltisi ilave edildi. Protokol uyarınca, test tüplerinin yanında, canlı mikrozomların yerine denatüre edilmiş mikrozomların ve ko-faktör çözeltisi yerine sadece fosfat tamponunun kullanıldığı tüpler de kontrol denemeleri olarak düzenlendi. İnkübasyon, ekstraksiyon çözücüsü olarak kullanılan 3 ml diklorometanın ilavesiyle yarım saat sonra durduruldu. İki kez diklorometan ile yapılan ekstraksiyon sonrası (bu sürede vorteks, tüp çalkalayıcı ve santrüfuj kullanılarak, substrat ve potansiyel metabolitlerin organik faza geçmesi sağlandı) organik diklorometan fazı ayrıldı, azot gazı altında uçuruldu ve metabolik ekstratlar elde edildi. Daha sonra metabolik ekstratların HPLC ile analizi yapılarak metabolit oluşup oluşmadığı incelendi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Çalışmalar

**Metil 2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik I)**



4,4-Dimetil-1,3-sikloheksandion, metil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 61.00.

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=197 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$  201 (log  $\epsilon$ : 3.23), 241 (log  $\epsilon$ : 3.93) ve 367 (log  $\epsilon$ : 4.15) nm'dedir.

IR spektrumunda 3288 (N-H gerilim), 3086 (C-H gerilim, aromatik), 2931 (C-H gerilim, alifatik), 1709 (C=O gerilim, keton), 1652 (C=O gerilim, ester), 1489 (C=C gerilim), 1294 (C-O gerilim) ve 860  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.81 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 0.96 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 1.67-1.74 (4H; m; H 7-8), 2.27 (3H; s; 2- $\text{CH}_3$ ), 3.49 (3H; s;  $\text{OCH}_3$ ), 5.08 (1H; s; H-4), 7.40-7.42 (1H; d; Ar-H), 7.80-7.82 (1H; d; Ar-H), 9.30 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 18.6, 18.7, 24.6, 24.9, 33.5, 39.4, 39.6, 51.0, 101.3, 108.0, 121.0, 125.0, 125.3, 126.0, 126.1, 127.7, 147.0, 151.0, 158.7, 167.3 ve 199.7 ppm'de pikler görülür.

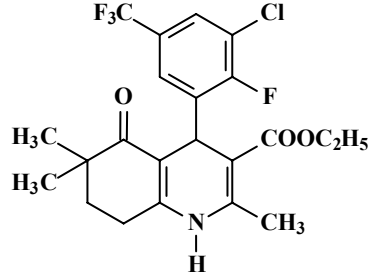
Kütle spektrumunda (m/z): 446, 413, 248, 163, 136, 101, 88, 73, 59 da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{NO}_3$  (M.A.:445.84) için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	56.57	4.52	3.14

Bulunan : 56.73 4.04 3.26

**Etil 2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik II)**



4,4-Dimetil-1,3-sikloheksandion, etil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 46.00

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=210 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda$  maks 241 (log  $\epsilon$ : 4.00), 369 (log  $\epsilon$ : 3.88) ve 427 (log  $\epsilon$ : 1.68) nm'dedir

IR spektrumunda 3285 (N-H gerilim), 3082 (C-H gerilim, aromatik), 2973 (C-H gerilim, alifatik), 1702 (C=O gerilim, keton), 1651 (C=O gerilim, ester), 1489 (C=C gerilim), 1296 (C-O gerilim) ve 861  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1, 2, 3, 5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.82 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 0.97 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 1.02 (3H; t;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.64-1.78 (4H; m; H 7-8), 2.27 (3H; s; 2- $\text{CH}_3$ ), 3.90 (2H; q;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.06 (1H; s; H-4), 7.30-7.44 (1H; d; Ar-H), 7.79-7.90 (1H; d; Ar H), 9.16 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

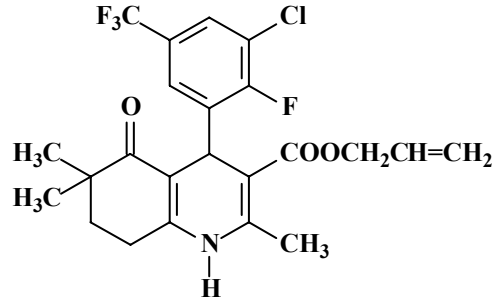
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 14.1, 23.3, 24.6, 24.9, 33.6, 39.5, 39.6, 101.2, 107.9, 121.0, 121.2, 122.3, 124.9, 125.9, 126.2, 126.8, 127.6, 147.0, 151.0, 158.7, 166.6 ve 199.7 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z): 460, 381, 363, 364, 152, 150, 136, 73, 70, 59' da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{NO}_3$  (M.A. 459.87) için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	57.46	4.82	3.05
Bulunan :	57.71	5.47	3.33

**Allil 2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik III)**



4,4-Dimetil-1,3-sikloheksandion, allil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 29.00.

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=194 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda$  maks 241 (log  $\epsilon$ : 4.04), 369 (log  $\epsilon$ : 3.88) ve 430 (log  $\epsilon$ : 1.47) nm'dedir

IR spektrumunda 3213 (N-H gerilim), 3086 (C-H gerilim' aromatik), 2965 (C-H gerilim' alifatik), 1709 (C=O gerilim, keton), 1652 (C=O gerilim, ester), 1490 (C=C gerilim), 1296 (C-O gerilim) ve 860  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.80 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 0.95 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 1.65-1.72 (4H; m; H 7-8), 2.27 (3H; s; 2- $\text{CH}_3$ ), 4.40-4.44 (2H; d;  $\text{OCH}_2$ ), 5.03 (1H; s; H-4), 5.10 (2H; d;  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.80 (1H; m;  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.40-7.42 (1H; d; Ar-H), 7.76-7.78 (1H; d; Ar-H), 9.28 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

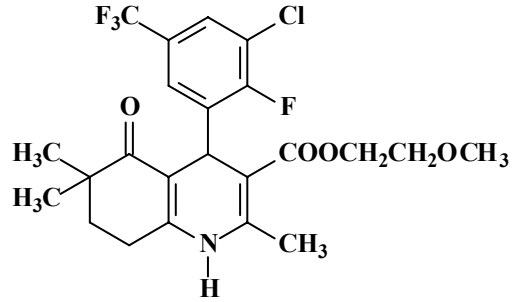
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 18.2, 22.7, 24.0, 24.4, 33.1, 33.8, 63.8, 100.3, 107.4, 117.3, 120.7, 121.6, 124.3, 125.3, 126.4, 132.6, 137.4, 146.9, 150.4, 155.7, 158.2, 165.7 ve 204.0 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z): 472, 235, 229, 158, 141' de pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{NO}_3$  (M.A. 471.88) için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	58.54	4.70	2.97
Bulunan :	58.12	4.75	2.93

**2-Metoksietil 2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik IV)**



4,4-Dimetil-1,3-sikloheksandion, 2-metoksietil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 23.00

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=183 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks}}$  MeOH 241 (log  $\epsilon$ : 4.39), 271 (log  $\epsilon$ : 4.10) ve 368 (log  $\epsilon$ : 2.93) nm'dedir.

IR spektrumunda 3186 (N-H gerilim), 3078 (C-H gerilim, aromatik), 2968 (C-H gerilim, alifatik), 1711 (C=O gerilim, keton), 1652 (C=O gerilim, ester), 1489 (C=C gerilim), 1294 (C-O gerilim) ve 862  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.82 (3H; s 6- $\text{CH}_3$ ), 0.97 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 1.65-1.76 (4H; m; H 7-8), 2.28 (3H; s; 2- $\text{CH}_3$ ), 3.19 (2H; t;  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.42 (3H; s;  $\text{OCH}_3$ ), 4.01-4.05 (2H; t;  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 5.08 (1H; s; H-4), 7.45-7.59 (1H; d; Ar-H), 7.73 -7.80 (1H; d; Ar H), 9.41 (1H; S; NH) ppm'de pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 18.7, 23.3, 23.5, 24.8, 33.6, 39.3, 40.1, 58.3, 62.7, 70.1, 100.9, 121.1, 121.3, 122.2, 125.0, 125.2, 126.9, 127.7, 150.7, 158.9, 166.6 ve 199.7 ppm'de pikler görülür.

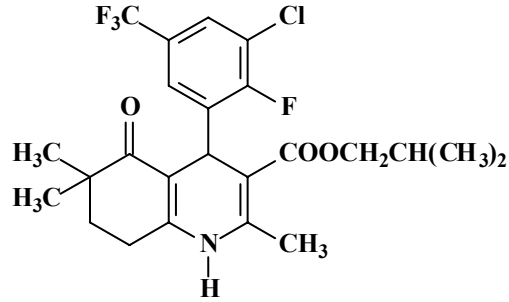
Kütle spektrumunda (m/z): 490, 414, 271, 136, 101, 59'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_4$  (M.A. 489.89 ) için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	56.39	4.94	2.86
Bulunan :	56.18	4.99	2.91



**İzobutil 2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik V)**



4,4-Dimetil-1,3-sikloheksandion, izobutil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 39.83

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=179 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda$  maks <sup>MeOH</sup> 197 (log  $\epsilon$ : 3.09), 241 (log  $\epsilon$ : 4.08) ve 368 (log  $\epsilon$ : 3.91) nm'dedir

IR spektrumunda 3287 (N-H gerilim), 3086 (C-H gerilim, aromatik), 2967 (C-H gerilim, alifatik), 1703 (C=O gerilim, keton), 1652 (C=O gerilim, ester), 1491 (C=C gerilim), 1294 (C-O gerilim) ve 860  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 0.69-0.70 (3H; d; CH-CH<sub>3</sub>), 0.77-0.79 (3H; d; CH-CH<sub>3</sub>), 0.81 (3H; s; 6-CH<sub>3</sub>), 0.96 (3H; s; 6-CH<sub>3</sub>), 1.66-1.78 (4H; m; H 7-8), 2.29 (3H; s; 2-CH<sub>3</sub>), 3.35 (2H; d; OCH<sub>2</sub>), 3.63-3.77 (1H; m; CH<sub>2</sub>-CH), 5.08 (1H; s; H-4), 7.43-7.45 (1H; d; Ar-H), 7.81-7.83 (1H; d; Ar-H), 9.32 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

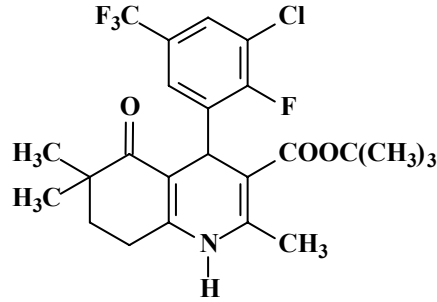
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda 18.8, 19.2, 23.3, 24.5, 25.0, 27.6, 33.6, 39.3, 39.6, 69.9, 101.0, 107.9, 121.1, 121.3, 122.2, 125.8, 125.9, 126.8, 147.3, 150.9, 158.7 166.7 ve 199.7 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z): 488, 441, 413, 148, 136, 104, 101, 88, 73, 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (M.A. 487.92) için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	59.08	5.37	2.87
Bulunan :	59.33	5.55	3.10

**Terbutil 2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik VI)**



4,4-Dimetil-1,3-sikloheksandion, terbutil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 22.38

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=227 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda$  maks 240 (log  $\epsilon$ : 4.33), 264 (log  $\epsilon$ : 4.07) ve 368 (log  $\epsilon$ : 3.17) nm'dedir

IR spektrumunda 3286 (N-H gerilim), 3078 (C-H gerilim, aromatik), 2977 (C-H gerilim, alifatik), 1702 (C=O gerilim, keton), 1652 (C=O gerilim, ester), 1496 (C=C gerilim), 1297 (C-O gerilim) ve 862  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.80 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 0.94 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 1.25 (9H; s;  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.65-1.69 (4H; m; H 7-8), 2.21 (3H; s; 2- $\text{CH}_3$ ), 4.99 (1H; s; H-4), 7.41-7.43 (1H; d; Ar-H), 7.79-7.81 (1H; d; Ar H), 9.15 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

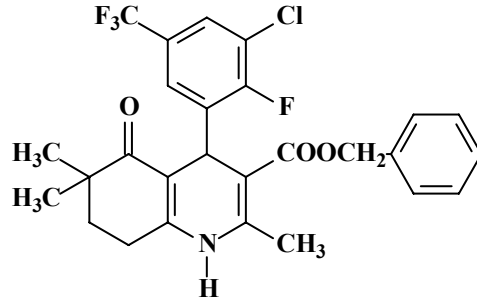
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 18.8, 23.5, 24.8, 25.3, 28.3, 34.5, 34.6, 39.5, 79.8, 102.8, 107.6, 121.3, 121.5, 125.9, 127.3, 138.2, 146.1, 151.3, 156.6, 159.15, 166.4 ve 199.9 pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z): 488, 413, 148, 136, 101, 88, 73, 59'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClF}_4\text{NO}_3$  (M.A. 487.92) için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	59.08	5.37	2.87
Bulunan :	58.64	5.32	2.91

**Benzil 2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik VII)**



4,4-Dimetil-1,3-sikloheksandion, benzil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 20.72

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=198 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda$  maks 242 (log  $\epsilon$ : 4.00) ve 369 (log  $\epsilon$ : 3.85) nm'dedir

IR spektrumunda 3291 (N-H gerilim), 3084 (C-H gerilim, aromatik), 2962 (C-H gerilim, alifatik), 1708 (C=O gerilim, keton), 1653 (C=O gerilim, ester), 1491 (C=C gerilim), 1294 (C-O gerilim) ve 860  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.80 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 0.95 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 1.63-1.73 (4H; m; H 7-8), 2.30 (3H; s; 2- $\text{CH}_3$ ), 4.82-5.03 (2H; s;  $\text{OCH}_2$ ), 5.11 (1H; s; H-4), 7.14-7.71 (7H; m; Ar-H), 9.31 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

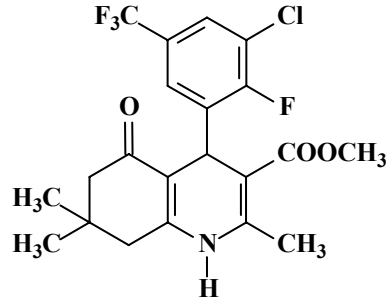
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 18.9, 23.3, 24.5, 24.9, 34.3, 39.3, 40.0, 40.2, 40.4, 40.6, 65.4, 108.0, 121.1, 121.3, 122.1, 125.7, 126.8, 128.1, 128.6, 136.8, 137.9, 138.1, 147.6, 150.8, 166.5 ve 199.7 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z): 522, 441, 413, 150, 136, 101, 90, 59'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_3$  (M.A. 521.94) için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.13	4.63	2.68
Bulunan :	62.23	4.55	2.91

**Metil 2,7,7-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik VIII)**



5,5-Dimetil-1,3-sikloheksandion, metil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 38.65

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=199 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda$  maks 241 (log  $\epsilon$ : 4.07), 371 (log  $\epsilon$ : 3.90) ve 427 (log  $\epsilon$ : 1.44) nm'dedir

IR spektrumunda 3285 (N-H gerilim), 3079(C-H gerilim, aromatik), 2957 (C-H gerilim, alifatik), 1709 (C=O gerilim, keton), 1651 (C=O gerilim, ester), 1485 (C=C gerilim), 1279 (C-O gerilim) ve 861  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.80 (3H; s; 7- $\text{CH}_3$ ), 1.01 (3H; s; 7- $\text{CH}_3$ ), 2.31 (3H; s; 2- $\text{CH}_3$ ), 2.45-2.51 (4H; m; H 7-8 ), 5.10 (1H; s; H-4), 7.36-7.43 (1H; d; Ar-H), 7.80-7.81 (1H; d; Ar-H), 9.27 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

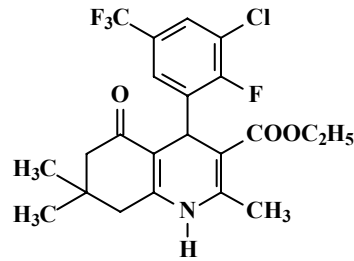
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 18.7, 26.17, 29.5, 32.5, 32.8, 40.4, 50.3, 51.1 101.8, 108.7, 121.1, 121.3, 122.2, 124.9, 125.4, 126.0, 138.2, 147.0 158.4, 167.1 ve 194.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z): 446, 413, 248, 148, 136, 104, 101, 70, 59'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{NO}_3$  (M.A. 445.84) için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	56.57	4.52	3.14
Bulunan :	56.01	4.71	3.14

**Etil 2,7,7-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik IX)**



5,5-Dimetil-1,3-sikloheksandion, etil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 50.98

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=209 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda$  maks 241 (log  $\epsilon$ : 4.25) ve 371 (log  $\epsilon$ : 4.01) nm'dedir.

IR spektrumunda 3297 (N-H gerilim), 3079 (C-H gerilim, aromatik), 2957 (C-H gerilim, alifatik), 1709 (C=O gerilim, keton), 1651 (C=O gerilim, ester), 1485 (C=C gerilim), 1279 (C-O gerilim) ve 862  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.81 (3H; s; 7- $\text{CH}_3$ ), 1.01 (3H; s; 7- $\text{CH}_3$ ), 1.05-1.08 (3H; t;  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.26-2.29 (2H; s; H-6) 2.30 (3H; s; 2- $\text{CH}_3$ ), 3.87-4.00 (2H; s; H-8), 3.87-4.00 (2H; q;  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 5.10 (1H; s; H-4), 7.43-7.44 (1H; d; Ar-H), 7.79-7.81 (1H; d; Ar-H), 9.26 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

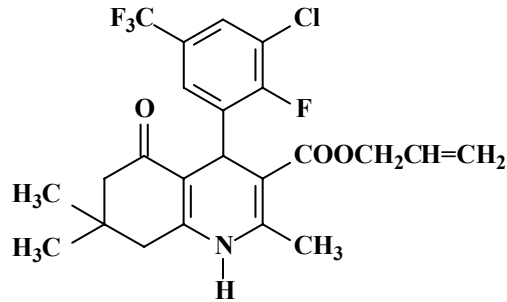
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 14.1, 18.5, 18.7, 26.2, 29.5, 32.6, 33.0, 49.0, 50.3, 59.6, 101.7, 108.6, 122.2, 124.9, 125.7, 126.8, 127.6, 147.1, 150.9, 158.5, 166.5, ve 194.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z): 460, 441, 413, 262, 136, 104, 101, 73, 59'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{NO}_3$  (M.A. 459.87) için (1 Mol su ile kristallenmiştir);

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	55.29	5.06	2.93
Bulunan :	55.21	5.07	2.92

**Allil 2,7,7-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik X)**



5,5-Dimetil-1,3-sikloheksandion, allil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 27.81

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=172 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda$  maks 197 (log  $\epsilon$ : 3.41), 241 (log  $\epsilon$ : 4.24) ve 372 (log  $\epsilon$ : 4.00) nm'dedir

IR spektrumunda 3282 (N-H gerilim), 3056 (C-H gerilim, aromatik), 2959 (C-H gerilim, alifatik), 1688 (C=O gerilim, keton), 1616 (C=O gerilim, ester), 1497 (C=C gerilim), 1280 (C-O gerilim) ve 862  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.80 (3H; s; 7- $\text{CH}_3$ ), 1.00 (3H; s; 7- $\text{CH}_3$ ), 2.19 (2H; s; H-6), 2.48-2.50 (2H; s; H-8), 2.30 (3H; s; 2- $\text{CH}_3$ ), 4.38-4.49 (2H; d;  $\text{OCH}_2$ ), 5.04 (1H; s; H-4), 5.12 (2H; d;  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.74 (1H; m;  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.43-7.44 (1H; d; Ar-H), 7.75-7.76 (1H; d; Ar-H), 9.29 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

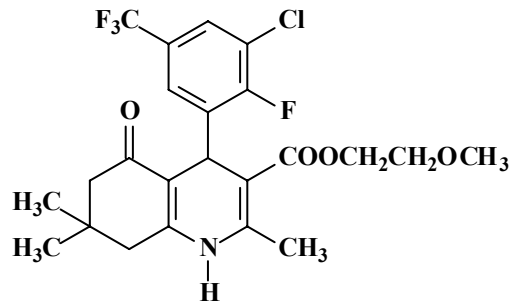
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 18.8, 26.2, 29.5, 32.5, 33.1, 39.8, 40.1, 50.3, 64.4, 101.4, 108.6, 117.6, 121.2, 124.9, 125.8, 126.0, 126.9, 137.8, 147.5, 150.8, 158.6, 166.2 ve 194.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z): 472, 413, 163, 136, 101, 73, 59'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{NO}_3$  (M.A. 471.88) için (1 Mol su ile kristallenmiştir);

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	56.39	4.53	2.85
Bulunan :	56.40	4.83	2.83

**2-Metoksietil 2,7,7-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik XI)**



5,5-Dimetil-1,3-sikloheksandion, 2-metoksietil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır.  
Verim: % 38.24

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=92 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda$  maks 241 (log  $\epsilon$ : 4.28) ve 371 (log  $\epsilon$ : 4.03) nm'dedir

IR spektrumunda 3287 (N-H gerilim), 3050 (C-H gerilim, aromatik), 2956 (C-H gerilim, alifatik), 1686 (C=O gerilim, keton), 1653 (C=O gerilim, ester), 1506 (C=C gerilim), 1283 (C-O gerilim) ve 861  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.81 (3H; s 7- $\text{CH}_3$ ), 1.01 (3H; s; 7- $\text{CH}_3$ ), 1.92-2.20 (2H; dd; H-6), 2.30 (3H; s; 2- $\text{CH}_3$ ), 3.18 (2H; t;  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.32-3.37 (2H; s; H-8), 3.43 (3H; s;  $\text{OCH}_3$ ), 3.93-4.08 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 5.05 (1H; s; H-4), 7.20-7.75 (1H; d; Ar-H), 7.80 -8.20 (1H; d; Ar H), 9.40 (1H; S; NH) ppm'de pikler görülür.

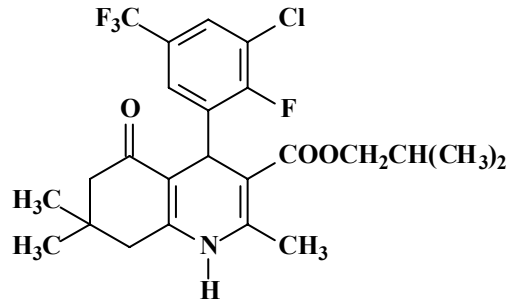
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 18.8, 26.2, 29.5, 32.0, 32.6, 49.0, 50.3, 58.3, 62.8, 70.1, 101.4, 108.7, 119.5, 121.3, 122.2, 126.2, 126.9, 127.6, 147.5, 150.8, 158.6, 166.6 ve 194.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z): 490, 441, 414, 413, 136, 101, 73, 59'da pikler görülür.

Analiz:  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_4$  (M.A. 489.89 ) için (0.75 Mol su ile kristallenmiştir);

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	54.87	5.10	2.87
Bulunan :	54.73	5.23	2.74

**İzobutil 2,7,7-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik XII)**



5,5-Dimetil-1,3-sikloheksandion, izobutil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 43.12

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=180 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda$  maks 241 (log  $\epsilon$ : 4.33) ve 371 (log  $\epsilon$ : 4.06) nm'dedir

IR spektrumunda 3314 (N-H gerilim), 3081 (C-H gerilim, aromatik), 2962 (C-H gerilim, alifatik), 1708 (C=O gerilim, keton), 1650 (C=O gerilim, ester), 1490 (C=C gerilim), 1281 (C-O gerilim) ve 862  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.69-0.70 (3H; d; CH-CH<sub>3</sub>), 0.78-0.80 (3H; d; CH-CH<sub>3</sub>), 0.82 (3H; s; 7-CH<sub>3</sub>), 1.01 (3H; s; 7-CH<sub>3</sub>), 1.76-2.26 (2H; m; H-8), 2.31 (3H; s; 2-CH<sub>3</sub>), 2.44-2.52 (2H; m; H-6), 3.36 (2H; s; OCH<sub>2</sub>), 3.64-3.79 (1H; m; CH<sub>2</sub>-CH), 5.11 (1H; s; H-4), 7.44-7.46 (1H; d; Ar-H), 7.81-7.83 (1H; d; Ar-H), 9.32 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 18.9, 19.1, 19.2, 26.2, 27.5, 29.5, 32.6, 33.0, 40.6, 50.3, 69.9, 101.6, 108.6, 121.2, 121.4, 122.2, 124.9, 125.8, 125.9, 126.8, 147.4, 150.8, 166.7 ve 194.5 ppm'de pikler görülür.

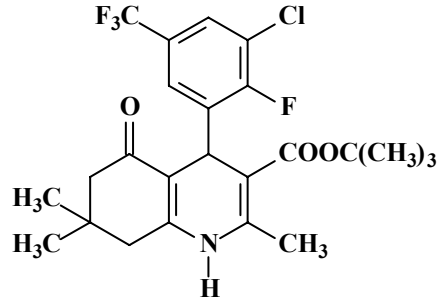
Kütle spektrumunda (m/z): 488, 441, 414, 290, 163, 136, 101, 88, 73, 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (M.A. 487.92) için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	59.08	5.37	2.87
Bulunan :	59.13	5.26	3.07



**Terbutil 2,7,7-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik XIII)**



5,5-Dimetil-1,3-sikloheksandion, terbutil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetat reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 50.71

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=183 °C' dir.

UV spektrumunda  $\lambda$  maks 204 (log  $\epsilon$ : 4.43), 240 (log  $\epsilon$ : 4.37) ve 371 (log  $\epsilon$ : 3.92) nm'dedir.

IR spektrumunda 3286 (N-H gerilim), 3078 (C-H gerilim, aromatik), 2977 (C-H gerilim, alifatik), 1702 (C=O gerilim, keton), 1652 (C=O gerilim, ester), 1496 (C=C gerilim), 1297 (C-O gerilim) ve 862  $\text{cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.77 (3H; s; 7- $\text{CH}_3$ ), 0.96 (3H; s; 7- $\text{CH}_3$ ), 1.24 (9H; s;  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.88-2.41 (2H; dd; H-8), 2.22 (3H; s; 2- $\text{CH}_3$ ), 2.26-2.47 (2H; dd; H-6), 5.02 (1H; s; H-4), 7.41-7.42 (1H; d; Ar-H), 7.76-7.77 (1H; d; Ar-H), 9.16 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

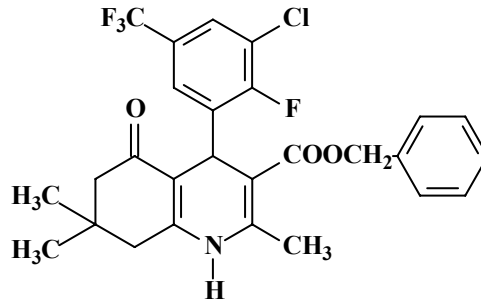
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 18.8, 26.5, 28.3, 29.6, 32.7, 33.8, 40.6, 50.6, 79.8, 103.3, 108.3, 121.5, 122.4, 125.1, 125.6, 126.0, 127.2, 146.2, 151.2, 158.9, 166.3 ve 194.7 ppm'de pikler görülür.

DEPT-135 spektrumunda 18.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{CH}_3$ ), 32.7, 33.8 (CH), 40.6 ( $\text{CH}_2$ ), 50.6 ( $\text{CH}_2$ ), 126.0 (CH), 127.2 (CH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z): 488, 413, 148, 136, 101, 88, 73, 59'da pikler görülür. Analiz:  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClF}_4\text{NO}_3$  (M.A. 487.92) için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	59.08	5.37	2.87
Bulunan :	58.98	5.30	3.04

**Benzil 2,7,7-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik XIV)**



5,5-Dimetil-1,3-sikloheksandion, benzil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim: % 36.08

Bileşiğin erime derecesi, e.d.=161 °C' dir.

UV spektrumunda <sup>MeOH</sup> λ maks 242 (log ε: 4.43), 271 (log ε: 3.41) ve 371 (log ε: 4.13) nm'dedir

IR spektrumunda 3286 (N-H gerilim), 3084 (C-H gerilim, aromatik), 2962 (C-H gerilim, alifatik), 1704 (C=O gerilim, keton), 1652 (C=O gerilim, ester), 1491 (C=C gerilim), 1294 (C-O gerilim) ve 861 cm<sup>-1</sup>, de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 0.74 (3H; s; 7-CH<sub>3</sub>), 0.99 (3H; s; 7-CH<sub>3</sub>), 1.79-2.26 (4H; m; H 6-8), 2.31 (3H; s; 2-CH<sub>3</sub>), 4.92-4.97 (2H, s, OCH<sub>2</sub>), 5.13 (1H; s; H-4), 7.09-7.74 (7H; m; Ar-H), 9.31 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

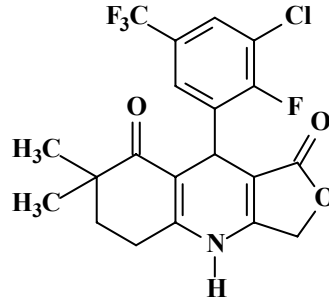
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda 18.9, 26.2, 29.5, 32.5, 33.0, 40.4, 40.6, 50.3, 65.4, 101.3, 108.7, 121.2, 121.4, 124.8, 125.8, 126.0, 126.8, 128.2, 128.6, 136.7, 137.8, 137.9, 147.8, 150.8, 158.6, 166.5 ve 194.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z): 522, 441, 413, 148, 136, 101, 90, 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (M.A. 521.94) için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.13	4.63	2.68
Bulunan :	61.69	4.57	2.71

**9-(3-Kloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-7,7-dimetil-6,7-dihidrofuro  
[3,4-*b*]kinolin-1,8-dion (Bileşik XV)**



Metil 2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilatın piridinyum bromür perbromür ile reaksiyonu ile elde edilmiştir. Verim: % 10.25

Bileşiğin erime derecesi  $>300^{\circ}\text{C}$ ' dir.

UV spektrumunda <sup>MeOH</sup>  $\lambda$  maks 234 (log  $\epsilon$ : 3.77) ve 349 (log  $\epsilon$ : 3.92) nm'dedir

IR spektrumunda 3194 (N-H gerilim), 3084 (C-H gerilim, aromatik), 2962 (C-H gerilim, alifatik), 1722 (C=O gerilim, keton), 1671 (C=O gerilim, ester), 1491 (C=C gerilim), 1294 (C-O gerilim) ve  $861\text{ cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 0.84 (3H; s; 7-CH<sub>3</sub>), 0.94 (3H; s; 7sCH<sub>3</sub>), 1.72-1.80 (2H; t; H-6), 2.50-2.55 (2H; t; H-5), 4.86 (2H; s; H-3), 4.97 (1H; s; H-9), 7.42-7.44 (1H; d; Ar-H), 7.82-7.84 (1H; d; Ar-H), 10.17 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

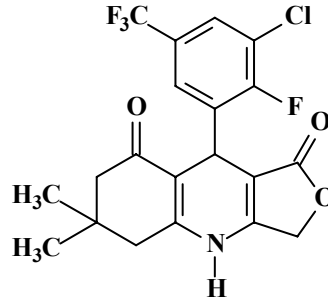
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda 24.4, 24.7, 24.9, 29.9, 34.5, 39.5, 66.1, 100.5, 108.9, 119.6, 119.7, 121.1, 121.3, 122.4, 125.1, 153.7, 157.5, 158.9, 171.7 ve 200.3 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 522, 452, 441, 413, 153, 136, 101, 88, 70, 59'da pikler görülür.

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (M.A. 429.80) için

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	55.89	3.75	3.26
Bulunan :	55.51	3.77	3.30

**9-(3-Kloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidrofuro  
[3,4-*b*]kinolin-1,8-dion (BileşikXVI)**



Metil 2,7,7-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilatın piridinyum bromür perbromür ile reaksiyonu ile elde edilmiştir. Verim: % 13.05

Bileşiğin erime derecesi  $>300^{\circ}\text{C}$ ' dir.

MeOH

UV spektrumunda  $\lambda$  maks 235 (log  $\epsilon$ : 3.94) ve 351 (log  $\epsilon$ : 3.96) nm'dedir

IR spektrumunda 3197 (N-H gerilim), 3084 (C-H gerilim, aromatik), 2962 (C-H gerilim, alifatik), 1725 (C=O gerilim, keton), 1666 (C=O gerilim, ester), 1491 (C=C gerilim), 1294 (C-O gerilim) ve  $862\text{ cm}^{-1}$ , de (C-H bükülme 1,2,3,5-tetrasüstitüe benzen) pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 0.93 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 1.03 (3H; s; 6- $\text{CH}_3$ ), 2.01-2.24 (2H; t; H-5), 2.38-2.56 (2H; t; H-7), 4.87 (2H; s; H-3), 4.99 (1H; s; H-9), 7.45-7.47 (1H; d; Ar-H), 7.88-7.90 (1H; d; Ar-H), 10.25 (1H; s; NH) ppm'de pikler görülür.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 26.7, 29.4, 29.6, 32.8, 39.58, 50.6, 66.2, 100.9, 109.7, 121.3, 121.5, 122.3, 125.0, 125.9, 127.8, 136.2, 152.3, 157.8, 171.7 ve 195.2 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 522, 452, 441, 413, 153, 136, 101, 88, 70, 59'da pikler görülür.

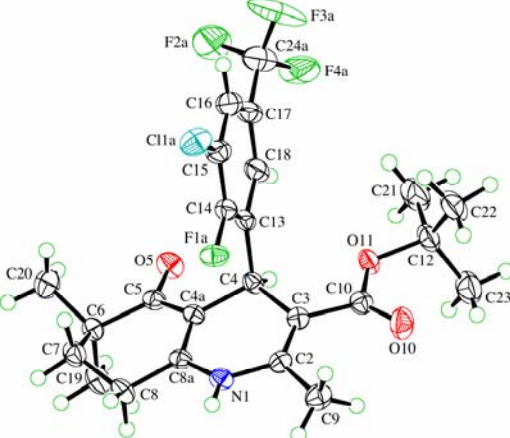
Analiz:  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{NO}_3$  (M.A. 429.80) için

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	55.89	3.75	3.26
Bulunan :	55.69	3.86	3.40

## 4.2. X-Işınlari Analizi

Bileşik VI'nın X-ışınları analizi sonucu elde edilen bağ uzunlukları parantez içinde standart sapma değerleri ile birlikte Å cinsinden Tablo 4.1.'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Bileşik VI'nın Å cinsinden bağ uzunlukları ve bağ açıları



Bağ	Uzunluk (Å)	Bağ	Uzunluk (Å)	Bağ	Açı (°)	Bağ	Açı (°)
F(1a)-C(14)	1.357(3)	C(13)-C(14)	1.380(4)	F(3a)-C(24a)-F(2a)	105.8(3)	C(8)-C(7)-C(6)	112.8(2)
Cl(1a)-C(15)	1.758(3)	C(13)-C(18)	1.395(4)	F(3a)-C(24a)-F(4a)	108.2(3)	C(8a)-C(8)-C(7)	110.9(2)
C(24a)-F(3a)	1.315(3)	C(14)-C(15)	1.395(4)	F(2a)-C(24a)-F(4a)	103.9(3)	C(4a)-C(8a)-N(1)	120.6(2)
C(24a)-F(2a)	1.323(3)	C(15)-C(16)	1.364(4)	F(3a)-C(24a)-C(17)	113.7(3)	C(4a)-C(8a)-C(8)	123.3(2)
C(24a)-F(4a)	1.334(3)	C(16)-C(17)	1.385(4)	F(2a)-C(24a)-C(17)	113.0(3)	N(1)-C(8a)-C(8)	116.1(2)
C(24a)-C(17)	1.485(4)	C(17)-C(18)	1.403(4)	F(4a)-C(24a)-C(17)	111.6(3)	O(10)-C(10)-O(11)	123.1(2)
F(1b)-C(18)	1.370(5)			F(4b)-C(24b)-F(3b)	112.5(6)	O(10)-C(10)-C(3)	126.5(3)
Cl(1b)-C(17)	1.754(5)			F(4b)-C(24b)-F(2b)	108.4(5)	O(11)-C(10)-C(3)	110.3(2)
C(24b)-F(4b)	1.300(4)			F(3b)-C(24b)-F(2b)	109.3(5)	O(11)-C(12)-C(21)	102.4(2)
C(24b)-F(3b)	1.301(4)			F(4b)-C(24b)-C(15)	111(1)	O(11)-C(12)-C(22)	109.9(2)
C(24b)-F(2b)	1.301(4)			F(3b)-C(24b)-C(15)	105.5(9)	C(21)-C(12)-C(22)	111.0(3)
C(24b)-C(15)	1.438(5)			F(2b)-C(24b)-C(15)	110(1)	O(11)-C(12)-C(23)	109.9(2)
O(5)-C(5)	1.232(3)			C(10)-O(11)-(12)	121.3(2)	C(21)-C(12)-C(23)	111.1(3)
O(10)-C(10)	1.209(3)			C(8a)-N(1)-C(2)	123.1(2)	C(22)-C(12)-C(23)	112.2(3)
O(11)-C(10)	1.347(3)			C(3)-C(2)-N(1)	119.9(2)	C(14)-C(13)-C(18)	117.3(2)
O(11)-C(12)	1.478(3)			C(3)-C(2)-C(9)	127.2(2)	C(14)-C(13)-C(4)	121.9(2)
N(1)-C(8a)	1.359(3)			N(1)-C(2)-C(9)	112.9(2)	C(18)-C(13)-C(4)	120.8(2)
N(1)-C(2)	1.384(3)			C(2)-C(3)-C(10)	120.6(2)	F(1a)-C(14)-C(13)	120.8(2)
C(2)-C(3)	1.351(4)			C(2)-C(3)-C(4)	121.1(2)	F(1a)-C(14)-C(15)	116.8(2)
C(2)-C(9)	1.501(4)			C(10)-C(3)-C(4)	118.2(2)	C(13)-C(14)-C(15)	122.4(2)
C(3)-C(10)	1.475(4)			C(4a)-C(4)-C(3)	111.3(2)	C(16)-C(15)-C(14)	119.9(3)
C(3)-C(4)	1.521(3)			C(4a)-C(4)-C(13)	110.5(2)	C(16)-C(15)-C(24b)	118.6(5)
C(4)-C(4a)	1.518(3)			C(3)-C(4)-C(13)	111.8(2)	C(14)-C(15)-C(24b)	121.5(5)
C(4)-C(13)	1.524(4)			C(8a)-C(4a)-C(5)	120.8(2)	C(16)-C(15)-Cl(1a)	120.4(2)
C(4a)-C(8a)	1.354(3)			C(8a)-C(4a)-C(4)	121.0(2)	C(14)-C(15)-Cl(1a)	119.8(2)
C(4a)-C(5)	1.448(3)			C(5)-C(4a)-C(4)	118.1(2)	C(15)-C(16)-C(17)	119.5(3)
C(5)-C(6)	1.536(3)			O(5)-C(5)-C(4a)	120.5(2)	C(16)-C(17)-C(18)	120.5(3)
C(6)-C(20)	1.528(4)			O(5)-C(5)-C(6)	119.9(2)	C(16)-C(17)-C(24a)	118.2(3)
C(6)-C(7)	1.533(4)			C(4a)-C(5)-C(6)	119.6(2)	C(18)-C(17)-C(24a)	121.3(3)
C(6)-C(19)	1.539(4)			C(20)-C(6)-C(7)	109.4(2)	C(16)-C(17)-Cl(1b)	129.4(5)
C(7)-C(8)	1.518(4)			C(20)-C(6)-C(5)	109.5(2)	C(18)-C(17)-Cl(1b)	110.2(4)
C(8)-C(8a)	1.495(3)			C(7)-C(6)-C(5)	110.8(2)	F(1b)-C(18)-C(13)	115.4(6)
C(12)-C(21)	1.506(4)			C(20)-C(6)-C(19)	109.5(2)	F(1b)-C(18)-C(17)	124.0(7)
C(12)-C(22)	1.518(4)			C(7)-C(6)-C(19)	110.8(2)	C(13)-C(18)-C(17)	120.5(3)
C(12)-C(23)	1.522(4)			C(5)-C(6)-C(19)	106.8(2)		

### 4.3. Farmakolojik Çalışmalar

Bileşiklerin ve nifedipinin, izole tavşan sigmoid kolon üzerinde  $10^{-4}$  M papaverin ile oluşturulan kasılma inhibisyonunun yüzdesi olarak  $E_{max}$  ve  $pD_2$  değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

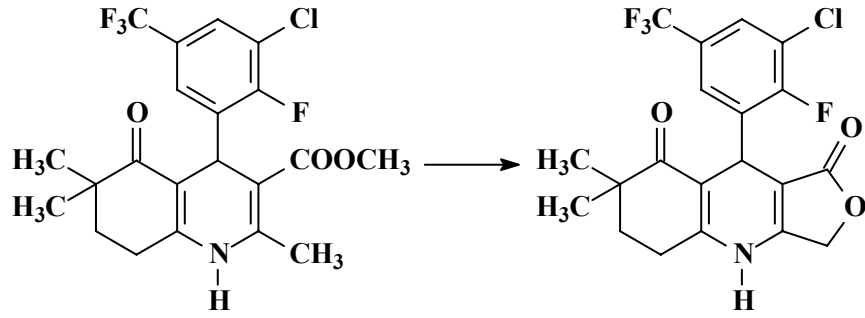
**Tablo 4.2.** Bileşikler ve nifedipinin izole tavşan sigmoid kolon şeritlerinde maksimum gevşetici cevapları  $E_{max}$  ve  $pD_2$  değerleri

Bileşik	$E_{max}$	$pD_2$
I*	$17.19 \pm 3.15$	$4.94 \pm 0.21$
II*	$22.97 \pm 7.59$	$5.06 \pm 0.22$
III	Etki yok	Etki yok
IV*	$43.67 \pm 5.01$	$4.89 \pm 0.14$
V	Etki yok	Etki yok
VI	Etki yok	Etki yok
VII	Etki yok	Etki yok
VIII*	$32.22 \pm 4.90$	$4.84 \pm 0.07$
IX*	$22.83 \pm 4.88$	$4.74 \pm 0.12$
X	Etki yok	Etki yok
XI*	$44.99 \pm 4.07$	$5.11 \pm 0.06$
XII	Etki yok	Etki yok
XIII	Etki yok	Etki yok
XIV	Etki yok	Etki yok
XV	Etki yok	Etki yok
XVI	Etki yok	Etki yok
<b>Nifedipin</b>	$94.02 \pm 3.58$	$6.92 \pm 0.05$

Gevşetici cevaplar,  $10^{-4}$  M papaverin ile oluşturulan gevşemelerin yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Yarı-maksimal cevaplar için konsantrasyonun negatif logaritması ( $pD_2$ ) ve  $E_{max}$  değerleri  $\pm$ S.E.M. (\*  $p < 0.05$ , compared with control responses) (n=6) olarak verilmiştir.

#### 4.4. Biyotransformasyon Çalışmaları

Bileşiklerin, olası metabolitlerinin saptanması amacıyla, substrat ve olası metabolitinin 1 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde metanoldeki stok çözeltilerinden uygun miktarlarla yapılan seyreltmelerden elde edilen çözeltiler HPLC cihazına enjekte edilmiştir. Böylece substrat ve olası metabolitlerin ayrımları sağlanmaya çalışılmış ve alıkonma zamanları saptanmıştır.

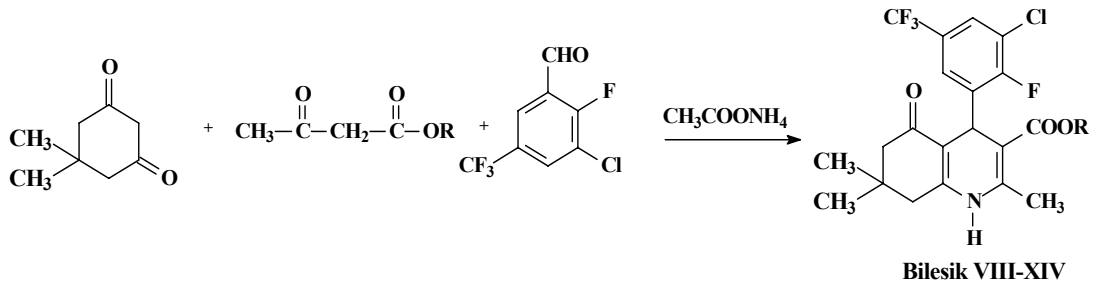
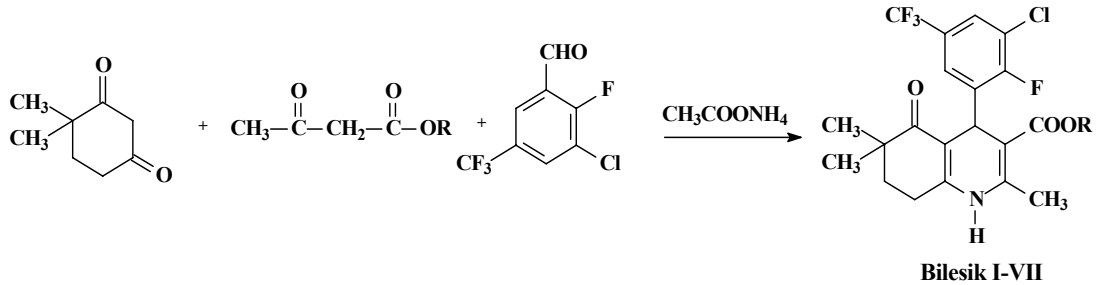


Bileşik I = 10.68 dak.

Bileşik XV = 16.69 dak.

## 5. TARTIŞMA

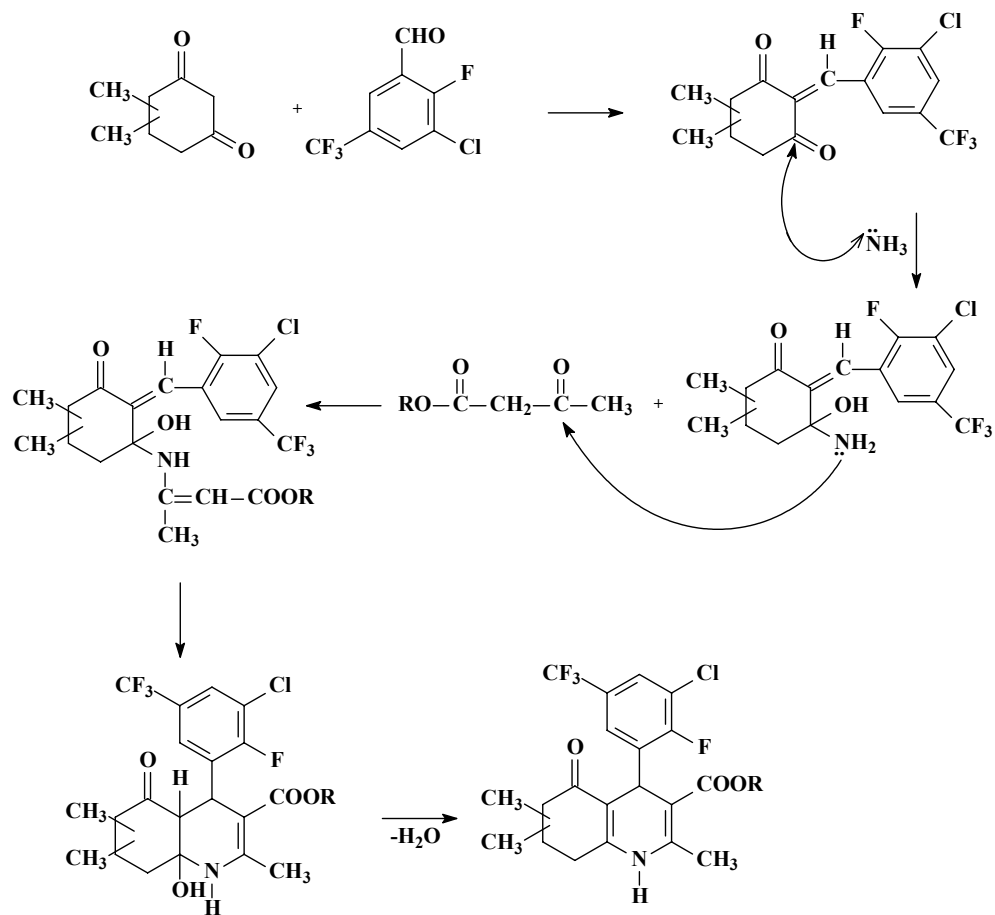
Bu çalışmada, alkil 2,6,6-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik I-VII), alkil 2,7,7-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik VIII-XIV) ile 9-(3-kloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,6(7,7)-dimetil-6,7-dihidrofuro[3,4-*b*]kinolin-1,8-dion (Bileşik XV-XVI) yapısında literatürde kayıtlı olmayan toplam 16 bileşiğin sentezi yapılmıştır. Hekzahidrokinolin türevi bileşiklerin sentezinde (Bileşik I-XIV) modifiye *Hantzsch* reaksiyonundan yararlanılmıştır. Bileşikler, 4,4 (veya 5,5)-dimetil-1,3-sikloheksandion, alkil asetoasetat ve 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehydin, amonyum asetat varlığında, metanol içinde reaksiyonu ile kazanılmıştır.



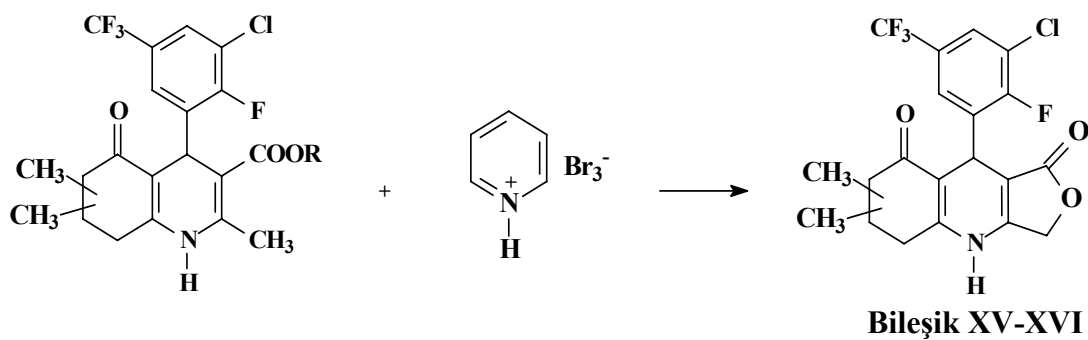
**R:** -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

*Hantzsch* reaksiyonunda, aktif metilen bileşiğinin Michael reaksiyonu sonucu aldehit ile oluşturduğu 2-ariliden-1,3-sikloheksandion türevi, alkil asetoasetat ve amonyum asetat ile hidrositetrahidropiridin türevi vermektedir. Hidrositetrahidropiridin türevi, şu eliminasyonu sonucu hekzahidrokinolin türevine dönüşmektedir.

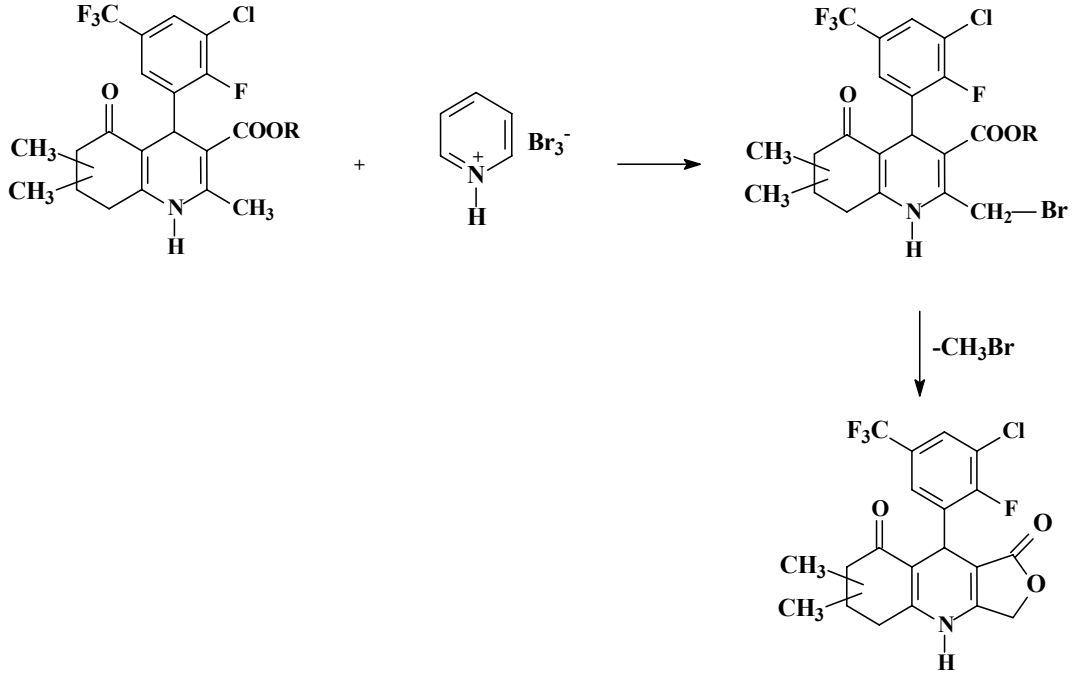




9-(3-Kloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6,6(7,7)-dimetil-6,7-dihidrofuro [3,4-*b*]kinolin-1,8-dion türevleri ise uygun heksahidrokinolin türevlerinin piridinyum bromür perbromür ile reaksiyonu sonucu kazanılmıştır.



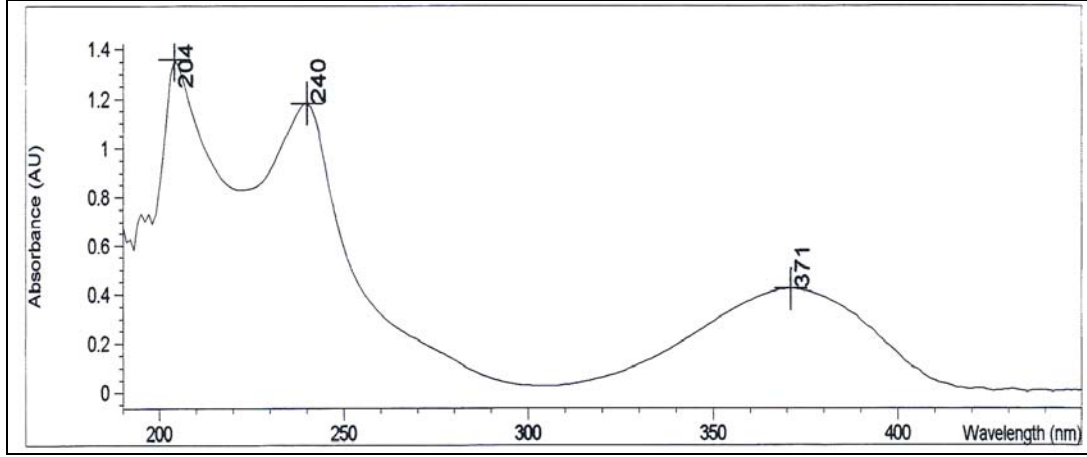
Hekzahidrokinolin türevlerinin piridinyum bromür perbromür ile reaksiyonuyla allilik brominasyon sonucu oluşan kararsız 2-bromometil türevinden metil bromür ayrılarak laktonlaşması sonucu furokinolin türevi oluşmaktadır.



Allilik bromlamada kullanılan piridinyum bromür perbromür, etkin ve seçici bir bromlama reaktifi olup piridin ile bromun reaksiyonu sonucu hazırlanmıştır (171).

Bu çalışmada bileşiklerin fiziksel özellikleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapısı; UV, IR,  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR, kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır. Bileşik **VI**'nın yapısı X-ışınları kristalografisi ile de kanıtlanmıştır. Bileşik **XIII**'ün DEPT ve COSY spektrumları da alınmıştır. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapısı elementel analizleri ile doğrulanmıştır.

Hekzahidrokinolin türevlerinin (Bileşik **I-XIV**) UV spektrumlarında, 370, 240 ve 200 nm civarında kuvvetli absorpsiyon bantları gözlenmektedir. Bu değerler, literatürdeki benzer yapıların UV spektroskopisi verileri ile uyum göstermektedir.

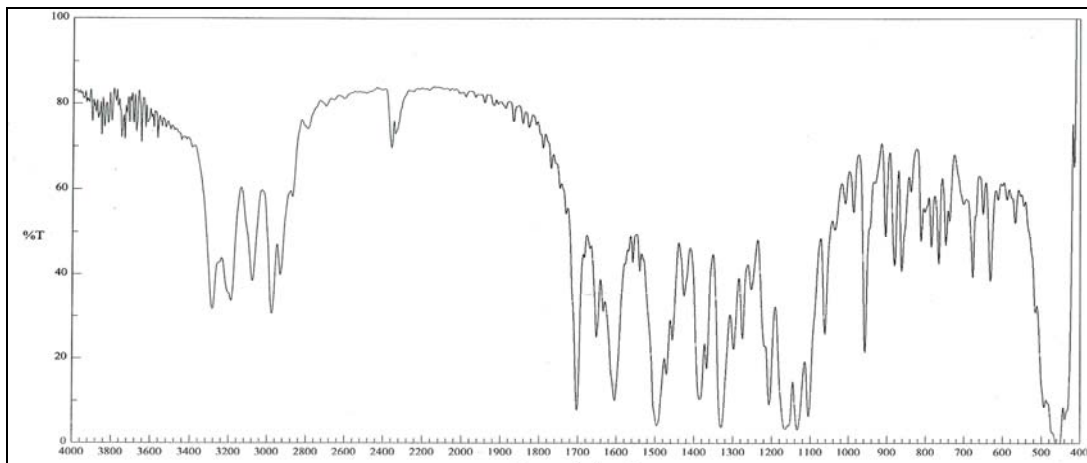


Şekil 5.1. Bileşik XIII'ün metanol içinde alınan UV spektrumu

Furokinolin türevlerinin (Bileşik XV-XVI) UV spektrumlarında, 235, 350 ve 405 nm civarında gözlenen kuvvetli absorpsiyon bantları literatürdeki benzer yapıların UV spektroskopisi verileri ile uyum göstermektedir.

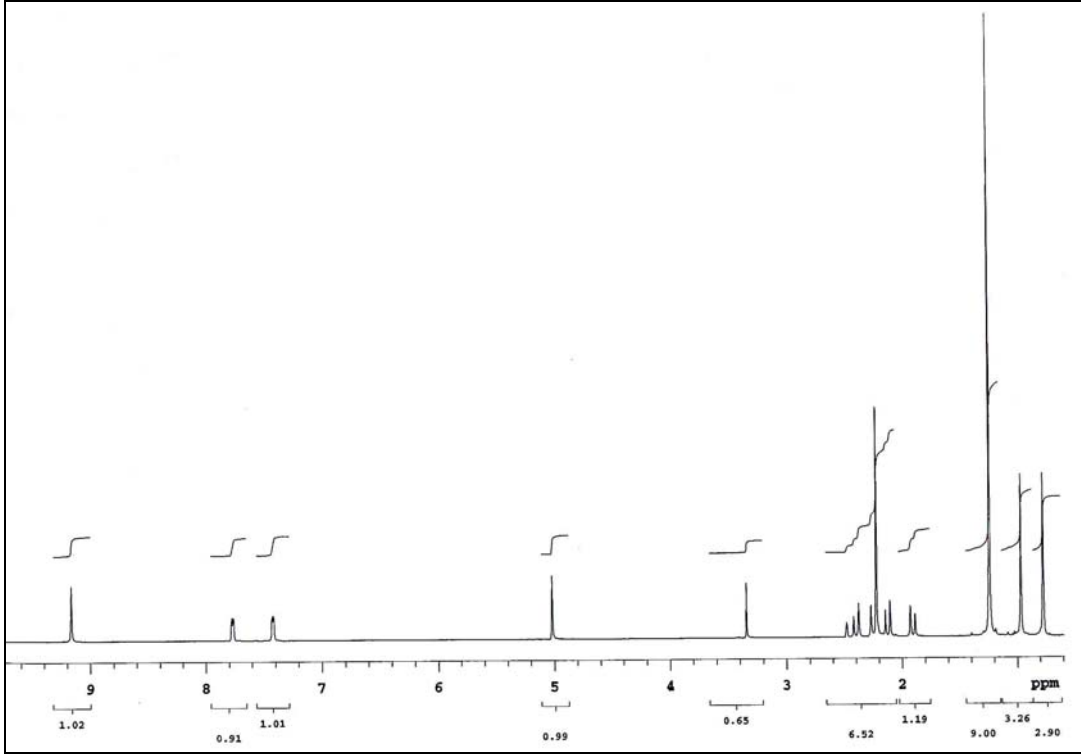
Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumlarında, amin, ester, keton ve aromatik yapıyı tanımlayan bantlar mevcuttur.

Hekzahidrokinolin türevlerinin yapısında bulunan N-H gerilme bantları  $3280\text{ cm}^{-1}$ , furokinolin türevlerinde ise  $3190\text{ cm}^{-1}$  civarındadır. Hekzahidrokinolin türevlerinde ester grubuna ait gerilme bantları  $1700\text{ cm}^{-1}$ 'de furokinolin türevlerinde ise  $1720\text{ cm}^{-1}$  civarındadır. Hekzahidrokinolin türevlerinde keton gerilme bantları ile furokinolin türevlerinde lakton gerilme bantları  $1650\text{ cm}^{-1}$  civarında gözlenmiştir. Her iki yapı için de aromatik C-H bükülme bantları uygun değerlerde gözlenmiştir.



5.2. Bileşik VI'nın potasyum bromürde alınan IR spektrumu

Hekzahidrokinolin türevlerinin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, 6 ve 7 numaralı konumdaki metil grupları 0.80-0.90 ppm'de singlet, 2. konumdaki metil grubu 2.30 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Hekzahidrokinolin halkasına ait H-7 ve H-8 protonları, 1.60-2.30 ppm'de multipler, 4 numaralı konumdaki metin protonu 5.10 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Ester gruplarına ait protonlar yapıyı kanıtlar nitelikte ve uygun kimyasal kayma değerlerine sahiptir. Aromatik halkaya ait protonlar, 7.40-7.45 (d) ve 7.80-7.85 (d) ppm'de beklenen integral değerlerinde dd olarak gözlenmiştir. Amin grubu protonu ise 9.30 ppm'de gözlenmiştir.

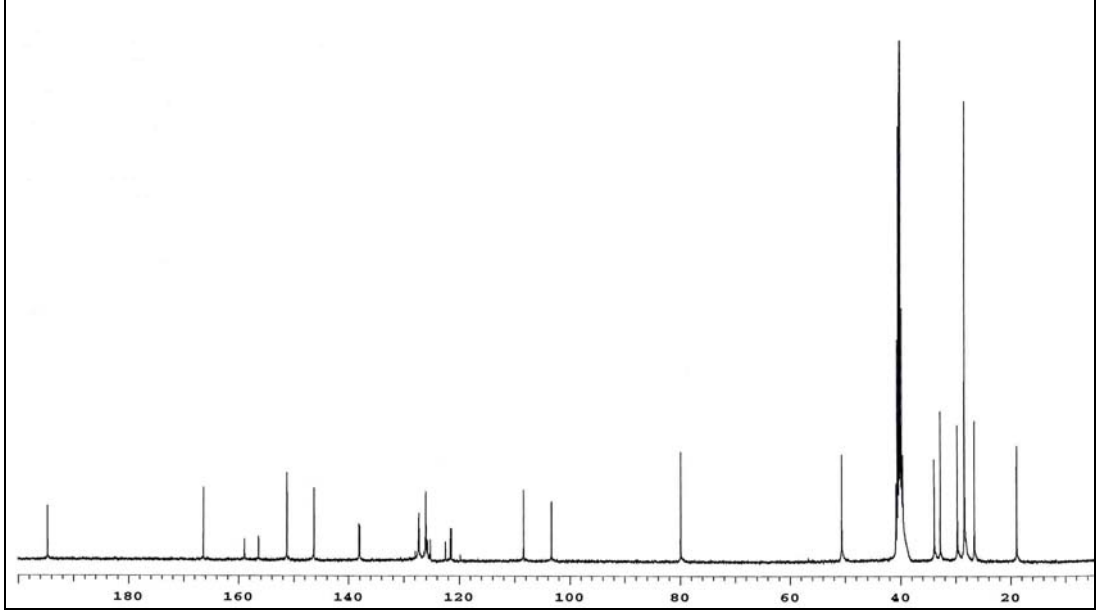


**Şekil 5.3.** Bileşik XIII'ün CDCl<sub>3</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Furokinolin türevlerinin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, 6 ve 7 numaralı konumdaki metil grupları 0.80-0.90 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Furokinolin halkasındaki metilen grupları, 1.80-2.50 ppm'de multipler, 3 numaralı konumdaki metilen grubu ise 4.85 ppm'de singlet, 9. konumdaki metin protonu 4.95 ppm'de singlet, aromatik halkaya ait protonlar, 7.40-7.45 (d) ve 7.80-

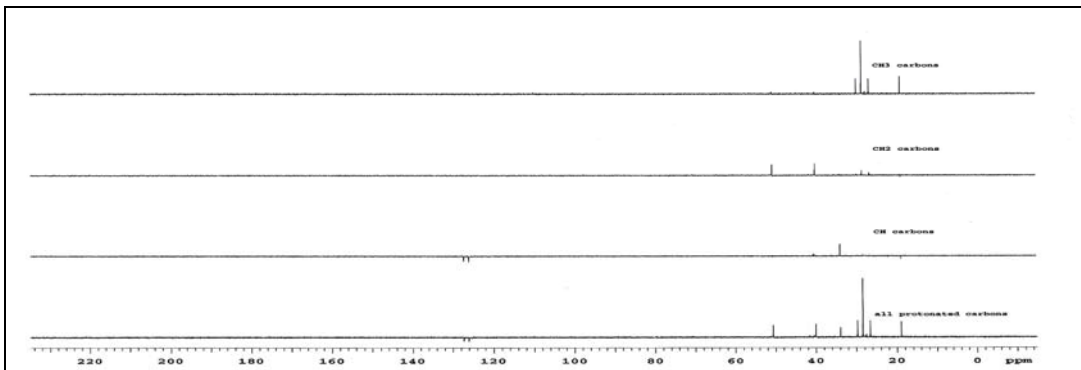
7.90 (d) ppm’de beklenen integral değerlerinde multiplet olarak gözlenmiştir. Amin grubu protonu ise 10.15 ppm’dedir.

Bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında yapılarında bulunan karbon sayısına uygun rezonanslar gözlenmiştir.



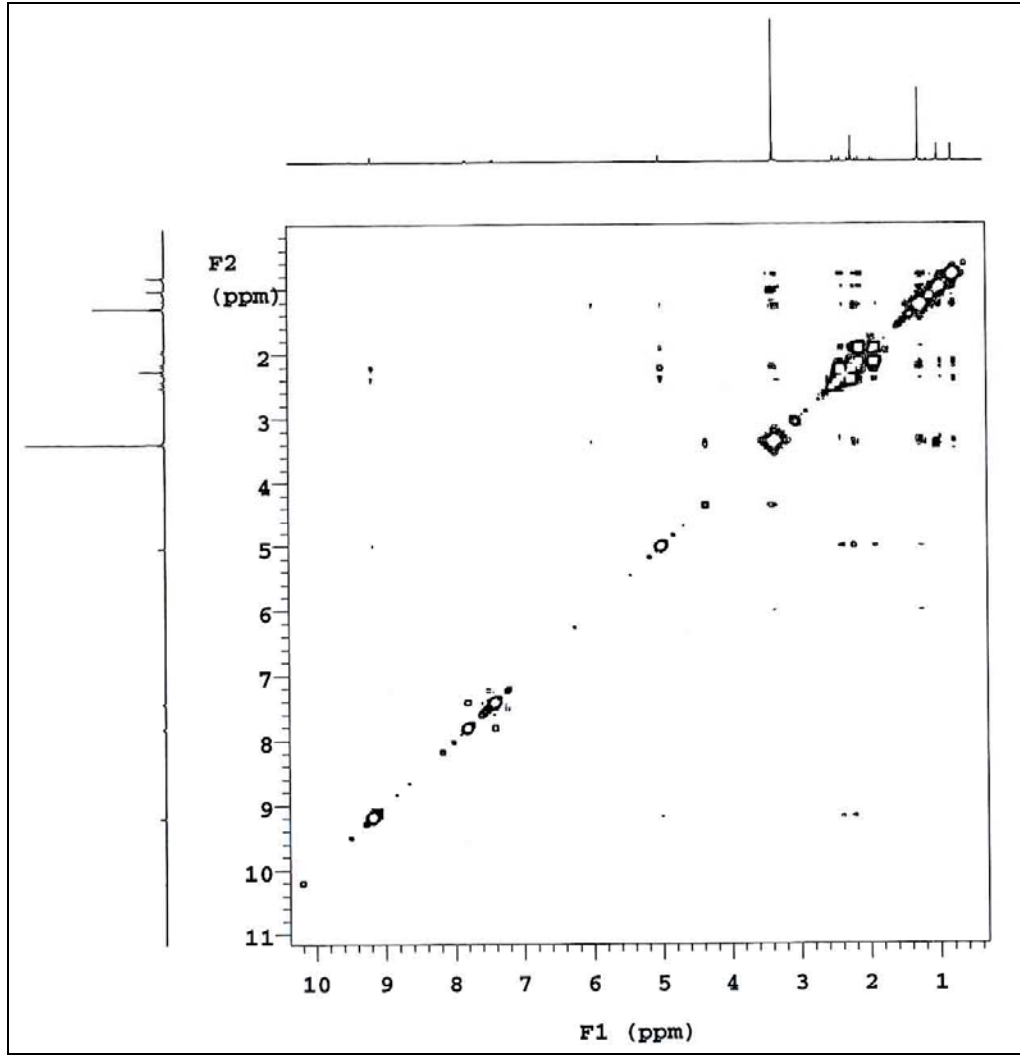
Şekil 5.4. Bileşik XIII’ün  $\text{CDCl}_3$  içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Bileşik XIII’un DEPT (**D**istortionless **E**nhancement **P**olarization **T**ransfer) spektrumunda metil, metilen, metin ve kuaterner karbonlara ait sinyaller bileşiğin yapısı ile uyumludur. Bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda 24 karbon rezonansı gözlenmiş, DEPT spektrumunda ise 3 metin, 2 metilen ve 4 metil rezonansı gözlenmiştir. Bu sinyaller ve kimyasal kayma değerleri bileşiğin yapısını kanıtlar niteliktedir.



Şekil 5.5. Bileşik XIII’ün  $\text{CDCl}_3$  içinde alınan DEPT-135 spektrumu

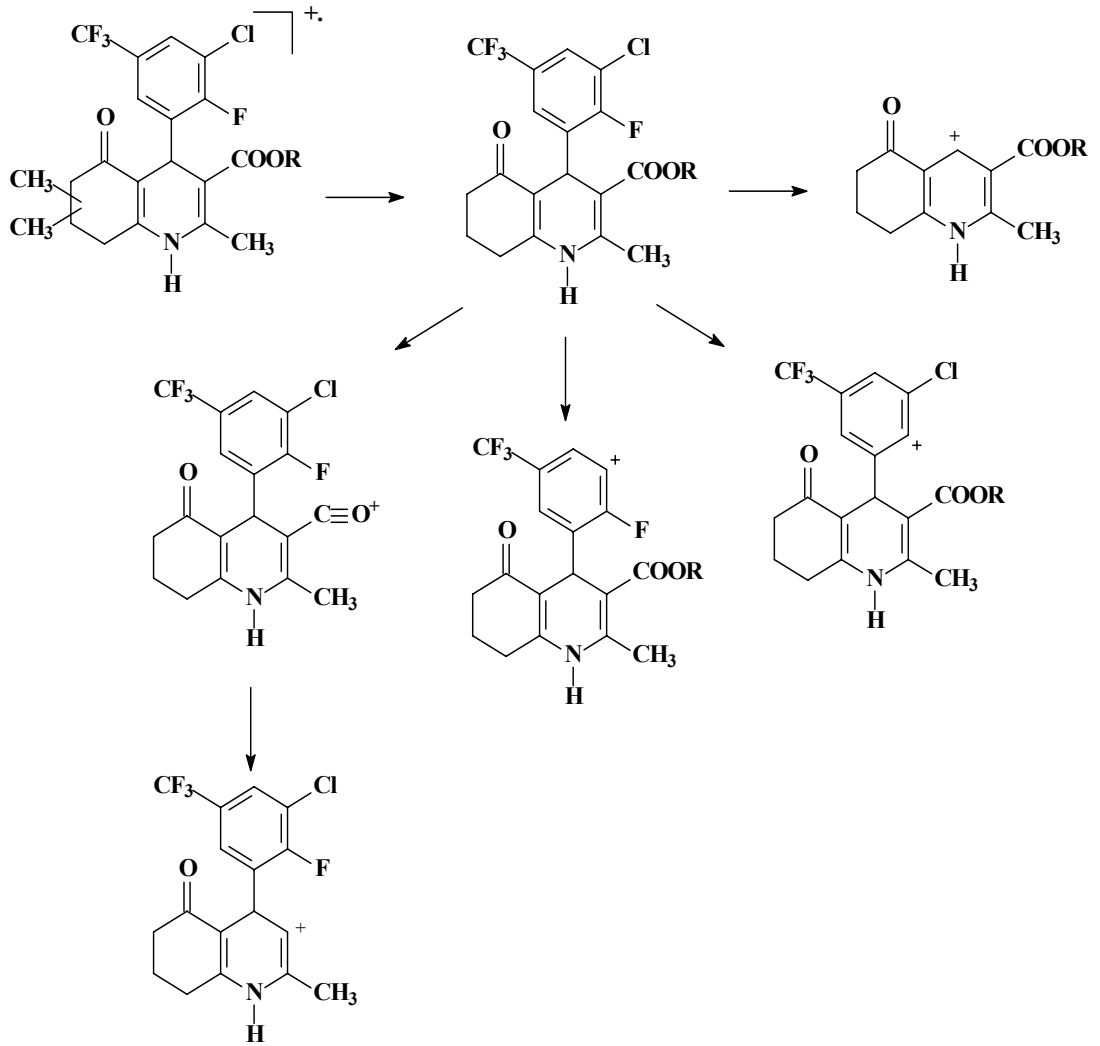
Bileşik XIII'un COSY (2D- $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  Homonuclear Correlation Spectrum) spektrumunda, aromatik bölgede 2,3,5-trisubstitüe aril halkasının protonları bir AX sistemi şeklinde 7.41-7.42 ve 7.76-7.77 ppm'de gözlenmiştir. Diğer proton rezonansları 1.88 ve 2.47 ppm'de her biri iki proton şiddetinde metilen sinyalleri ile 2.22 ppm'de heksahidrokinolin 2-metil grubuna ait protonlarla etkileşmektedir.

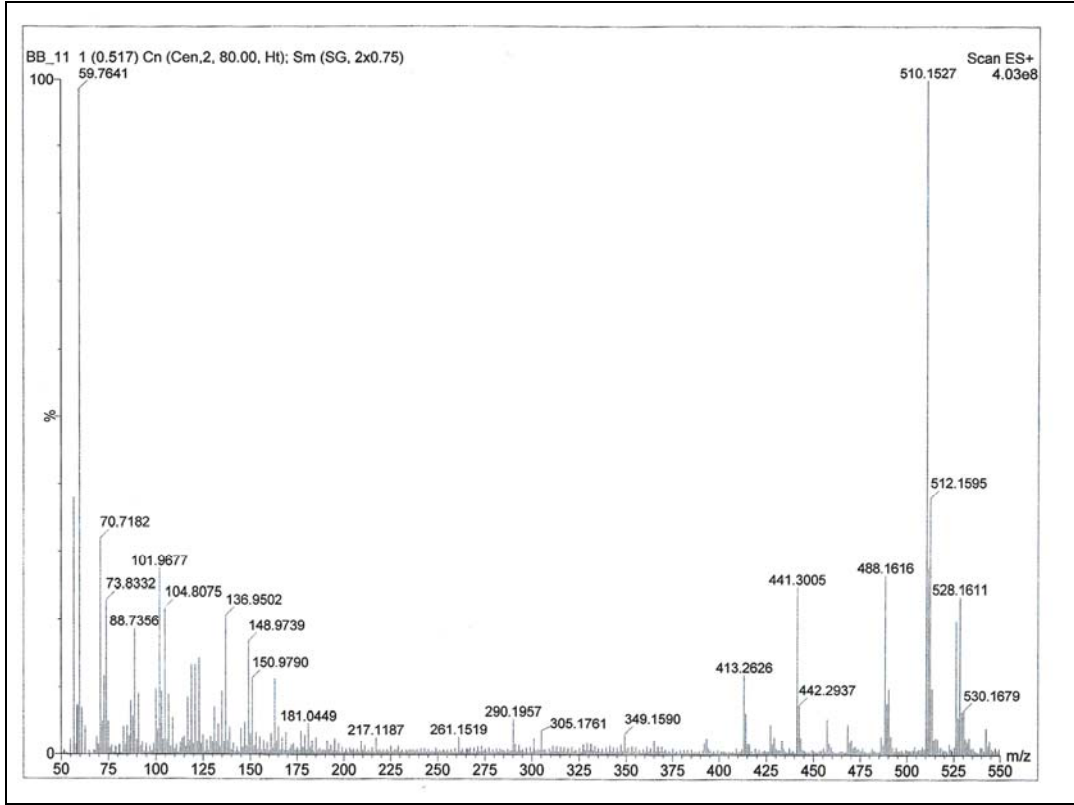


Şekil 5.6. Bileşik XIII'ün DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan COSY spektrumu

Bileşiklerin kütle spektrumları, ESI (Electrospray Ionisation) tekniği kullanılarak alınmıştır. Tüm bileşiklerin kütle spektrumunda moleküler iyon piki gözlenmiştir. Bu pikler bileşiğin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Dört numaralı konumdaki aril grubunun heksahidrokinolin halkasından kopması, molekülden halojen ayrılması ve ester grubunun yarılması sonucu oluşan pikler spektrumlarda

gözlenmiştir. Daha ileri parçalanmalar, heksahidrokinolin halkasının sikloheksan kısmının açılmasıyla oluşan iyonlara ait pikleri vermiştir. Bileşiklerin kütle spektrumunda, klor izotoplarına bağlı pikler de gözlenmiştir. Elde edilen bulgular, benzer yapılar için literatürde verilen değerlerle uyum içindedir.

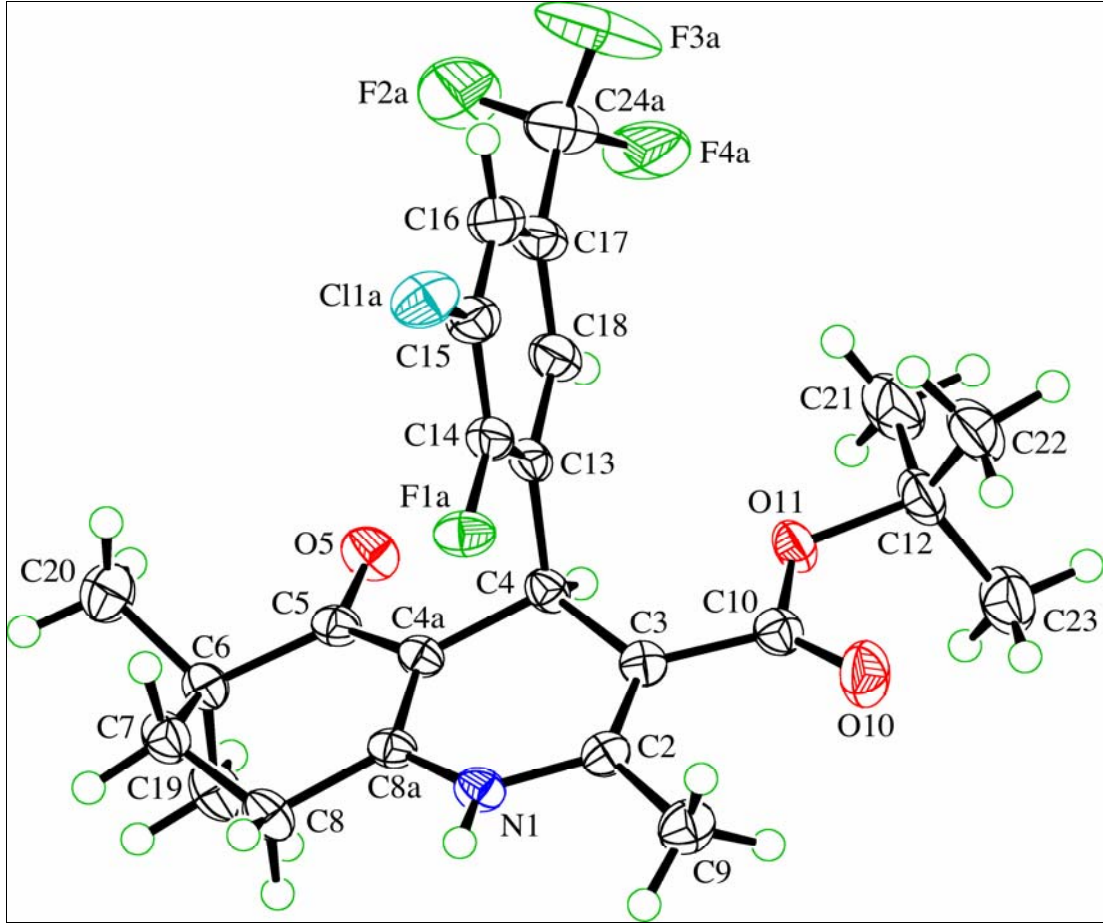




Şekil 5.7. Bileşik V'in ESI yöntemi ile alınan kütle spektrumu

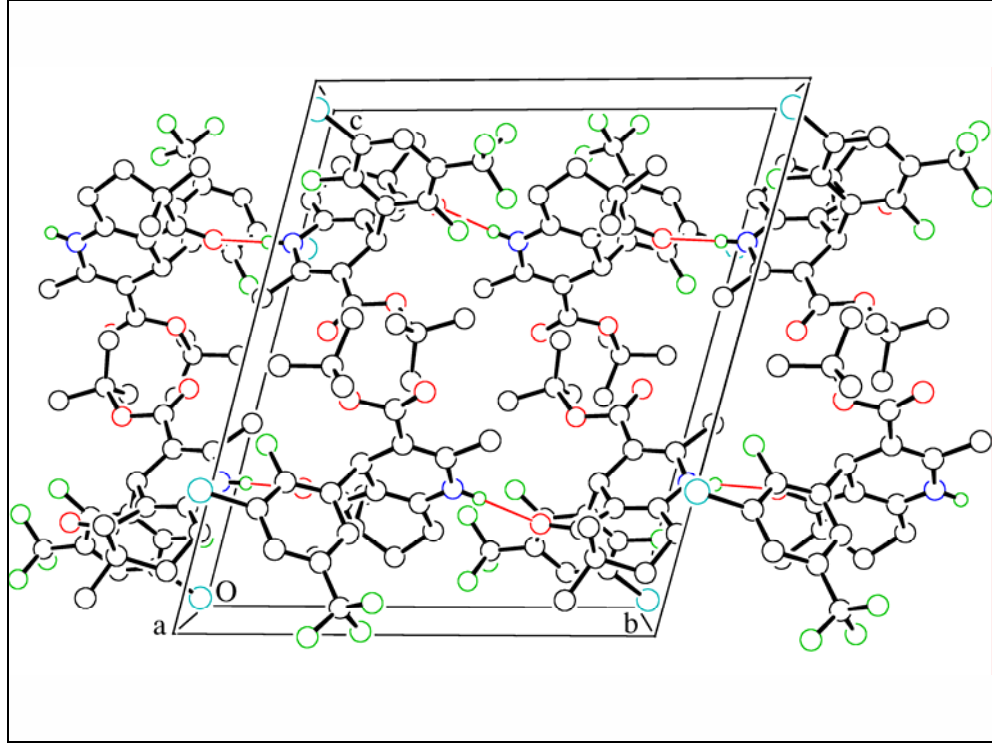
Bileşik VI'nin X-ışınları analizinde, hidrojen olmayan tüm atomların konumlarını gösteren SHELXS97 metodu kullanılarak yapı aydınlatılmıştır. Bağımsız bir molekülün asimetric merkezinde iki simetri vardır. Bir moleküldeki süstitüe fenil halkası, DHP halkasına fenil halkasını bağlayan bağın etrafında halkanın  $180^\circ$  rotasyonu ile ilgili olarak iki konformasyonda bulunur. Her iki konformasyon, klor, fluor ve trifluorometil süstitüentleri için tanımlanmış ve bu grupların major oryantasyonu için yer tutucu faktör belirlenmiştir. Hidrojen dışındaki atomlar anizotropik olarak rafine edilmiştir. Azot atomuna bağlı hidrojen, elektron dansite haritaları ile belirlenen konumda bulunmaktadır. Diğer tüm hidrojen atomları, geometrik olarak hesaplanan konumlarda bulunmuşlardır.





Şekil 5.8. Bileşik VI'nin X-ışınları analizi

Moleküldeki dihidropiridin amin grubu ile diğer molekülün sikloheksen halkasının karbonil oksijen atomu, intermoleküler hidrojen bağı yapmaktadır. Bu etkileşimler moleküllerin bir boyutlu zincirler halinde moleküller arası hidrojen bağı yaptığını göstermektedir. Bu durum, benzer yapıdaki heksahidrokinolin türevlerinin X-ışınları analizleri ile örtüşmektedir (81, 83).



**Şekil 5.9.** Bileşik VI'nin X-ışınları analizi yardımıyla intermoleküler hidrojen bağları

Spektral bulgulara ek olarak bileşiklerin yapıları elementel analiz ile de kanıtlanmıştır.

Farmakolojik aktivite tayin çalışmalarında, tedavide kalsiyum kanal blokörü olarak kullanılan 1,4-DHP türevi nifedipin standart olarak kullanılmıştır. Aktivite tayininde, bileşiklerin kalsiyum antagonist etkileri, izole tavşan sigmoid kolonunda yapılan çalışmalarla saptanmıştır. Nifedipin ve bileşikler, izole tavşan sigmoid kolon şeritlerinde, konsantrasyona bağlı olarak gevsemeye neden olmuşlardır. Bileşik **III**, **V**, **VI**, **XII**, **XIII**, **XIV**, **XV** ve **XVI** inhibitör cevaplar göstermişlerdir.

Bileşikler ve nifedipinin 2.5 mM kalsiyum ile kasılmış izole tavşan sigmoid kolon sirküler düz kas şeritlerinde konsantrasyona bağımlı gevşetici cevap oluşturma sırası **nifedipin** > **XI** ≥ **IV** ≥ **VIII** > **II=IX** ≥ **I** şeklinde bulunmuştur. Bileşiklerin oluşturduğu gevşemenin siklooksijenaz, adrenerjik sistem veya NO yollarından hangisi ile etkileşim sonucu ortaya çıktığını bulmak için sırasıyla indometazin (COX inhibitörü), guanetidin (adrenerjik sinir blokörü) veya Nω-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) hidroklorür ile muamele edilmiştir. Kas şeritlerinin indometazin,

guanetidin ve L-NAME ile muamele edilmesi, gevşeme cevaplarında önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu durum, siklooksijenaz, adrenerjik ve NO yolağının bileşikler tarafından oluşturulan gevşemelerde rol oynamadığını gösterir.

Bileşik XVI, TEA varlığında, gevşeme cevaplarını artırmazken, yokluğunda belirgin bir gevşeme (% 49,19±6,83) göstermektedir. Benzer durum Bileşik I için de geçerlidir. Bileşik I ve XVI potasyum kanallarını aktive etmeye bağlı olarak izole tavşan sigmoid kolon sirküler düz kasında gevşemeye neden olmaktadır. TEA yokluğunda, nifedipin ve bileşikler tarafından indüklenen gevşemeler değişmemektedir. Bu sonuçlar, gözlemlenen aktivitenin kalsiyum kanallarının blokajına bağlı olduğunu göstermektedir. Bunun ileri araştırılması bir takım yeni çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir.

1,4-DHP türevlerinin biyotransformasyon sonucu laktonlaştığı bilinen en önemli yollardan biridir. Bu çalışmadaki heksahidrokinolin türevlerinin laktonlaşmaya uğrayıp uğramadıklarının araştırılması amacıyla; model olarak seçilen Bileşik I'in *in vitro* biyotransformasyonu sonucu, kendisine analog lakton türevi olan Bileşik XV'e dönüştüğü saptanmış ve bu olgu HPLC ile kanıtlanmıştır. Bu veriler, öngörülen biyotransformasyon yaklaşımını doğrulamaktadır. Ancak, elde edilen farmakolojik aktivite sonuçları, biyotransformasyon ürününün ana bileşiğe oranla daha az aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, üç numaralı konumunda farklı alkil grupları taşıyan ester yapısı içeren alkil 2,6,6 (veya 2,7,7)-trimetil-4-(2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilfenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat yapısına sahip ondört bileşik ile 9-(3-kloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-6,6 (7,7)-dimetil-6,7-dihidrofuro[3,4-*b*]kinolin-1,8-dion yapısına sahip iki bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin sentezi için 4,4- (veya 5,5)-dimetil-1,3-sikloheksandion, alkil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloro-5-trifluorometilbenzaldehit ve amonyum asetatın, metanol içinde reaksiyonunun uygulandığı *Hantzsch* reaksiyonundan yararlanılmıştır. Oktahidrofurokinolin türevleri ise uygun hekzahidrokinolin türevlerinin piridinyum bromür perbromür ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

Bileşiklerin yapılarının kanıtlanmasında, spektral analizlerden yararlanılmıştır. Ayrıca elemental analizleri yardımıyla tüm bileşiklerin yapıları doğrulanmıştır.

Farmakolojik aktivite tayin çalışmalarında, bileşiklerin kalsiyum antagonist etkileri, izole tavşan sigmoid kolonunda, nifedipinin standart olarak kullanıldığı çalışmalarla saptanmıştır.

Bu çalışmada, hekzahidrokinolin halkasının dört numaralı konumundaki fenil halkası üzerinde üç elektron çekici sübstituentin ve üç numaralı konumdaki ester grubunun değiştirilmesinin aktiviteye katkıları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, hekzahidrokinolin halkasının sikloheksan kısmı üzerindeki metil sübstitüentleri açısından irdelendiğinde bu grupların aktivitede konum açısından bir farklılık yaratmadığı gözlenmiştir. Aktivite sonuçları ester grupları açısından değerlendirildiğinde, 2-metoksietil esterlerinin seri içinde en aktif türevler olması dikkat çekicidir. Furokinolin türevlerinin aktiviteleri incelendiğinde, türedikleri esterlere oranla aktif olmadıkları bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar, benzer yapıdaki bileşikler için literatürde ortaya konan yapı-etki ilişkileriyle uyum göstermektedir. Bu bulgular bu konudaki çalışmalara ışık tutacaktır. Bundan sonraki aşamada, bileşiklerin kalsiyum kanallarına bağlanma çalışmalarıyla değerlendirilmesi ve etki mekanizmalarının açıklanabilmesi bakımından önem taşımaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. World Health Organization. (2008). Erişim: 04.01.2008, [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)
2. Yamagishi, S., Nakamura, K. (2007). Revival of nifedipine, a dihydropyridine-based calcium blocker. *Medical Hypotheses*, 68, 565–567.
3. Ashimori, A., Ono, T., Uchida, T., Ohtaki, Y., Fukaya, C., Watanabe, M. ve diğerleri. (1990). Novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonists. I. Synthesis and hypotensive activity of 4-(substituted pyridyl)-1,4-dihydropyridine derivatives. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 38(9), 2446-2458.
4. Budriesi, R., Bissi, A., Ioan, P., Rampa, A., Gobbi, S., Belluti, F. ve diğerleri. (2005). 1,4-dihydropyridine derivatives as calcium channel modulators: The role of 3-methoxy-flavone moiety. *Biorganic & Medicinal Chemistry*. 13, 3423-3430.
5. Epstein, M. (2002). *Calcium antagonists in clinical medicine*. Philadelphia: Hanley and Belfus.
6. Fleckenstein, A. (1983). History of calcium antagonists. *Circulation Research*, 52(2), 13-16.
7. Triggle, D. J. (2003). Drug targets in the voltage-gated calcium channel family: Why some are and some are not. *Assay Drug Development Technologies*, 1(5), 719-733.
8. Triggle, DJ. (2003). 1,4-Dihydropyridines as calcium channel ligands and privileged structures. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23(3), 293-303.
9. Triggle, D. J. (1999). The pharmacology of ion channels: With particular reference to voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels. *European Journal of Pharmacology*, 375, 311-325.
10. Şimşek, R., Şafak, C., Erol, K., Ataman, S., Ülgen, M., Linden, A. (2003). Synthesis, evaluation of the calcium antagonistic activity and biotransformation of hexahydroquinoline and furoquinoline derivatives

- possessing calcium modulating activity. *Arzneimittel-Forschung*, 53(3), 159-166.
11. Bean, P.B. (1984). Nitrendipine block of cardiac calcium channel: High-affinity binding to the activated state. *Proceeding National Academy of Science*, 81, 6388-6392.
  12. Tu, S., Miao, C., Fang, F., Youjian, F., Li, T., Zhuang, Q. ve diğerleri (2004). New potential calcium channel modulators: Design and synthesis of compounds containing two pyridine, pyrimidine, pyridone, quinoline and acridine units under microwave irradiation. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1533-1536.
  13. De Lucas, A. I., Fernandez, J., Martin, N., Seaane, C. (2001). A New synthetic approach to N-substituted 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron Letters*, 57, 5591-5595.
  14. Weiner, D. A. (1988) Calcium channel blockers. *Cardiovascular Pharmacotherapy*, 72, 83- 86.
  15. Goldmann, S., Stoltefuss, J. (1991). 1,4-Dihydropyridines: Effects of chirality and conformation on the calcium antagonist and calcium agonist activities. *Angewandte Chemie (International Edition in English)*, 30, 1539-1543.
  16. Sircar, I., Gregor, E. K., Anderson, K. R., Halen, S. T., Shih, Y. H., Weishaar, R. E. ve diğerleri. (1991). Calcium channel blocking and positive inotropic activities of ethyl 5-cyano-1,4-dihydro-6-methyl-2-[(phenylsulfonyl)-methyl-4-aryl-3-pyridine-carboxylate and analogues. Synthesis and structure-activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34, 2248-2252.
  17. Bossert, F., Vater, W. (1971). Pharmaceutical 1,4,5,6,7,8-hexahydro-5-oxoquinolines and 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-1,8-dioxoacridines, Ger. Offen. 2,003,148 (Cl. C07 d).
  18. Dietrich, R, Bossert, F, Meyer, H., Vater, W. (1972). Azidophenyl derivatives of 1,4-dihydropyridine, hexahydroquinoline and decahydroacridines, Ger. Offen. 2,018,738 (Cl.C.07d).

19. Ogawa, T., Nakazato, A., Tsuchida, K., Hatayama, K. (1993). Synthesis and antihypertensive activities of new 1,4-dihydropyridine derivatives containing a nitrooxy moiety at the 3-ester position. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 41(1), 108-116.
20. Kısmetli, E., Şafak, C., Erol, K., Sırmagül, B., Linden, A. (2004). Studies on 3-diethylaminocarbonyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives and their calcium channel antagonistic activities in vitro. *Arzneimittel-Forschung*, 54(7), 371-375. .
21. Şafak, C., Şimşek, R. (2006). Fused 1,4-Dihydropyridines as potential calcium modulatory compounds. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 6, 747-755.
22. Şafak, C., Özkanlı, F., Erol, K., Aktan, Y. (1995). 3-Acetyl-4-aryl-5-oxo-2,7,7-trimethyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives and their calcium antagonistic activities. *Arzneimittel-Forschung*, 45, 1154-1157.
23. Şafak, C., Şimşek, R., Altaş, Y., Erol, K., Boydağ, S. (1996). One pot synthesis of some new substituted hexahydro-2H-1,3-benzoxazine derivatives. *Bolletino Chimico Farmaceutico*, 135(8), 482-485.
24. Şafak, C., Şimşek, R., Altaş, Y., Boydağ, S., Erol, K. (1997). 2-Methyl 3-acetyl-4-aryl-5-oxoindeno(1,2-b)pyridine derivatives and their calcium antagonistic activities. *Bolletino Chimico Farmaceutico*, 136(11) 665-668.
25. Şafak, C., Doğan, E., Erol, K. (2006). Studies on 2-ethyl-3-carbomethoxy-4-aryl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives and calcium modulatory activities. *Turkish Journal of Chemistry*, 30, 109-117.
26. Şimşek, R., Gündüz, M. G., Sırmagül, B., Şafak, C., Erol, K., Linden, A. (2006). 4-Difluoro-substitutedphenyl-5-oxohexahydroquinoline derivatives and their effects on calcium channels. *Arzneimittel-Forschung*, 36(7), 529-534.
27. Simsek, R., Oztürk, G., S., Vural, I., M., Gündüz, M., G., Sarioglu, Y., Safak, C. (2008). Synthesis and calcium modulatory activity of 3-alkyloxy-carbonyl-4-(disubstituted)aryl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives. *Archiv der Pharmazie*, 341(1), 55-60.

28. Şimşek, R., İsmailoğlu, U. B., Şafak, C., Erdemli, İ. Ş. (2000). Synthesis and calcium antagonistic activity of 2,6,6-trimethyl-3-carbomethoxy(ethoxy)-4-aryl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives. *Il Farmaco* 55, 665-668.
29. Şimşek, R., Şafak, C., Erol, K., Sırmagül, B. (2001). Synthesis on hexahydroquinoline derivatives possessing calcium antagonistic activity. *Die Pharmazie*, 56, 665-666.
30. Şimşek, R., Şafak, C., Erol, K., Sırmagül, B. (2001). Studies on calcium antagonist activities 2-ethyl-3-carbmethoxy-4-aryl-5-oxo-6,6-dimethyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives. *Arzneimittel-Forschung*, 51(II), 959-963.
31. Aydın, F., Şafak, C., Şimşek, R., Erol, K., Ülgen, M., Linden, A. (2006). Studies on condensed-1,4-dihydropyridine derivatives and their calcium modulatory activities. *Die Pharmazie*, 61(8), 655-659.
32. Stout, D. M., Meyers, A. I. (1982). Recent advances in the chemistry of dihydropyridines. *Chemical Reviews*, 82, 223-243.
33. Cupka, P., Svetlik, J. (1986). Synthesis of 2-chloromethyl-1,4-dihydropyridines. *Synthetic Communications*, 16(5), 529-534.
34. Berson, J. A., Brown, E. (1955). Studies on dihydropyridines. I. The preparation of unsymmetrical 4-aryl-1,4-dihydropyridines by the Hantzsch-Beyer synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 77, 444-446.
35. Hinkel, L. E., Ayling, E. E., Morgan, W. H. (1935). Substituted aromatic aldehydes in Hantzsch's pyridine condensation. Part IV. Derivatives of 3,4-dihydroxybenzaldehyde. *Journal of Chemical Society*, 816-818.
36. Knoevenagel, E. (1898). Ueber den chemismus der condensirenden wirkung des ammoniaks und organischer amine bei reactionen zwischen aldehyden und acetessig-ester. *Chemische Berichte*, 31, 738-751.
37. Hantzsch, A. (1882). *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 215, 1-15.
38. Sausins, A., Duburs, G. (1988). Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocon-densation reactions. *Heterocycles*, 27(1), 269-289.



39. Ko, S., Sastry, M. N., Lin, C., Yao, C. (2005). Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction. *Tetrahedron Letters*, 46, 5771-5774.
40. Eisner, U., Kuthan J. (1972). The chemistry of dihydropyridines. *Chemical Reviews*, 72(1), 1-42.
41. Beyer, C. (1891). Ueber den mechanismus der Hantzsch'schen pyridinsynthesen. *Chemische Berichte*, 24, 1662-1665,.
42. Loev, B., Snader, K. M. (1965). The Hantzsch reaction. I. Oxidative dealkylation of certain dihydropyridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 30, 1914-1920.
43. Goldmann, S., Born, L., Kazda, S., Pittel, B., Schramm, M. (1990). Synthesis, pharmacological effects and conformation of 4,4-disubstituted 1,4-dihydropyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33, 1413-1418.
44. Bohlmann, F., Rahtz, D. (1957). Über eine neue pyridinsynthese. *Chemische Berichte*, 90, 2265-2269.
45. Gordeev, M. F., Patel, D. V., England, B. P., Jonnalagadda, S., Combs, J. D., Gordon, E. M. (1998). Combinatorial synthesis and screening of a chemical library of 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 883-889.
46. Gordeev, M. F., Patel, D. V., Gordon, E. M. (1996). Approaches to combinatorial synthesis of heterocycles: A solid-phase synthesis of 1,4-dihydropyridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 61, 924-928.
47. Breitenbucher, J. G., Figliozzi, G. (2000). Solid-phase synthesis of 4-aryl-1,4-dihydropyridines via the Hantzsch three component condensation. *Tetrahedron Letters*, 41, 4311-4315.
48. Chari, M. A., Syamasundar, K. (2005). Silica gel/ $\text{NaHSO}_4$  catalyzed one-pot synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature. *Catalysis Communications*, 6, 624-626.
49. Perozo-Rondon, E., Calvino-Casilda, V., Martin-Aranda, R. M. ve diğeri. (2006). Catalysis by basic carbons: Preparation of dihydropyridines. *Applied Surface Science*, 252(17), 6080-6083.

50. Gilchrist, T.L. (1985). *Heterocyclic Chemistry* London: Pitman Publishing LTD.
51. Rose, U. (1991). Synthesis and pharmacological activities of calcium modulatory hexahydroquinolines. *Arzneimittel-Forschung*, 41(3), 199-203.
52. Cook, N. C., Lyons, J. E. (1966). Dihydropyridines from silylation of pyridines. *Journal of the American Chemical Society*, 88, 3396-3403.
53. Valenti, P., Rampa, A., Budriesi, R., Bisi, A., Chiarini, A. (1998). Coumarin 1,4-dihydropyridine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 803-810.
54. Miri, R., Mc Even, C. A., Knaus, E. E. (2000). Synthesis and calcium modulating effects of modified *Hantzsch* nitroalkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-nitro-4-(pyridinyl or 2-trifluoromethylphenyl)-5-pyridine carboxylates. *Drug Development Research*, 51,225-232.
55. Satoh, Y., Ichihashi, M., Okumura, K. (1991). Studies on Nilvadipine. I. Synthesis and structure activity relationships of 1,4-dihydropyridines containing novel substituents at the 2-position. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 39(12), 3189-3201.
56. Cho, H., Ueda, M., Nizuno, A., Ishihara, T., Aisaka, K., Noguchi, T. (1989). Synthesis of novel 2-chloro-1,4-dihidropyridines by chlorination of 2-hydroxy-1,4-dihidropyridines with phosphorus oxychloride. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 37(8), 2117-2121.
57. Lyle, R. E., Nelson, D. A. (1963). Partially reduced pyridines. I. The properties of 3-benzoyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine. *Journal of Organic Chemistry*, 28, 169-72.
58. Akiba, K.Y., Iseki, Y., Wada, M. (1982). Facile synthesis of 4-substitued pyridines using grignard reagents. *Tetrahedron Letters*, 23, 3935-3936.
59. Akiba, K.-Y.; Iseki, Y.; Wada, M. (1984). A convenient method for the regioselective synthesis of 4-alkyl(aryl)pyridines using pyridinium salts. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 57, 1994-1999.

60. Brackow, J., Wanner, K. (2006). Direct synthesis of 4,4-disubstitued N-silyl-1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron*, 62, 1-11.
61. Bannasar, M. L., Juan, C., Bosch, J. (1998). Synthesis of 3,5-diacyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron Letters*, 39, 9275-9278.
62. Bacon, R. G. R., Osungotun, B. A. (1979). Dehydrogenation of *Hantzsch* ester: Abnormal course of reaction of the 4-*p*-dimethylaminophenyl derivative. *Journal of the Chemical Society*, 11-12.
63. Mielcarek, J. (1997). Photochemical stability of the inclusion complexes formed by modified 1,4-dihydropyridine derivatives with  $\beta$ -cyclodextrin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15, 681-6.
64. Schenker, K., Druey, J. (2004). Heilmittelchemische studien in der heterocyclischen reihe. Hydropyridine I. Die reduktion von 1-methyl-3-cyano-1,6-dihydropyridin mit maleinsaeureanhydrid. *Helvetica Chimica Acta*, 42(6), 1971-1974.
65. Stankevich, E. I., Vanags, G. (1965). Infrared absorption spectra of some decahydroacridinediones. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 1(5), 809-815.
66. Ashimori, A., Ono T., Inoue, Y., Morimoto, S., Eda, M., Uchida T. ve diğerleri. (1991). Novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonists. II. Synthesis and antihypertensive activity of 3-[4-(substituted aminophenyl)alkyl]ester derivatives. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 39(1), 91-99.
67. Rose, U. (1989). Kalzium-modulatoren von typ anellierter dihydropyridine, synthese und pharmakologische wirkung. *Arzneimittel-Forschung*, 39(2), 1393-1398.
68. Şafak, C., Şahin, İ., Sunal, R. (1990). Synthesis of some 1,4-dihydropyridine derivatives and their calcium antagonistic activities, *Arzneimittel-Forschung*, 40(1), 119-122.
69. Sainani, J. B., Shah, A. C., Arya, V. P. (1994). Synthesis of 4-aryl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-5-oxo-2,7,7-trimethylquinoline-3-carboxylates and amides. *Indian Journal of Chemistry*, 33B, 526-531.
70. Suarez, M., Martin, N., Martinez, R., Verdecia, Y., Molero, D., Alba, L. ve diğerleri. (2002).  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectral assignment of o-chloroformyl

- substituted 1,4-dihydropyridine derivatives. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 40(4), 303-306.
71. Dagnino, L., Li-Kwong-Ken, M. C., Wolowyk, M. W., Wynn, H. ve diğeri. (1986). Synthesis and calcium channel antagonist activity of dialkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(pyridinyl)-3,5-pyridine-dicarboxylates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29, 2524-2529.
  72. Wang, B. J. S., Thorntorn E. R. (1968). Mass spectral mechanism. N-Alkyl-3-cyano-1,4-dihydropyridine fragmentation. Kinetic isotope effects for expulsion of deuterium from the 4 position and transition from quantal to purely classical isotope effect. *Journal of the American Chemical Society*, 90, 1216-1221.
  73. Prokai, L., Hsu, B., Farag, H., Bodor, N. (1989). Desorption chemical ionisation, thermospray, and fast atom bombardment mass spectrometry of dihydro-pyridine pyridinium salt-type redox system. *Analytical Chemistry*, 61, 1723-1728.
  74. Rose, U., Dräger, M. (1992). Synthesis, configuration, and calcium modulatory properties of enantiomerically pure 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 2238-2243.
  75. Martin, N., Martinez-Alvarez, R., Seoane, C., Suarez, M., Salfran, E. ve diğeri. (2001). An overview of the retro-Diels-Alder reaction in semiunsaturated heterocyclic rings: Mass spectra of new substituted 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolines and their oxo-analogues 5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromenes. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 15(1), 20-24.
  76. Eynde, J. J. V., Mayence, A. (2003). Synthesis and aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation. *An overview, Molecules*, 8(4), 381-391.
  77. Tu, S. J., Zhou, J. F., Deng, X., Cai, P. J., Wang, H., Feng, J. C. (2001). One step synthesis of 4-arylpolyhexahydroquinoline derivatives using microwave irradiation. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 21(4), 313-316.

78. Anderson, M., Johnson, A. W. (1965). Preparation and reactions of some derivatives of azepine. *Journal of the Chemical Society*, 24, 11-14.
79. Kellogg, R. M., Van Bergen, T. J., Wynberg, H. (1969). Photochemical ring contraction, reduction and solvent addition in pyridines. *Tetrahedron Letters*, 59, 5211-5214.
80. Salazar, L. (1995). Optically-active dihydropyridines via lipase-catalysed enantioselective hydrolysis. *Tetrahedron, Assymetry*, 6(12), 2917-2920.
81. Anniyappon, M., Muralidhoon, D., Perumal, P. T. (2002). A novel application of the oxidizing properties of urea nitrate and peroxydisulfate-cobalt(II): aromatization of NAD(P)H model Hantzsch 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron Letters*, 58, 5069-5073.
82. Fossheim, R. (1986). X-Ray analysis of  $\text{Ca}^{2+}$  antagonists: 3,5-Bis(methoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-4-(2-aminophenyl)-1,4-dihydropyridine hydrate. *Acta Chemica Scandinavica*, B40, 776-778.
83. Fossheim, R. (1985). Crystal structure of the calcium channel antagonist: 3,5-Bis (methoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-4-(2-trifluoromethylphenyl)-1,4-dihydropyridine hydrate. *Acta Chemica Scandinavica*, B39, 785-790.
84. Hilgeroth, A., Baumeister, U., Heinemann, F. W. (1999). Topochemical investigations of dimerizing 4-aryl-1,4-dihydropyridines by X-ray crystal structure analysis. *Journal of Molecular Structure*, 474, 267-274.
85. Fonseca, I., Martinez-Carrera, S., Garcia-Blanco, S. (1986). Structure of oxodipine: A new calcium antagonist. *Acta Crystallographica*, C42, 1792-1794.
86. Linden, A., Şafak, C., Kısmetli, E. (2002). N,N-Diethyl-2,6,6-trimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxamide. *Acta crystallographica*, C58, 436-438.
87. Linden, A., Şafak, C., Şimşek, R. (1998). Racemic ethyl 4-(2-fluorophenyl)-2,6,6-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate. *Acta crystallographica*, C54, 879-882.
88. McKenna, J. I., Schlicksupp, L., Natale, N. R., Willett, R. D., Maryanoff, B. E., Flaim, S. F. (1988). Cardioactivity and solid-state structure of two

4-isoxazolyl dihydropyridines related to the 4-arylhydropyridine calcium-channel blockers. *Journal of medicinal chemistry*, 31, 473-476.

89. Barbato, F., Grumetto, L., Morrica, P. (1994). Analysis of calcium channel blocking dihydropyridines and their degradation products by gas chromatography. *Il Farmaco*, 49(7,8), 461-466.
90. Memarian, H., R., Mirjafari, A. (2005). Solid state photochemistry of 1,4-dihydropyridines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 3423-3425.
91. Baranda, A.B., Alonso, R.M., Jimenez, R.M., Weinmann, W. (2006). Instability of calcium channel antagonists during sample preparation for LC-MS-MS analysis of serum samples. *Forensic Science International* 156, 23-34.
92. Mielcarek, J., Şafak, C., Şimşek, R., Matloka, A. (2002). Photochemical study of hexahydroquinoline derivatives-a new group of calcium antagonists. *Archiv der Pharmazie*, 2, 77-82.
93. Mielcarek, J., Augustyniak, W., Pawel, G., Nowacka, G. (2005). Photoprotection of 1,4-dihydropyridine derivatives by dyes. *International Journal of Pharmaceutics*, 304, 145-151.
94. Görlitzer, K., Schmidt, E. (1991). Anellierte Lactone aus Bay-K-8644 und Dihydropyridin-Nebenprodukten der *Hantzsch*-Synthese. *Archiv der Pharmazie*, 324, 879-886.
95. Triggle, D. J., Swamy, V. C. (1980). Pharmacology of agents that affect calcium. *Chest*, 78, 174-179.
96. Triggle, D. J. (1990). *Ion channels*, "Drug Discovery Technologies", (Ed.) C. R. Clark & H. Moos (s. 167-195). Chichester: John and Wiley Sons.
97. Wehinger, E., Gross, R. (1986). Calcium modulators. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 21, 85-95.
98. Triggle, D. J. (2003). The 1,4-dihydropyridine nucleus: A pharmacophoric template part 1. Actions at ion channels. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 3(3), 215-223.

99. Triggle, D. J. (2007). Calcium channel antagonists: Clinical uses—Past, present and future. *Biochemical Pharmacology*, 74, 1–9.
100. Sanborn, B. M., Anwer, K., Wen, Y. (1993). *Garfeld R.E., Tabb T.N.(Ed.), Control of Uterine Contractility* (s. 105-128). Florida: CRC Press.
101. Hess, O. M. (1990). Pathophysiology of heart insufficiency. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 120(49), 1833-1837.
102. Sperelakis, N., Inoue, Y., Ohya Y. (1992). Fast Na<sup>+</sup> channels and slow Ca<sup>2+</sup> current in smooth muscle from pregnant rat uterus. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 114(1-2), 79-89.
103. Birnbaumer, L., Abramowitz, J., Brown, A. M. (1990). Receptor-effector coupling by G proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1031(2), 163-224.
104. Dhein, S., Salameh, A., Berkels, R., Klaus, W. (1999). Dual mode of action of dihydropyridine calcium antagonists: A role for nitric oxide. *Drugs*, 58(3), 397-404.
105. Furchgott, R. F., Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373-376.
106. Lamas, S., Marsden, P. A., Li, G. K., Tempst, P., Michel, T. (1992). Endothelial nitric oxide synthase: Molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(14), 6348-6352.
107. Thomas, G. D., Zhang, W., Victor, R. G. (2001). Nitric oxide deficiency as a cause of clinical hypertension: Promising new drug targets for refractory hypertension. *The Journal of the American Medical Association*, 285(16), 2055-2057.
108. Dhein, S., Zhao, Y., Simsek, S., Salameh, A., Klaus, W. (1995). Actions of 1,4-dihydropyridines in isolated mesenteric vascular beds. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 26(5), 784-791.
109. Zhang, X., Hinke, T., H. (1998). Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: An unexpected mechanism of action of a calcium channel –blocking agent. *Circulation*, 97, 576-580.

110. Crespi, F., Vecchiato, E., Lazzarini, C., Andreoli, M., Gaviraghi, G. (2002). Evidence that lacidipine at nonsustained antihypertensive doses activates nitrogen monoxide system in the endothelium of salt-loaded Dahl-S rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 39(4), 471-477.
111. Bellemann, P., Schade, A., Towart, R. (1983). Dihydropyridine receptor in rat brain labeled with [<sup>3</sup>H]nimodipine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 80, 2356-2360.
112. Christiaans, J. A. M., Windhorst, A. D., van der Goot, H., Timmerman, H. (1994). Synthesis and in vitro pharmacology of a series of hybrid molecules possessing 1,4-dihydropyridine calcium-channel blocking activity and histamine H<sub>2</sub>-agonistic properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 29, 579-593.
113. Budriesi, R., Aicardi, G., Campana, G., Spampinato, S., Bisi, A., Rampa, A. ve diğeri. (1998). Selective cardiodepressant activity of fludipine, a fluorenone-1,4-dihydropyridine derivative. *European Journal of Pharmacology*, 359, 161-170.
114. Gasco, A. M., Fruttero, R., Sorba, G., Gasco, A., Budriesi, R., Chiarini, A. (1992). Synthesis and cardiovascular properties of furazanyl-1,4-dihydropyridines and of furoxanyl analogues. *Arzneimittel-Forschung*, 42(II), 921-925,.
115. Rampa, A., Chiarini, A., Bisi, A., Budriesi, A., Valenti, P. (1991). 4-Heterotricyclic substituted 1,4-dihydropyridines with a potent selective bradycardic effect. *Arzneimittel-Forschung*, 41(II), 705-709.
116. Rampa, A., Budriesi, R., Bisi, A., Chiarini, A., Valenti, P. (1992). Fluorenone and benzophenone 1,4-dihydropyridine derivatives with cardiodepressant activity. *Arzneimittel-Forschung*, 42(II), 1284-1287.
117. Budriesi, R., Rampa, A., Bissi, A., Fabbri, G., Chiarini, A., Valenti, P. (1996). Structure-activity relationship studies of xanthone and flurenone-1,4-dihydropyridine-5-phosphonates. *Arzneimittel-Forschung*, 46, 374-377.



118. Valenti, P., Chiarini, A., Gasperi, E., Budriesi, R. (1990). Xanthone 1,4-Dihydropyridine derivatives with a potent selective bradycardic effect. *Arzneimittel-Forschung*, 40, 122-125.
119. Bisi, A., Budriesi, R., Chiarini, A., Rampa, A., Valenti, P. (1993). SAR studies on the field of Ca-antagonists: 2-Substitüed 1,4-dihidropyridines with a xanthone backbone. *Il Farmaco* 48, 1491-1502.
120. Rampa, A., Budriesi, R., Bisi, A., Fabbri, G., Barni, P.L., Chiarini, A., Valenti, P. (1995). Structure-activity relationship studies in the field of calcium antagonists. *Arzneimittel-Forschung*, 45, 957-962.
121. Schleifer, K. J. (1999). Stereoselective characterization of the 1,4-DHP binding site at L-type calcium channels in the resting state and the opened/inactivated state. *Journal of Medicinal Chemistry*, 12, 2204-2211.
122. Cho, H., Ueda, M., Shima, K., Mizuno, A., Hayashimatsu, M., Ohnaka, Y. (1989). Dihydropyrimidines: Novel calcium antagonists with potent and long-lasting vasodilative and antihypertensive activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32, 2399-2406.
123. Atwall, K. S., Bergey, J. L., Hedberg, A., Moreland, S. (1987). Synthesis and biological activity of novel calcium channel blockers: 2,5-Dihydro-4-methyl-2-phenyl-1,5-benzothiazepine-3-carboxylic acid esters and 2,5-dihydro-4-methyl-2-phenyl-1,5-benzodiazepine-3-carboxylic acid esters. *Journal of Medicinal Chemistry*, 30, 635-640.
124. Nayler, W., Panagiotopoulos, S. (1993). The antiatherosclerotic effect of the calcium antagonists and their implications in hypertension. *American Heart Journal*, 626-629.
125. Schramm, M., Thomas, G., Towart, R., Franckowiak, G. (1983). Activation of calcium channels by novel 1,4-dihydropyridines. *Arzneimittel-Forschung*, 33(II), 1268-1272.
126. Schramm, M., Thomas, G., Toward, R., Franckowiak, G. (1983). Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca<sup>+2</sup> channels. *Letters to Nature*, 303, 535-537.

127. Takenaka, T., Usuda, S., Nomura, T., Maeno, H., Sado, T. (1976). Vasodilator profile of a new 1,4-dihydropyridine derivative, 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-[2-(N-benzyl-N-methylamino)]-ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride (YC-93). *Arzneimittel-Forschung*, 26(12), 2172-2178.
128. Yagupolskii, L. M., Maletina, I. I., Petko, K. I., Fedyuk, D. V., Handrock, R., Shavaran, S. S. ve diğ erleri (2001). New fluorine-containing hypotensive preparations. *Journal of Fluorine Chemistry*, 109, 87-94.
129. Yagupolskii, L. M., Maletina, I. I., Petko, K. I., Fedyuk, D. V. (1996). Fluorine-containing 1,4-dihydropyridines. *Journal of Fluorine Chemistry*, 80, 3-7.
130. Miyamae, A., Koda, S., Morimo, Y. (1986). The crystal and molecular structures of ceftizoxime and ceftoksime monohydrochloride monohydrate. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 34(8), 3071-3078.
131. Muto, K., Kuroda T., Kawato, H., Karasawa, A., Kubo, K., Nakamizo, N. (1988). Synthesis and pharmacological activity of stereoisomers of 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid methyl 1-(phenyl-methyl)-3-piperidinyl ester. *Arzneimittel-Forschung*, 38(II), 1662-1665.
132. Nagatomo, T., Rashid, M., Muntasir, H. A., Komiyama, T. (2004). Functions of 5-HT<sub>2A</sub> receptor and its antagonists in the cardiovascular system. *Pharmacology and Therapeutics*, 104, 59-81.
133. Morön, M. A., Stevens, C. W., Yaksh, T. L. (1990). The antiseizure activity of dihydro-pyridine calcium channel antagonists in the conscious rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 252(3), 1150-1155.
134. Desai, B., Sureja, D., Naliapara, Y., Shah, A., Saxena, A. K. (2001). Synthesis and QSAR studies of 4-substitued phenyl-2,6-dimethyl-3,5-bis-N-(substitued phenyl) carbamoyl-1,4-dihydropyridines as potential antitubercular agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 1993-1998.

- 135.** Pop, E., Wu, W. M., Shek, E., Bodor, N. (1989). Brain specific chemical delivery systems for  $\beta$ -lactam antibiotics. Synthesis and properties of some dihydropyridine and dihydroisoquinoline derivatives of benzylpenicilin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32, 1774-1781.
- 136.** Chen, T., Kato, H., Ban, H., Nakata, N., Liu, X. H., Itoyama, Y. ve diğeri (1994). Protective effects of a novel calcium antagonist with platelet-activating factor-antagonistic action, F-0401, against ischemic brain damage. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 327, 266-278.
- 137.** Maya, J. D., Morello, A., Repetto, Y., Tellez, R., Rodriguez, A., Zelada, S. ve diğeri (2000). Effects of 3-chlorophenyl-1,4-dihydropyridine derivatives on trypanosome cruzi epimastigotes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 125, 103-109.
- 138.** Ohsumi, K., Ohishi, K., Morinaga, Y., Nakagawa, R., Suga, Y., Sekiyama, T. ve diğeri. (1995). N-Alkylated 1,4-dihydropyridines: New agents to overcome multidrug resistance. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 43(5), 818-828.
- 139.** Miri, R., Javidnia, K., Sarkarzadeh H., Hemmateenejad, B. (2006). Synthesis, study of 3D structures, and pharmacological activities of lipophilic nitroimidazolyl-1,4-dihydropyridines as calcium channel antagonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 4842-4849.
- 140.** Rovnyak, G. C., Kimball, S. D., Beyer, B., Cucinotta, G., DiMarco, J. D., Gouguotas, J. ve diğeri. (1995). Calcium entry blockers and activators: Conformational and structural determinants of dihydropyrimidine calcium channel modulators. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 119-129.
- 141.** Mahmoudian, M., Richards, W. G. (1986). QSAR of binding of dihydropyridine-type calcium antagonists to their receptor on ileal smooth muscle preparations. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 38, 272-276.

142. Mojarrad, J. S., Miri, R., Knaus, E. N. (2004). Design and synthesis of methyl 2-methyl-7,7-dihalo-5-phenyl-2-azabicyclo[4.1.0]hept-3-ene-4-carboxylates with calcium channel antagonist activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 3215-3220.
143. Mahmoudian, M., Richards, G. (1986). A conformational distinction between dihydropyridine calcium agonists and antagonists. *Journal of the Chemical Society Chemical Communications*, 10, 739-741.
144. Akula, M. R., Matowe, W. C., Wolowyk, M. W., Knaus, E. E. (1990). Synthesis and calcium channel antagonist activity of 3-arylmethyl-5-isopropyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-1,4-(pyridyl)-3,5-pyridine dicarboxylates. *Pharmaceutical Research*, 7(9), 919-923.
145. Zhang, X., Zhai, S., Zhao, R., Ouyang, J., Li, X., Baeyens, W. R. G. (2007). Determination of cilnidipine, a new calcium antagonist, in human plasma using high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *Analytica Chimica Acta*, 600(1-2), 142-146.
146. Yamamoto, T., Niwa, S., Ohno, S., Onishi, T., Matsueda, H., Koganei, H. ve diğeri. (2006). Structure-activity relationship study of 1,4-dihydropyridine derivatives blocking N-type calcium channels, *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 16, 798-802.
147. Coburn, R. A., Wierzba, M., Suto, M. J., Solo, A. J., Triggle, A. M., Triggle, D. J. (1988). 1,4-Dihydropyridine antagonist activities at the calcium channel: A quantitative structure activity relationship approach. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31, 2103-2107.
148. Höltje, H. D. (1992). Molecular modelling studies on 1,4-dihydropyridines acting at the Ca-channel. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 11, 224-227.
149. Bayer, A. G. (1975). Fr. Patent 2236497.
150. Mahendra, M., Doreswamy, B. H., Parecha, A. R., Patel, J. A., Shah, A., Sridhar, M. A. ve diğeri. (2004). Synthesis and structure of N-substituted 1,4-dihydropyridine derivative. *Analitical Science*, 20, 19-20.

151. Anana, R. D., Knaus, E. E. (1996). Synthesis and smooth muscle calcium channel antagonist effects of alkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(pyridinyl)-5-[2-(4,5-dihydro-4,4-dimethyl-oxazolin-2-yl)]-3-pyridinecarboxylates. *Archiv der Pharmazie*, 392, 408-412.
152. Anana, R. D., Ng, H., Hwlett, S. E., Knaus, E. E. (1997). Synthesis smooth muscle calcium channel effects of dialkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-aryl-3,5-pyridinedicarboxylates containing a nitron moiety in the 4-aryl substituent. *Archiv der Pharmazie*, 330, 53-58.
153. Arrowsmith, J. E., Campbell, S. F., Cross, P. E., Stubbs, J. K., Burges, R. A., Gardiner, D. G. (1986). Long-acting dihydropyridine calcium antagonists. 1. 2-Alkoxyethyl derivatives incorporating basic substituents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29, 1696-1702.
154. Arrowsmith, J. E., Campbell, S. F., Cross, P. E., Burges, R. A., Gardiner, D. G. (1989). Long-acting dihydropyridine calcium antagonists. 2. 2-[(Heterocycloethoxy)methyl] derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32, 562-568.
155. Bellemann, P., Ferry, D., Lübbecke, F., Glossmann H. (1982). [3H]-Nimodipine and [3H]-nitrendipine as tools to directly identify the sites of action of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists in guinea-pig tissues, tissue-specific effects of anions and ionic strength. *Arzneimittel-Forschung*, 32(4), 361-363.
156. Atwall, K. S., Rovniyak, G. C., Schwartz, J., Moreland, S., Hedberg, A., Gougoutas, J. Z. ve diğerleri (1990). Dihydropyrimidine calcium channel blockers: 2-Heterosubstituted 4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidine-carboxylic acid esters as potent mimics of dihydropyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33, 1510-1515.
157. Atwall, K. S., Rovniyak, G. C., Kimball, D., Floyd, D., Moreland, S., Swanson, B. N. ve diğerleri (1990). Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3-Substituted 4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidine

carboxylic acid esters as potent mimics of dihydropyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33, 2629-2635.

- 158.** Atwall, K. S., Swanson, B. N., Unger, S. E., Floyd, D. M., Moreland, S., Hedberg, A., O'Reilly, B. C. (1991). Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidine carboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34, 806-811.
- 159.** Marciniak, G., Delgado, A., Leclerc, G., Velly, J., Decker, N., Schwartz, J. (1989). New 1,4-dihydropyridine derivatives combining calcium antagonism and alpha-adrenolytic properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32, 1402-1407.
- 160.** Alker, D., Burges, R. A., Campbell, S. F., Carter, A.J., Cross, P. E., Gardiner, D. G. ve diğeri. (1992). Long-acting dihydropyridine calcium antagonists. 8. A comparison of the pharmacological and pharmacokinetic properties of amlodipine with its carba and thio bioisosters. *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions*, 2, 1137-1140.
- 161.** Alker, D., Campbell, S. F., Cross, P. E., Burges, R. A., Carter, A. J., Gardiner, D. G. (1989). Long-acting dihydropyridine calcium antagonists. 3. Synthesis and structure-activity relationships for a series of 2 - [(heterocyclylmethoxy) methyl] derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32, 2381-2388.
- 162.** Alker, D., Campbell, S. F., Cross, P. E., Burges, R. A., Carter, A. J., Gardiner D. G. (1990). Long acting dihydropyridine calcium antagonists. 4. Synthesis and structure-activity relationships for a series of basic and nonbasic derivatives of 2-[(2-aminoethoxy)-methyl]-1,4-dihydropyridine calcium antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33, 585-589.
- 163.** Alker, D., Campbell, S. F., Cross, P. E. (1991). Long-acting dihydropyridine calcium antagonists. 6. Structure-activity relationships around 4-(2,3-dichlorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)-2-[(2-hydroxyethoxy)

- methyl]-5-(methoxycarbonyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34, 19-24.
164. Ülgen, M. (1992). *The metabolic and chemical determinants of amide formation from benzylic amines*. PhD thesis, University of London.
165. Ülgen, M. (1993). *In Vitro Oksidatif Mikroazamal 1.Faz İlaç Metabolizması Teknikleri*. *Journal of Pharmacy of University of Marmara*, 9, 165-185.
166. Kleinbloesem, C. H., Brummelen, P. V., Faber, H., Danhof, M., Vermeulen, N. P. E., Breimer, D. D. (1984). Variability nifedipine pharmacokinetics and dynamics: A new oxidation polymorphism in man. *Biochemical Pharmacology*, 33(22), 3721-3724.
167. Böcker, R. H., Guengerich, F. P. (1986). Oxidation of 4-aryl- and 4-alkyl-substituted 2,5-dimethyl-3,5-bis(alkoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridines by human liver microsomes and immunochemical evidence for the involvement of a form of cytochrome P-450. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29, 1596-1603.
168. Meyer H., Wehinger E., Bossert F., Scherling D. (1983). Nimodipine: Synthesis and metabolic pathway. *Arzneimittel-Forschung*, 33(1), 106-112.
169. Mcallister, R. G., Hamann, S. R., Blourin, R. A. (1985). Pharmacokinetics of calcium-entry blockers. *The American Journal of Cardiology*, 55(3), 30B-40B.
170. Aydın, C., Saraç, B., Koyuncu, A., Yıldırım, S., Sen, M., Sarioğlu, Y. (2003). Relaxant effect of omeprazole and lansoprazole in guinea pig gallbladder muscle strips in vitro. *Journal of Gastroenterology*, 38(8), 765-771.
171. Fieser, L.F., ve Fieser, M. (1967). *Reagents for Organic Chemistry, Vol 1*, (s. 967). New York: John Wiley.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1982 yılında Bolu'da doğdu. İlköğrenimini Bolu Sakarya İlköğretim Okulu'nda, ortaokul ve lise öğrenimini Bolu İzzet Baysal Anadolu Lisesi'nde 2000 yılında tamamladı. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesine girdi. 2006 yılında mezun olarak Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Farmasötik Kimya yüksek lisans programına başladı. 2007 yılında Türk Silahlı Kuvvetlerine katıldı. Halen Kara Kuvvetlerine bağlı olarak görev yapmaktadır.