

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KONDANSE 1,4-DİHİDROPİRİDİN-3-KARBOKSİLAT TÜREVLERİ VE
KALSİYUM MODÜLATÖR ETKİLERİ**

Ecz. Emine ALBAYRAK

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2015**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KONDANSE 1,4-DİHİDROPİRİDİN-3-KARBOKSİLAT TÜREVLERİ VE
KALSİYUM MODÜLATÖR ETKİLERİ**

Ecz. Emine ALBAYRAK

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cihat ŞAFAK**

**ANKARA
2015**

Anabilim Dalı: **Farmasötik Kimya**
Program: **Farmasötik Kimya**
Tez Başlığı: **Kondanse 1,4-dihidropiridin-3-karboksilat türevleri ve kalsiyum modölatör etkileri**

Öğrenci Adı-Soyadı: **Emine Albayrak**
Savunma Sınavı Tarihi: **20.03.2015**

Bu çalışma jürimiz tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı **Prof. Dr. Erhan Palaska**
Hacettepe Üniversitesi

Tez Danışmanı **Prof. Dr. Cihat Şafak**
Hacettepe Üniversitesi

Üye **Prof. Dr. Rahime Şimşek**
Hacettepe Üniversitesi

Üye **Prof. Dr. Canan KUŞ**
Ankara Üniversitesi

Üye **Prof. Dr. Tijen ÖNKOL**
Gazi 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 kararıyla kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Ersin FADILLIOĞLU
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında benden daha çok titizlenerek bana destek olan, yol gösteren ve yanımda olan danışman hocam Prof. Dr. Cihat Şafak'a,

Çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan Prof. Dr. Rahime Şimşek ve Dr. Ecz. Miyase Gözde Gündüz'e,

Anabilim Dalı olanaklarından yararlanmamı sağlamanın yanısıra kütle spektrumlarımın alınmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Erhan Palaska'ya,

NMR spektrumlarının alınmasında emeği geçen Prof. Dr. Hakan Göker'e ve Uzman Beray Temelli'ye,

Bileşiklerin farmakolojik aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Prof. Dr. Yusuf Sarıoğlu, Öğr. Gör. Dr. Gökçe Sevim Öztürk Fincan ve Dr. Fatma İşli'ye,

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyen eşim Emre Albayrak'a,

Tez çalışmalarım sırasında eczanemi emanet ettiğim Büşra Üçbaş'a,

Sonsuz teşekkürlerimle.

ÖZET

Albayrak, E. Kondanse 1,4-dihidropiridin-3-karboksilat türevleri ve kalsiyum modülatör etkileri, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2015. Bu çalışmada, 2,6,6-trimetil-4-aril-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik **1-16**) yapısına sahip onaltı bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin sentezi 4,4-dimetil-1,3-sikloheksadion, uygun asetoasetat türevi ile naftalen karbaldehit bileşiğinin amonyum asetat varlığında ve metanol içerisinde reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmış ve elemental analiz ile kanıtlanmıştır. Bileşik **10**'un yapısı COSY ve X-Ray analizi ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin kalsiyum modülatör aktivitesi, nifedipin standart olarak kullanılarak tavşan gastrik fundus izole düz kas şeritlerinde saptanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde; bileşik **2, 6** ve **14**'ün EC_{max} değerleri nifedipine yakınken, tüm bileşiklerin pD₂ değerlerinin nifedipine kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. Sentez edilen bileşiklerin düz kas gevşetici etkilerini, nifedipin gibi kalsiyum kanal blokajı yaparak meydana getirdikleri düşünülmektedir. Aktivite sonuçları istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hekzahidrokinolin; dihidropiridin; sentez; spektrum; kalsiyum kanal modülatör aktivite.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (Proje no: 013.D03.301.001) tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Albayrak, E. Condensed 1,4-dihydropyridine-3-carboxylate derivatives and their calcium modulatory activities, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Master Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2014.

In this study sixteen 2,6,6-trimethyl-4-aryl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (compound **1-16**) have been synthesized. The synthesis of the compounds was realised by the reaction of the 4,4-dimethyl-1,3-cyclohexanedione, appropriate acetoacetate derivatives and naphthalene carbaldehyde in the presence of ammonium acetate in methanol. The structure of the compounds were confirmed by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, mass spectroscopy and elemental analyses. The structure of the compound **10** was also elucidated by COSY and X-Ray analyses. Calcium modulatory activity of the compounds were determined by the tests performed on the isolated rabbit gastric fundus strips of smooth muscle by using nifedipine as standart. When results were investigated; while EC_{max} values of compounds **2, 6** and **14** are close to that of nifedipine, pD₂ values of them have been found lower than that of nifedipine. It is thought that the relaxant activity of synthesised compound have shown calcium channel blockage effect as nifedipine. The activity results have been found statistically significant.

Keywords: Hexahydroquinoline; dihydropyridine; synthesis; spectrum; calcium channel modulatory activity.

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project no: 013.D03.301.001).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Dihidropiridinler	6
2.1.1. Sentezleri	6
2.1.2. Kimyasal Özellikler	18
2.1.3. Spektral Özellikler	22
2.1.4. Farmakolojik Etkiler	28
2.1.5. 1,4-DHP Türevlerinde Yapı-Aktivite İlişkileri	48
2.1.6. 1,4-DHP Türevlerinin Biyotransformasyonları	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM	58
3.1. Kimyasal Çalışmalar	58
3.1.1. Sentez Yöntemleri	58
3.1.2. Analitik Yöntemler	58
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	60
4. BULGULAR	63
4.1. Kimyasal Çalışmalar	63
4.2. X-Işınları Analizi	79
4.3. Biyolojik Etki Çalışmaları	82
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	92
KAYNAKLAR	93

EKLER

EK 1: Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Kararı

EK 2: Özgeçmiş

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP	Adenozin trifosfat
CAL-B	Candida antarctica lipase-B
CAN	Seryum amonyum nitrat
CDCl ₃	Dötoro kloroform
COSY	2D ¹ H- ¹ homonükleer korelasyonlu spektrum
DHP	Dihidropiridin
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
EI	Elektron iyonizasyon
ESI	Elektron spray iyonizasyon
FT-IR	Fourier transform infrared
FT-NMR	Fourier transform nükleer manyetik rezonans
GABA	Gama aminobutirik asit
HIV	Human immunodeficiency virus
IBD	İyodobenzendiasetat
IR	İnfrared
LC	Likit kromatografisi
L-NAME	N ^G -nitro-L-arjinin metil esteri
NADH	İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NO	Nitrik oksit
PAF	Platelet aktive edici faktör
TBPA	Tris(p-bromofenil)amin
TEA	Tetraetilamonyum
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Kalsiyum iyonlarının hücre içine giriş ve çıkış mekanizmaları	29
2.2. İskelet kası Ca_v1 Ca^{2+} kanalının alt birimleri	32
2.3. 1,4-DHP' lerin geometrisi	49
2.4. Bazı kondanse 1,4-DHP türevleri	56
2.5. Kalsiyum kanal modülatörlerinin yapı-etki ilişkileri	56
4.1. Bileşik 10'un X-ışınları değerlendirilmesinde kullanılan numaralandırma	79
5.1. Bileşik 8 'in IR spektrumu	85
5.2. Bileşik 11'in DMSO- d_6 içinde alınan 1H -NMR spektrumu	86
5.3. Bileşik 3'ün DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumu	86
5.4. Bileşik 10'un DMSO- d_6 içinde alınan COSY spektrumu	87
5.5. Bileşik 4'ün EI yöntemiyle alınan kütle spektrumu	88
5.6. Bileşik 10'un X-ışınları spektrumu	89
5.7. Bileşik 10'un hidrojen bağı yapma durumu ve konumlanması	90

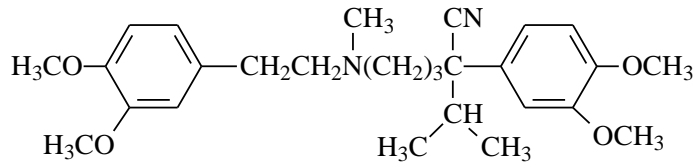
TABLOLAR

Tablo	Sayfa
1.1. Sentezi yapılan bileşikler	5
2.1. Ca ²⁺ Kanal tipleri	31
2.2. Bazı 1,4-dihidropiridin türevi ilaçlar	35
4.1. Bileşik 10'un kristallografik analiz verileri	79
4.2. Seçilmiş bağlar ve uzunlukları (Å), ile torsiyon (burulma) açıları (°)	80
4.3. Hidrojen bağı geometrisi (Å)	81
4.4. Bileşikler ve nifedipinin izole tavşan gastrik fundus düz kas şeritlerindeki maksimum gevşeme cevapları (E _{max}) ve pD ₂ değerleri	82

1. GİRİŞ

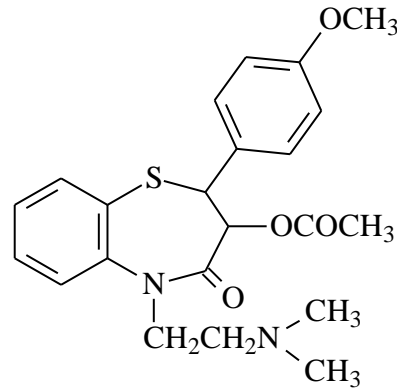
Kimyasal ve fiziksel uyarılara duyarlı bir yapıya sahip olan hücre, membranında yer alan ve kanal adı verilen özgün yapılar aracılığı ile çeşitli iyonların hücre içine ya da dışına geçişine olanak sağlamaktadır. İyonların geçişi hücrenin temel işlevlerini göstermesi bakımından önem taşımakta ve belli fizyolojik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- vb. gibi iyonların geçişine olanak sağlayan bu kanallar iyonlara özgü olup bir başka iyon geçişine izin vermemektedirler. İyonların bu hareketleri çeşitli biyolojik olayların ortaya çıkışına neden olmaktadır (1-4).

Hücre içindeki kalsiyum iyonları kasılma, salgılama ve nöral etkiler gibi fizyolojik olayların düzenlenmesinden sorumludur. Kalsiyum iyonlarının kendine özgü kanallar aracılığıyla hücre içine girişi damar düz kası ve kalp kasında kasılmalara yol açarak tansiyonun yükselmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, hücre içine kalsiyumun girişinin engellenmesi angina pectoris, hipertansiyon, vazospazm, atriyal fibrilasyon, miyokardiyal iskemi, periferik hastalıklar ve diğer bir çok hastalığın tedavisinde önemli bir yaklaşımdır. Sonuç olarak, kalsiyum kanallarının bloke edilerek bu özellikteki ilaçların tedavide kullanılmaları önem kazanmıştır (5-10). Farklı ilaç gruplarından oluşan kalsiyum kanal blokörlerinin ilk örneği olan verapamilin 1960'larda tedaviye β -adrenoreseptör blokörü olarak girmesine karşılık 1970'lerin başında kalsiyum kanal modülatör etkisi saptanmıştır (3, 11).



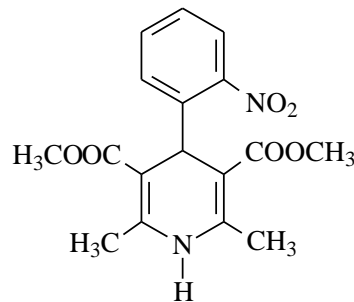
Verapamil

Bu grubun diğer önemli bir üyesi olan diltiazem de hücre membranında voltaja bağlı kalsiyum kanallarını etkileyerek kalsiyum antagonist etki göstermektedir. Diltiazem voltaja bağlı L kanalları aracılığıyla transmembran kalsiyum girişini doza bağlı olarak inhibe eden önemli bir ilaçtır (12).



Diltiazem

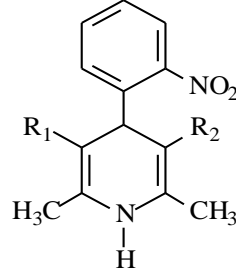
Kalsiyum kanal blokörlerinin en önemli üyesi 1,4-dihidropiridin (DHP) türevi ilaçlar, günümüzde angina pectoris ve hipertansiyon tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar olmuşlardır. 1,4-DHP'lerin ilk sentezleri 1882'de Hantzsch tarafından bildirilmiş, grubun prototipi olan nifedipin 'Adalat' ticari adıyla 1975 yılında Bayer tarafından Almanya'da tedaviye sunulmuştur (13, 14).



Nifedipin

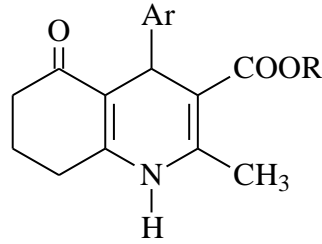
1,4-DHP türevi ilaçların etkilerini voltaja bağlı kalsiyum kanalları aracılığıyla gösterdikleri belirtilmiştir (15, 16). Nifedipin kullanımının klinikte başarılı sonuçlar vermesi bu türevler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmasına yol açmış, biyoyararlanımı geliştirmek, toksisitesini azaltmak ve uzun etki süreli yeni kuşak türevlerin araştırılmasına hız vermiştir (14, 17, 18). 1,4-DHP yapısı üzerinde yeni tasarımlar, kalsiyum kanalları yapısını aydınlatmaya yönelik yeni çalışmalarla paralellik göstermiştir. 1,4-DHP yapısı esas alınarak bazı yapısal modifikasyonlara gidilerek nifedipin yapısındaki alkil gruplarının değiştirilmesi, üç ve beş numaralı konumdaki

ester gruplarının çeşitli açıl analoglarıyla yer değiştirmesi gerçekleştirilmiştir (4, 19-21).



R_1, R_2 : COOR, COR, CONR₂, SO₂R

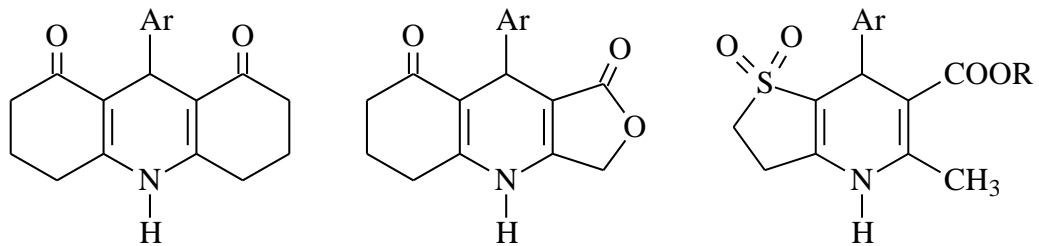
Bu değişikliklere ilaveten üç numaradaki açıl grubunun halka sistemi içine alınarak moleküle daha rijid bir yapının kazandırılması ve reseptörle optimum bir etkileşmenin sağlanması, üzerinde sıklıkla durulan yaklaşımlar olmuştur (19, 22-25).

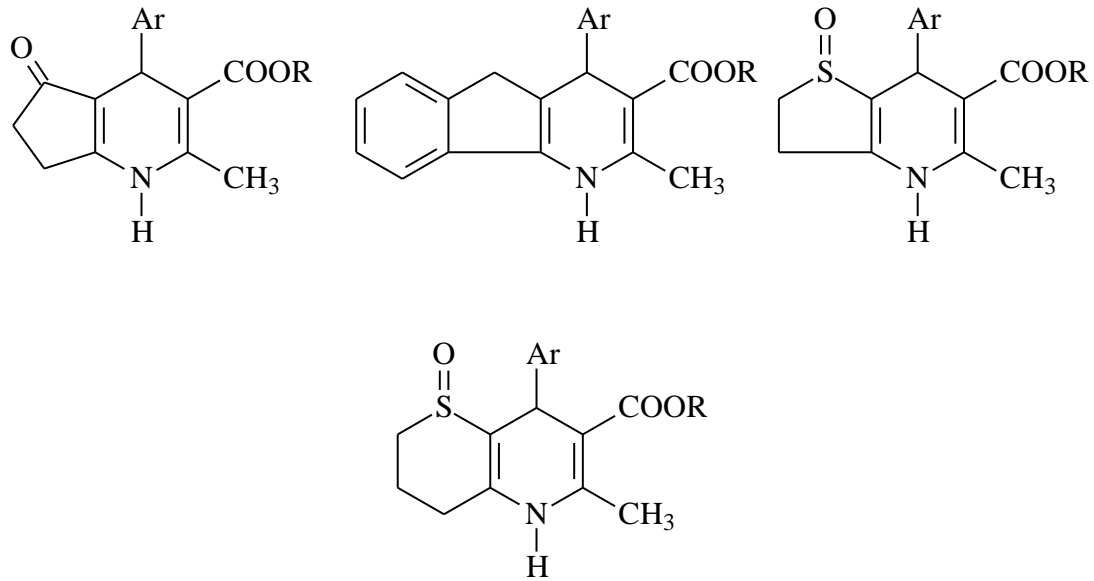


R: Alkil

Dört numaralı konumda yapılan değişiklikler en sık yapılan modifikasyonlardandır (21).

1,4-DHP yapısını içeren kaynaşmış halka sistemi taşıyan çeşitli türevlerde de kalsiyum modulatör etkiler gösterilmiştir (20-28).





R: Alkil, Ar: Aril, heteroaril

Son yıllarda, 1,4-DHP yapısını taşıyan hibrit moleküller ve bunlara bağlı olarak birden fazla farmakolojik etki gösteren moleküller geliştirilmesi üzerinde durulmaktadır (29, 30).

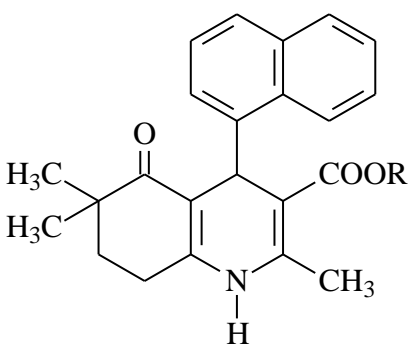
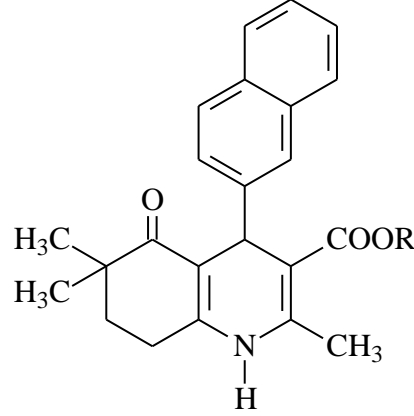
1,4-DHP üzerindeki çalışmalar sadece kalp-damar sistemiyle sınırlı kalmamış, çok çeşitli farmakolojik etkiler ile farklı organlardaki ve değişik kalsiyum kanal tipleri üzerindeki çalışmalarla çeşitli etkilere sahip bileşiklere erişilmiştir (31).

Bu çalışmada, 1,4-DHP'lere ilişkin literatür verileri ile yapı-etki ilişkileri göz önünde bulundurularak;

- 1,4-DHP yapısına sahip kalsiyum kanal blokörlerindeki yapısal gereksinimleri bünyesinde barındıran,
- 1,4-DHP yapısını heksahidrokinolin halka sistemi içerisinde taşıyan,
- Halkanın üç numaralı konumunda açıl gruplarının aktiviteye olan etkisini incelemek amacıyla farklı ester grupları taşıyan,
- Dört numaralı konumda farklı bağlanma noktalarıyla bağlanmış naftil grupları içeren bileşiklerin sentezlenmesi ve bunların kalsiyum kanal modulator etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları Tablo 1.1'de verilmiştir.

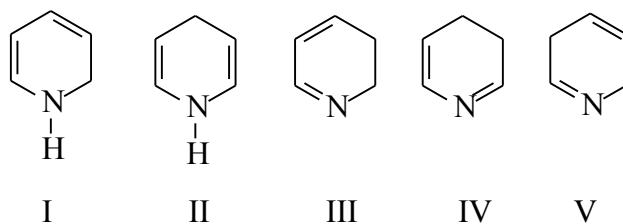
Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşikler.

			
Bileşik	R	Bileşik	R
1	-CH ₃	9	-CH ₃
2	-CH ₂ CH ₃	10	-CH ₂ CH ₃
3	-CH(CH ₃) ₂	11	-CH(CH ₃) ₂
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	12	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5	-C(CH ₃) ₃	13	-C(CH ₃) ₃
6	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	14	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
7	-CH ₂ CH ₂ OCOC(CH ₃)=CH ₂	15	-CH ₂ CH ₂ OCOC(CH ₃)=CH ₂
8	-CH ₂ C ₆ H ₅	16	-CH ₂ C ₆ H ₅

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dihidropiridinler

Dihidropiridin, piridin halkasının kısmi redüksiyonuyla oluşan bir halka sistemidir. Teorik olarak beş izomerik dihidropiridin türevi oluşumu söz konusudur (32).



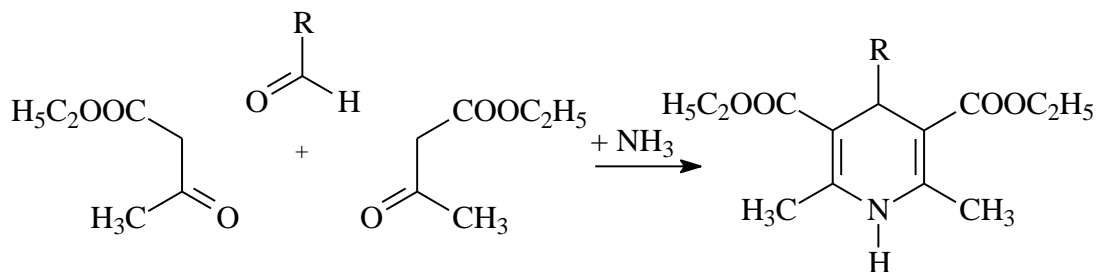
Bu izomerlerden, 1,2-dihidro (I) ve 1,4-dihidro (II) izomerleri, en kararlı izomerlerdir (1,2) .

Dihidropiridin sentezi ilk kez 1882 yılında Hantzsch tarafından gerçekleştirilmiş, daha sonra bu yöntem üzerinde çeşitli değişiklikler yapılmıştır (13).

2.1.1. Sentezleri

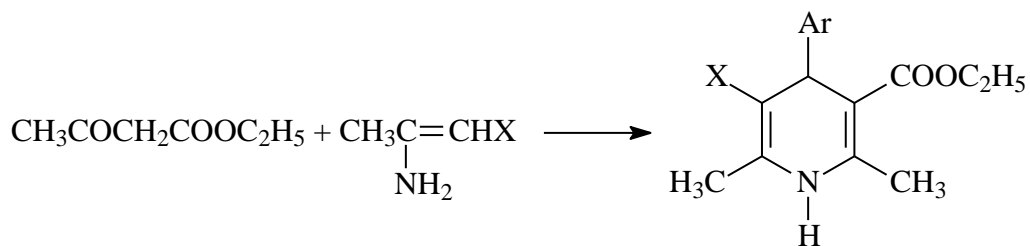
1,4-Dihidropiridinler (DHP); Hantzsch sentezi, piridin türevlerinden hareketle yapılan sentezler ve çeşitli yöntemlerle kazanılabilmektedir.

Hantzsch sentezi ilk kez 1882'de, etil asetoasetat, aldehit ve amonyakın reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir (13, 33).



R: Aril

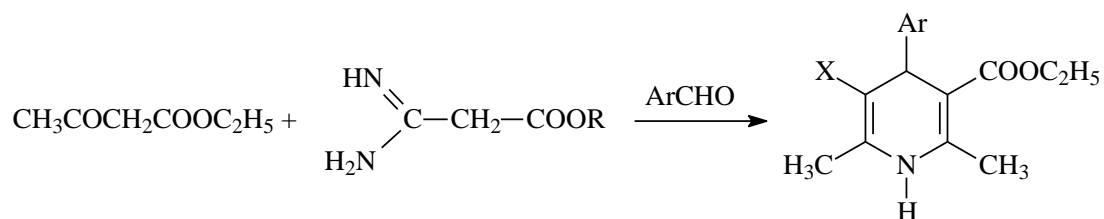
Bu tepkimede aktif metilen bileşiğinin yanısıra enamin türevi de kullanılabilmektedir (34-36).



X: CN, COOR

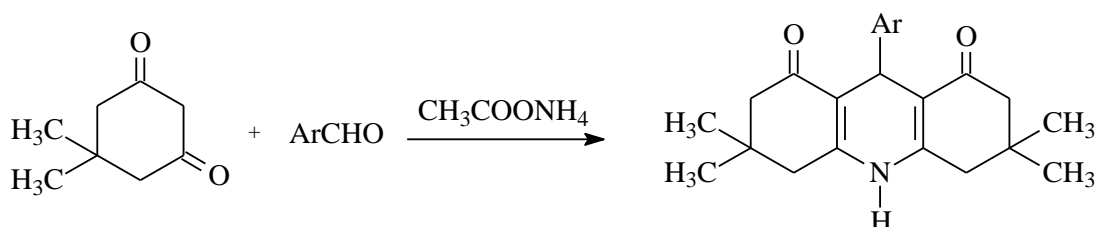
Ar: Aril, heteroaril

1,4-DHP bileşiklerinin elde edilmesinde; enamin bileşikleri yerine, amidin türevleri de kullanılabilir (37).



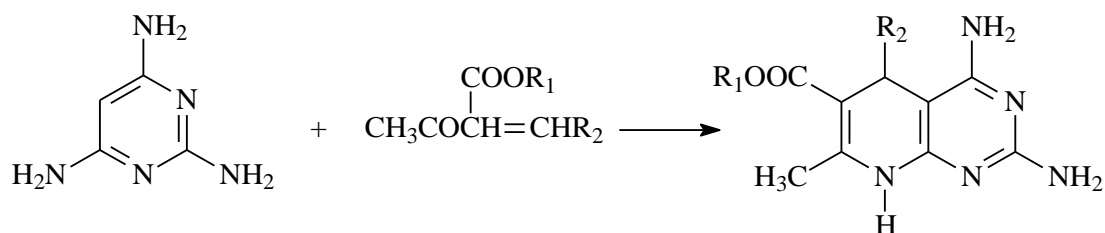
R: Alkil, Ar: Aril, heteroaril

Hantzsch sentezinde, azot kaynağı olarak amonyağın yanısıra amonyum asetat, formamit ve aldehit-amonyak katım bileşikleri de kullanılabilir (38).



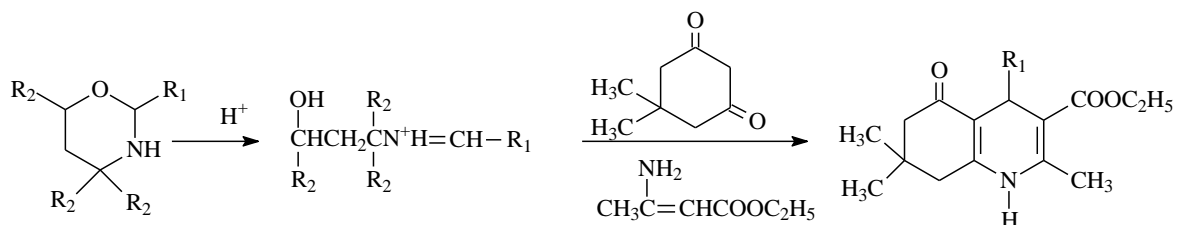
Ar: Aril, heteroaril

α,β -Doymamış ketonların 2,4,6-triaminopirimidinle reaksiyonu sonucu piridinopirimidin türevleri elde edilmektedir (37).



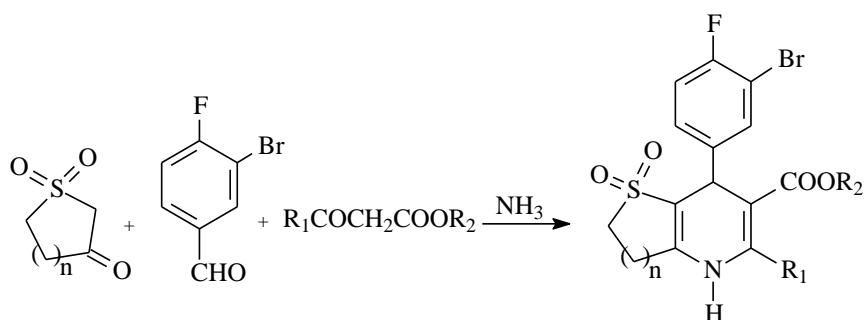
R₁: Alkil ; R₂: Aril

1,3-Oksazinin, asit ortamda etil β -aminokrotonat ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksadionla reaksiyonu sonucu 1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin türevleri elde edilebilmektedir (39).



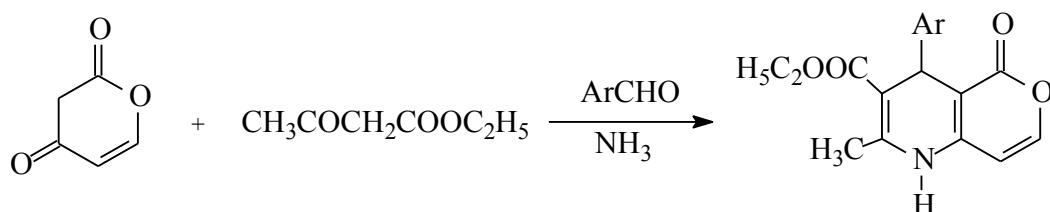
R₁: Aril, R₂: Alkil

Carroll ve diğerleri, 1,4-DHP halkasının beş veya altı üyeli siklik sülfon halkalarıyla kondanse olduğu türevleri, tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit (veya dihidro-2*H*-tiyopiran-3-on-1,1-dioksit), benzaldehit, asetoasetat türevi ve amonyağın reaksiyonuyla sentezlemişlerdir (40).



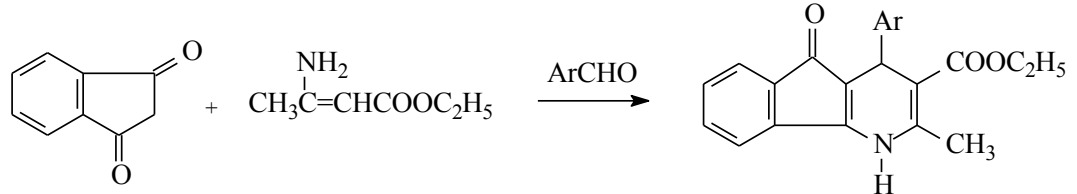
R₁: CH₃, CF₃, R₂: CH₃, C₂H₅, n: 1, 2

Pirano-1,4-DHP türevlerini 3*H*-piran-2,4-diondan hareketle elde etmek mümkündür (37).



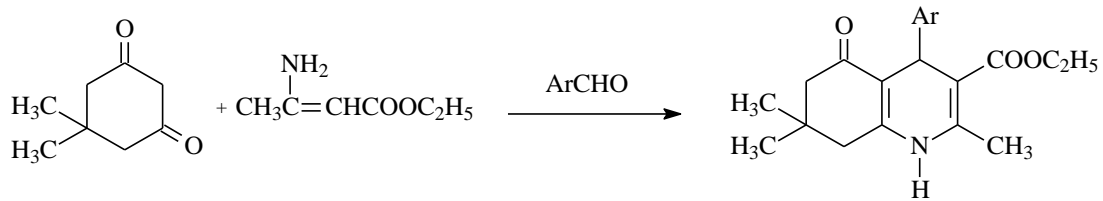
Ar: Aril, heteroaril

Bir diketon analogu olan 1,3-indandionun, etil 3-aminokrotonoat ve aromatik aldehitlerle reaksiyonu sonucu indeno[1,2-b]piridin türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir (41).



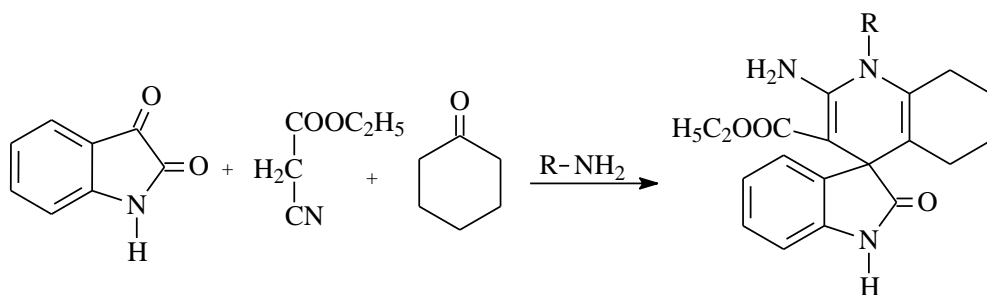
Ar: Aril, heteroaril

Benzer şekilde, dimedon, etil β -aminokrotonoat ve aldehitin reaksiyonu sonucu heksahidrokinolin türevleri elde edilmektedir (25, 42-45).



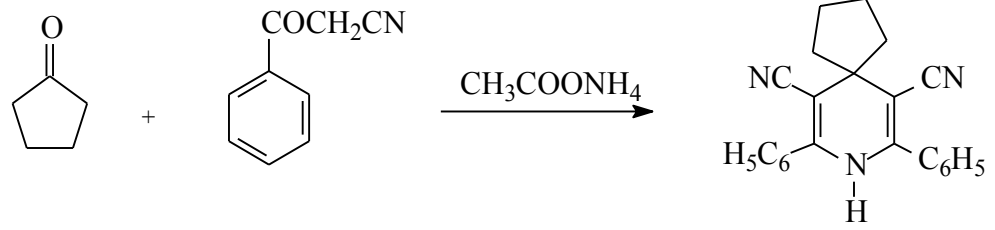
Ar: Aril, heteroaril

İzatin, primer amin, etil siyanoasetat ve sikloheksanonun katı destek üzerinde mikrodalga yardımıyla gerçekleşen reaksiyonu spiroindolin-1,4-DHP'leri vermektedir (35) .

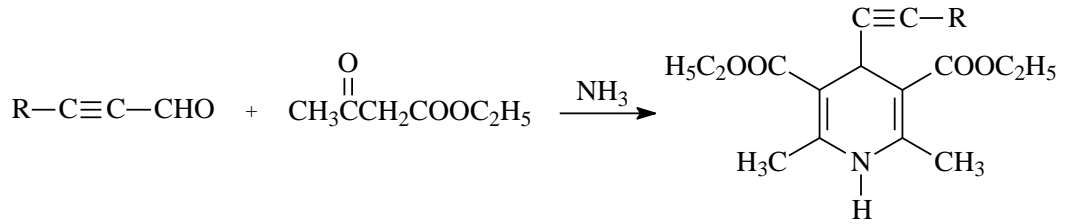


R: Alkil

Çeşitli spiro-1,4-DHP türevleri, 2'-siyanoasetofenonun amonyum asetat varlığında siklopentanon ile reaksiyonuyla hazırlanmıştır (46).



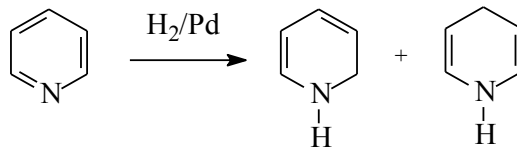
α,β -Asetilenik aldehytler, dört numaralı konumunda etinil grubu taşıyan 1,4-DHP türevlerini verirler (47).



R:Alkil

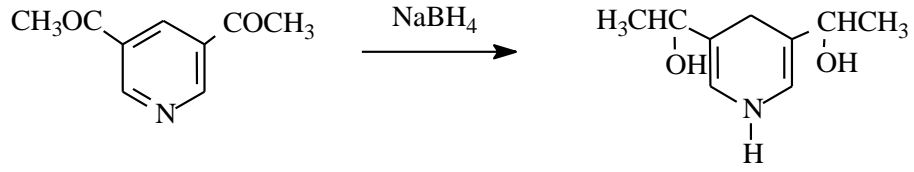
Dördüncü konumda süstitüent içermeyen 1,4-DHP türevlerinin elde edilmesinde aldehit türevi olarak formaldehit; 4,4-disüstitüe-1,4-DHP türevlerini hazırlamak için ise keton türevleri kullanılmaktadır (34, 47).

Piridin türevlerinin katalitik hidrojenlenmesi 1,2- ve 1,4-DHP türevlerini vermektedir (48).

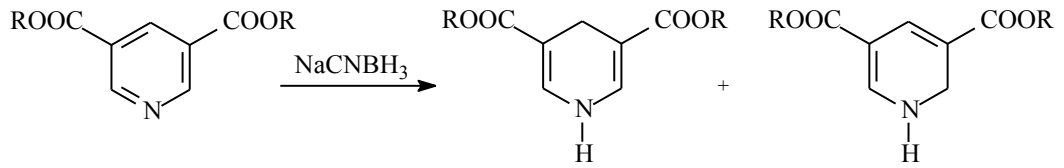


DHP'ler, piridin türevleri veya piridinyum tuzlarının metal hidrürlerle redüksiyonu sonucu elde edilmektedir. Reaksiyon, lityum alüminyum hidrürle yürümezken sodyum borohidrürle 1,2- ve 1,4-DHP türevleri oluşmaktadır (49).

3,5-Diasetilpiridin sodyum borohidrürle 1,4-DHP-diol türevi verdiği bildirilmiştir (46, 49).

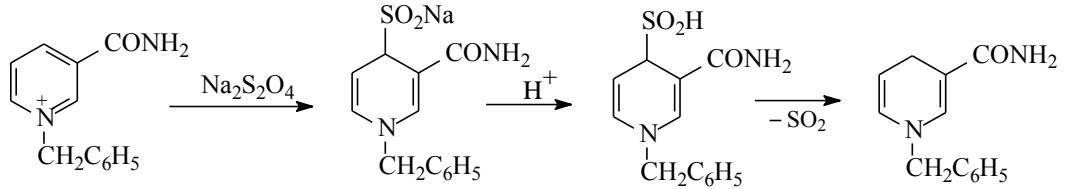


Piridin-3,5-dikarboksilatlar, sodyum siyanoborohidrür ile redüklendiğinde yüksek verimle 1,4-DHP, az miktarda 1,2-DHP türevinin oluştuğu bildirilmiştir (38).

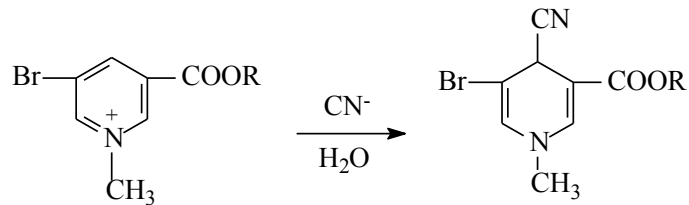


R:Alkil

Piridinyum tuzlarının alkali ortamda sodyum ditiyonit ile redüksiyonu, 1,4-DHP türevlerini vermektedir. Bu reaksiyon, ditiyonit redüksiyonu olarak bilinir (50, 51).

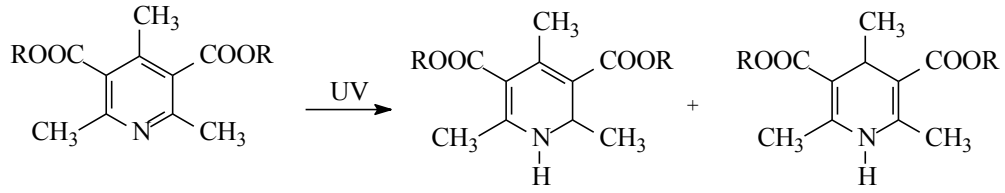


Siyanür iyonunun piridinyum tuzlarına katımı sonucu 1,4-DHP türevleri oluşmaktadır (52, 53).



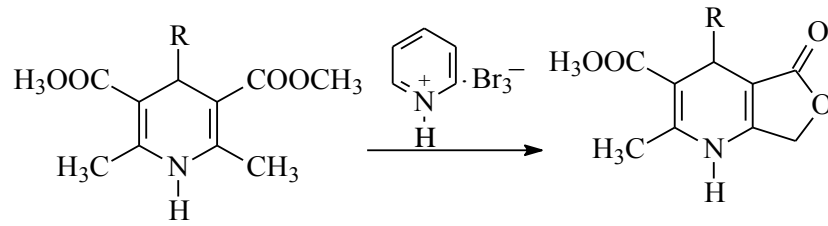
R:Alkil

Bazı piridin türevlerinin UV ışımaya maruz bırakılması sonucu 1,2- ve 1,4-DHP türevlerine dönüştüğü bildirilmiştir (54).



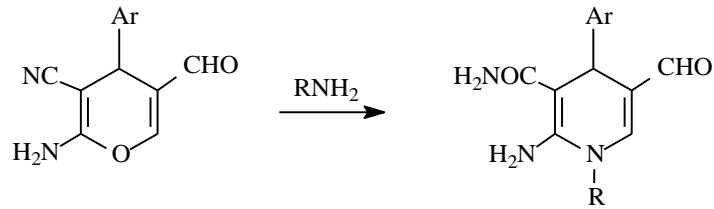
R: Alkil

2,6-Dimetil-3,5-dikarbalkoksi-1,4-DHP türevleri, piridinyum bromür perbromür ile lakton türevlerine dönüşürler (55).



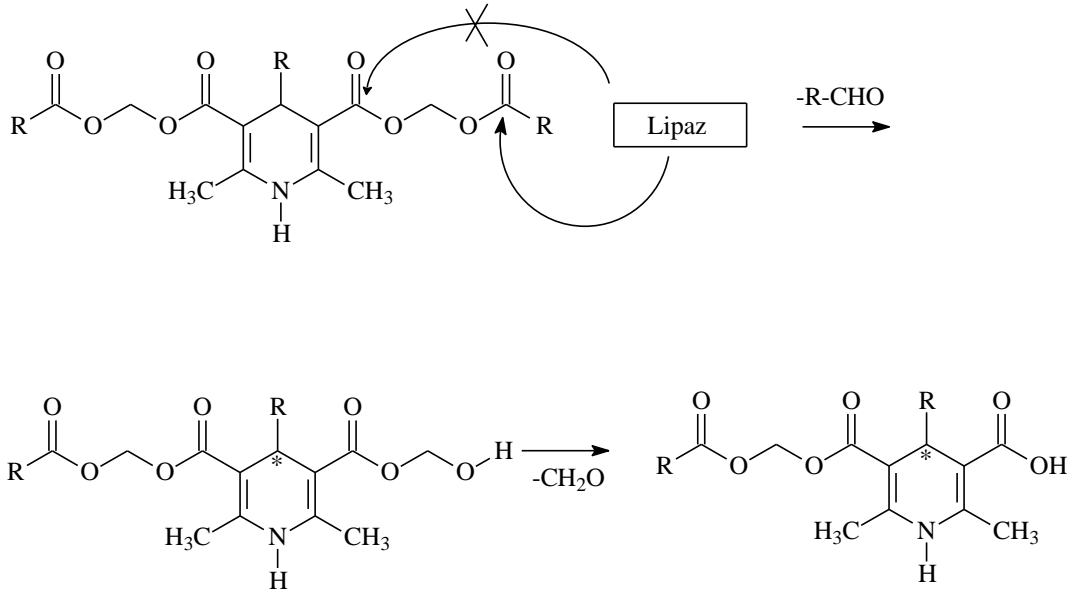
R: Alkil

Uygun piran türevlerinin primer aminlerle reaksiyonu sonucu 1,4-DHP analogları oluşmaktadır (38, 56).

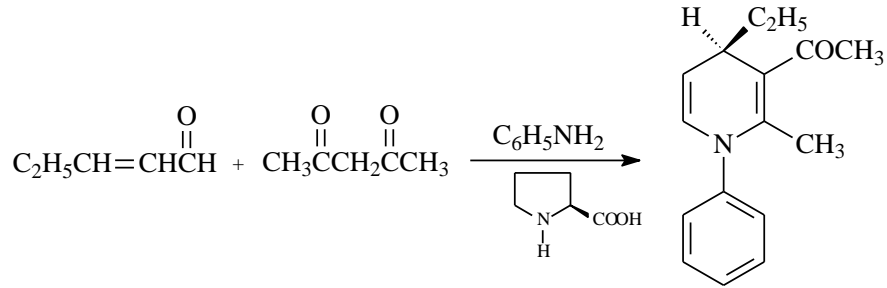


R: Alkil, Ar: Aril, heteroaril

1,4-DHP'lerin yüksek enansiyomerik saflıktaki sentezleri için lipaz enzimi kullanılmaktadır. Açiloksimetil esteri taşıyan bileşiklerde, lipazların terminal ester grubuna etki ettiği, iç tarafta kalan ester yapısının enzimatik hidrolize dirençli olduğu gösterilmiştir. Enzimatik hidroliz sonucu oluşan bileşikten formaldehit kaybı sonucu, stereokimyasal açıdan saf 1,4-DHP'ler elde edilir. *Candida rugosa* lipaz enzimi ile reaksiyon sonunda S izomeri oluşurken, lipaz P-30 ve K-10 enzimleri ile R izomerinin oluştuğu bildirilmiştir. (57).

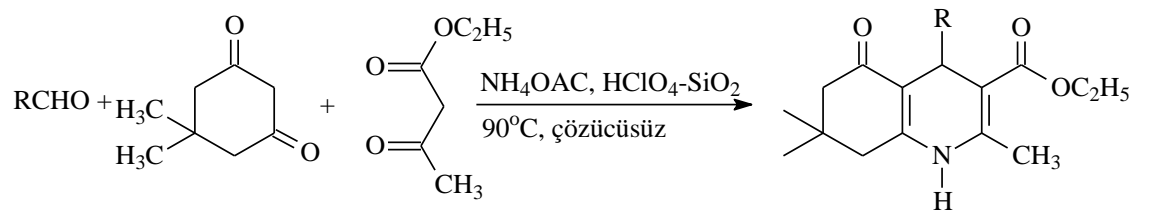


α, β -Doymamış aldehytler, dikarbonil bileşikleri ve şıral sekonder aminlerin toluen içerisinde reaksiyonunda, ortama anilin eklenmesiyle enansiyoselektif DHP türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir(58).



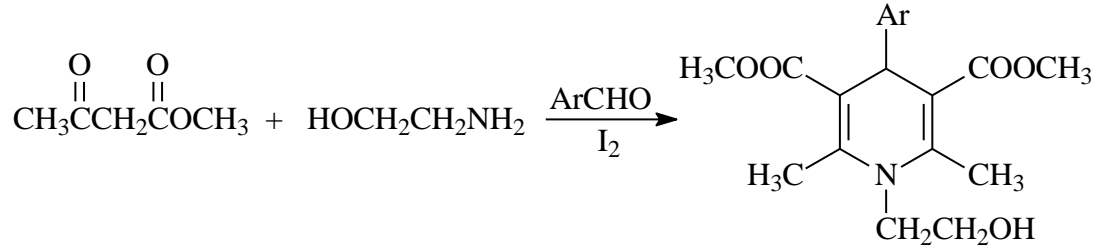
Hantzsch sentezlerinde, reaksiyon süresini kısaltmak ve verimi artırmak amacıyla çeşitli katalizör maddeler kullanılmaktadır.

Perklorik asit-silisyum dioksit ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$) katalizörlüğünde dimedon, etil asetoasetat, aldehit ve amonyum asetatın solvansız koşullarda, kısa sürede ve yüksek verimle 1,4-DHP türevleri verdiği gösterilmiştir (59).



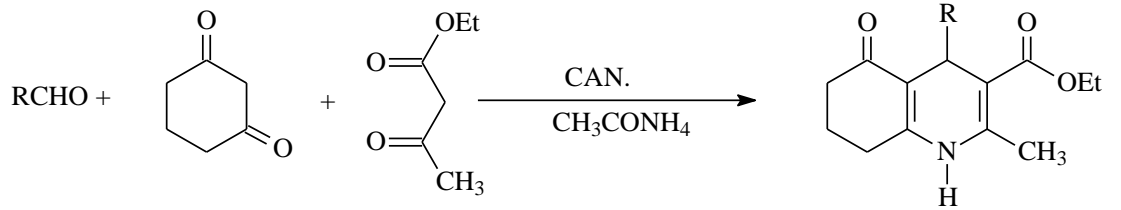
R: Aril

Metil asetoasetat ve etanolaminin, iyot varlığında, aldehit türevleri ile reaksiyonu sonucu kısa sürede N-hidroksietil-1,4-DHP türevlerini verdiği gösterilmiştir (36).



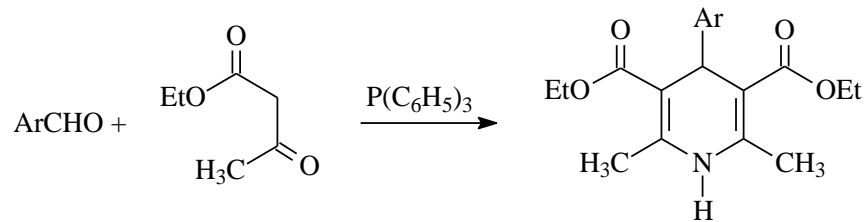
Ar: Aril

Seryum amonyum nitrat (CAN) varlığında Hantzsch reaksiyonunun yüksek verimle gerçekleştiği gösterilmiştir (60).



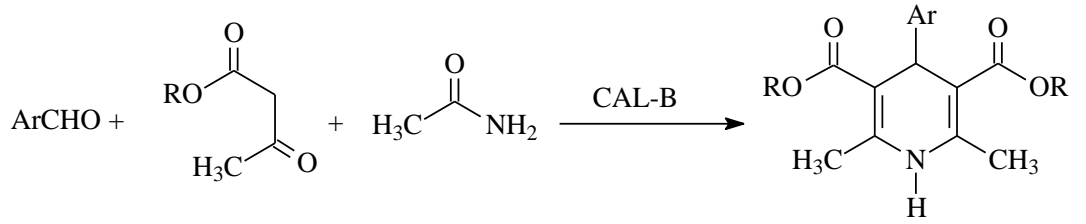
R: Alkil

1,4-DHP türevlerinin trifenilfosfin $[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]$ katalizörlüğünde yüksek verimle elde edildiği bildirilmiştir (61).



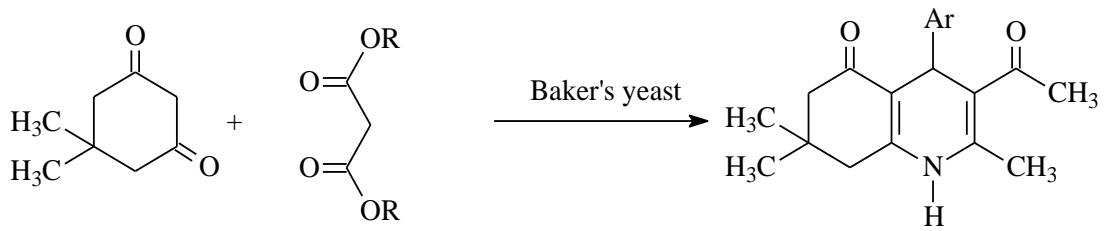
Ar: Aril, heteroaril

Candida antarctica lipase-B (CAL-B) katalizörlüğünde ve susuz ortamda gerçekleştirilen 1,4-DHP sentezinde azot kaynağı olarak asetamit kullanıldığı belirtilmiştir (62).



R:Alkil, Ar: Aril, heteroaril

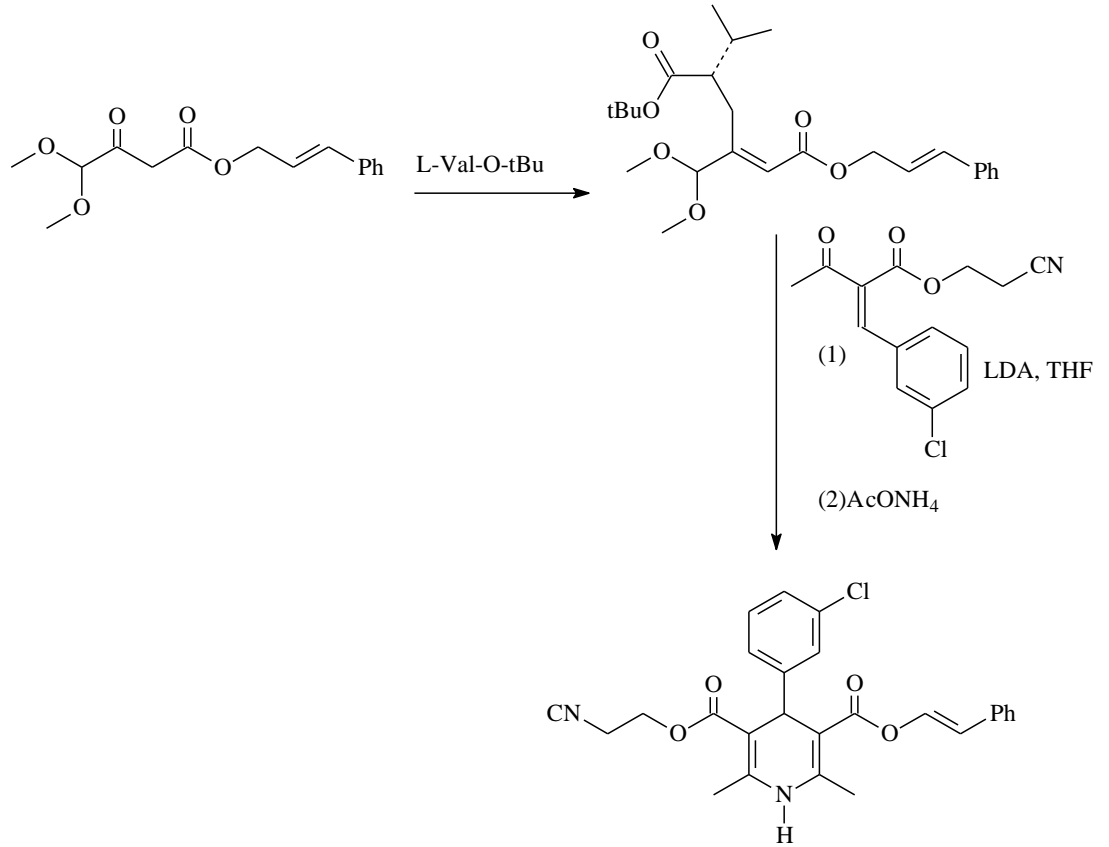
Benzer şekilde, Baker's yeast varlığında Hantzsch reaksiyonu gerçekleştirilerek simetrik olmayan heksahidrokinolin türevleri kazanılmıştır (63).



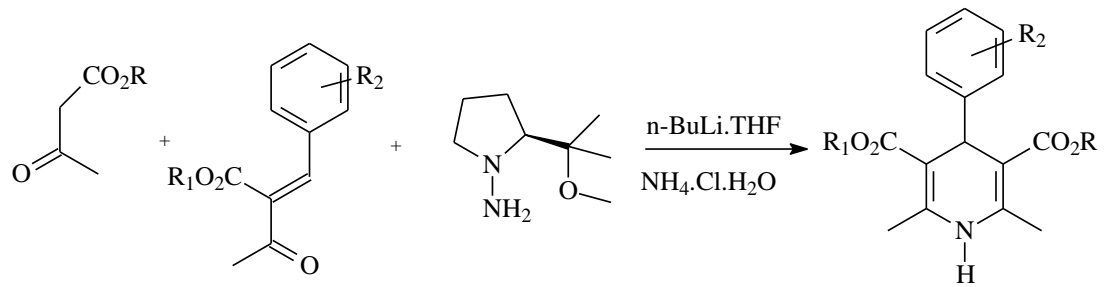
R:Alkil, Ar: Aril, heteroaril

Asimetrik merkez içeren 1,4-DHP türevlerinin sentezinde enansiyoselektif Hantzsch sentezi önem kazanmıştır. Enansiyoselektif sentezde şiral bileşikler ve kemoenzimatik yöntemler kullanım alanı bulmaktadır. Ayrıca şiral ayrımlı klasik rezolüsyon ve arillityum bileşiklerinin diastereoselektif katımı uygulanan yöntemlerdendir.

Şiral 1,4-DHP sentezinde L-valin'in t-butil esteri kullanılarak yüksek enantiyomerik saflıkta bileşikler kazanılmıştır (64).



n-Butillityum varlığında, şiral alkil asetoasetatlar kullanılarak enantiyomerik 1,4-DHP türevleri elde edildiği bildirilmiştir (65).

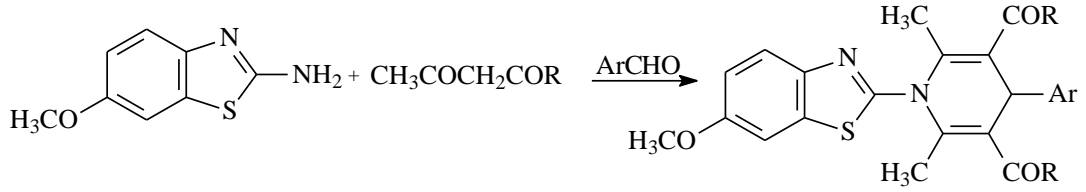


Rasemik 1,4-DHP-3,5-dikarboksilatların önce hidroliz edilerek uygun 1,4-DHP-3,5-karboksilik asit analoglarına dönüştürülmesi daha sonra kinidin ve kinkonidin gibi uygun şiral organik bazlarla reaksiyonu sonucu enansiyomerlerin oluşturulduğu bildirilmiştir (66).

Organik sentez reaksiyonlarında büyük kullanım alanı bulan mikrodalga irradyasyonu, reaksiyon süresini kısaltması ve reaksiyonların yüksek verimle

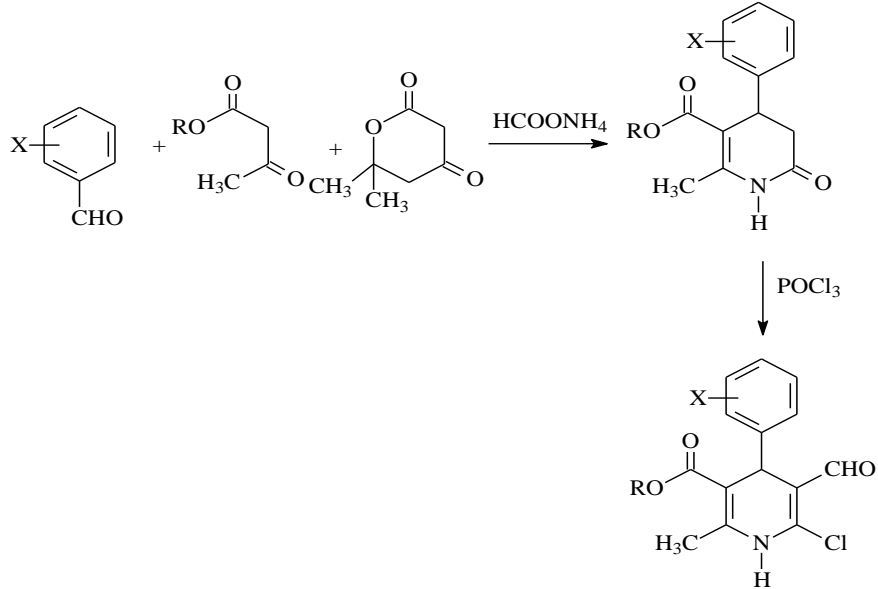
sonuçlanması bakımından 1,4-DHP türevlerinin sentezinde önem taşımaktadır (67-73).

Ojha ve diğerleri, 1-(6-metoksibenzotiyazol)-2,3,5,6-tetrasüstitüe-4-aril-1,4-DHP türevlerinin sentezini hem geleneksel yöntemle hem de katı destekle mikrodalga yardımıyla gerçekleştirmiş; mikrodalga yardımıyla yapılan reaksiyonun çok daha kısa sürede ve yüksek verimle gerçekleştiğini göstermişlerdir (74).



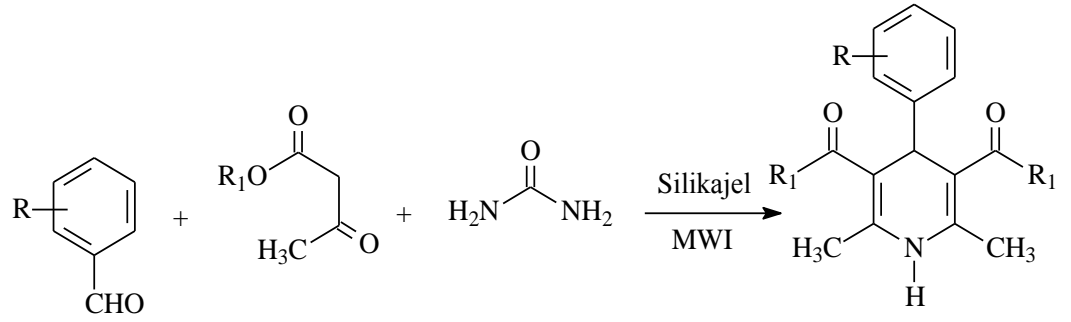
R: CH₃, OC₂H₅, Ar: Aril

Meldrum asidi, aromatik aldehit, uygun asetoasetat türevlerinin amonyum asetat varlığında ve oda sıcaklığında irradyasyonu önce 3,4-dihidropiridon türevlerini, takiben 5-formil-6-kloro-1,4-DHP türevlerini vermektedir (69, 70).



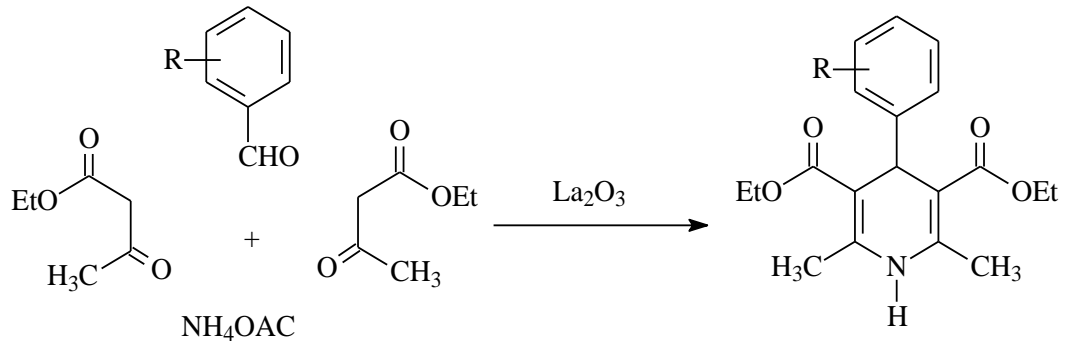
R: Alkil, X: Halojen

Aromatik aldehit, alkil asetoasetat ve ürenin mikradalga irradyasyonuna maruz bırakılarak kısa sürede ve yüksek verimle 4-aril-1,4-dihidropiridin türevlerini verdiği gösterilmiştir (71).



R:Alkil

Lantan oksitle katalizlenen ve mikradalga irradasyonuyla çözücüsüz ortamda %90–98 verimle Hantzsch reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. (72).



2.1.2. Kimyasal Özellikler

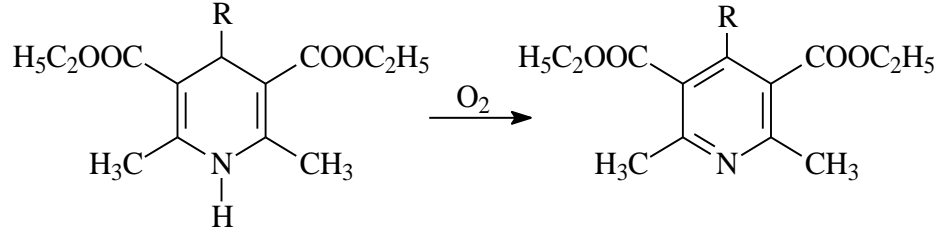
Asit-Baz özellikleri

1,4-DHP'ler hem zayıf asidik hem de zayıf bazik karakterde olabilirler. Baziklikleri N-alkilasyon için yetersiz olmasına rağmen, kuvvetli bir baz etkisiyle hazırlanan anyonları güçlü nükleofil olup, alkil halojenürlerle kolay reaksiyona girerler (32).

Yükseltgenme

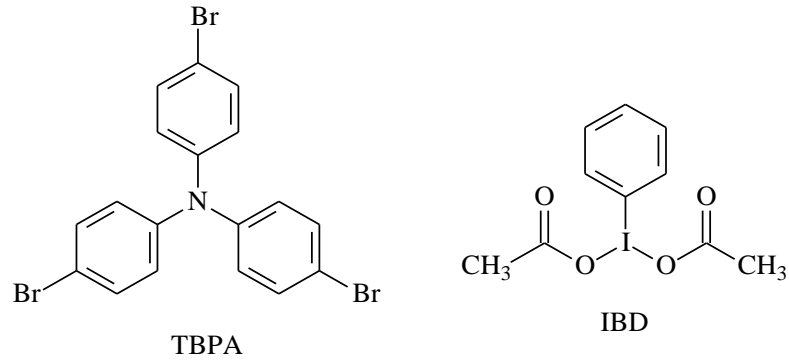
1,4-DHP türevlerinin, çeşitli oksidanlarla piridin türevlerine dönüştüğü bilinmektedir (32). Dihidropiridin yapısının dehidrojenasyonunda, nitröz asit, seyreltik nitrik asit ve kromik asit en sık kullanılan reaktiflerdir. Hantzsch esterleri, asetik asit varlığında palladyum ile dehidrojene edilebilirler. Hidrojen peroksit, potasyum permanganat, gümüş nitrat, asetik asit içerisinde platin, civa (II) asetat, iyot,

demir ve nikel bileşikleri, oksijen veya hava oksidasyon amacıyla kullanılmaktadır (75-78).



R: H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅

1,4-DHP'lerin tris(p-bromofenil)amin (TBPA) ve ultrasonik irradyasyon altında iyodobenzendiasetat (IBD)'la piridin analoglarına oksitlendiği gösterilmiştir (79).



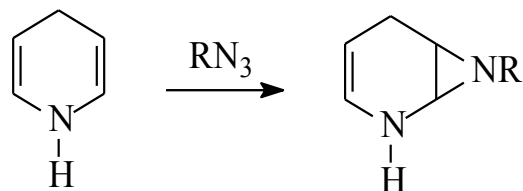
İndirgenme

DHP'lerin katalitik hidrojenlenmesi, uygun tetrahidropiridin veya heksahidropiridin türevlerini vermektedir. Hidrojenleme ile 1,4-DHP türevleri piperidin analoglarına dönüşürken, 1,2-DHP türevlerinden tetrahidropiridinler elde edilmektedir (80, 81). 1,4-DHP'lerde dört numaralı konumdaki hacimli grupların hidrojenlenmeyi engellediği belirtilmiştir (32, 46).

Piridinyum tuzlarının sodyum borohidrür redüksiyonu, 1,2-DHP'ler üzerinden gerçekleşmektedir. 1,4-DHP'ler ise sodyum borohidrür indirgemesine karşı daha dirençlidir (32).

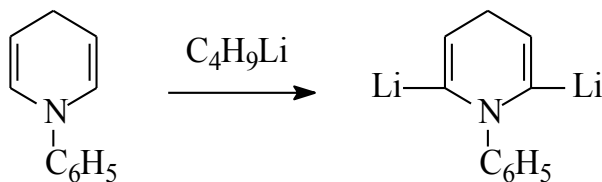
Katım Reaksiyonları

1,4-DHP'ye azitlerin katımı sonucu bisiklotetrahidropiridin türevleri elde edilmektedir (37).



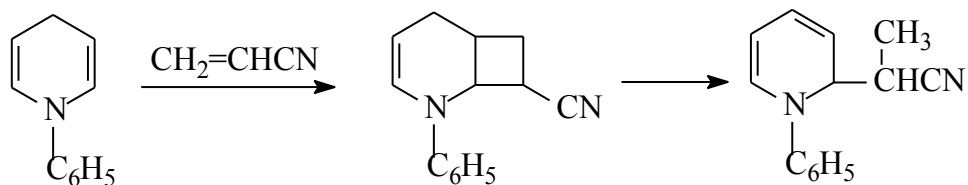
R: Alkil

1,4-DHP'ler, elektrofiller ile kolayca reaksiyona girerler. 1-Fenil-1,4-DHP, n-butillityum ile muamele edildiğinde 1-fenil-2,6-dilityo-1,4-DHP oluşmaktadır (14).

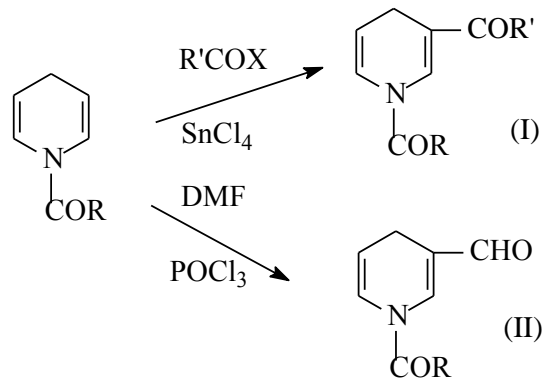


Sübstitüsyon Reaksiyonları

1,4-DHP'lerin akrilonitril ile reaksiyonu sonucu oluşan siklobutatetrahidropiridin bileşiği, yeniden düzenlenerek 2-sübstitüe-1,2-DHP türevinin oluşumuna yol açar (38).

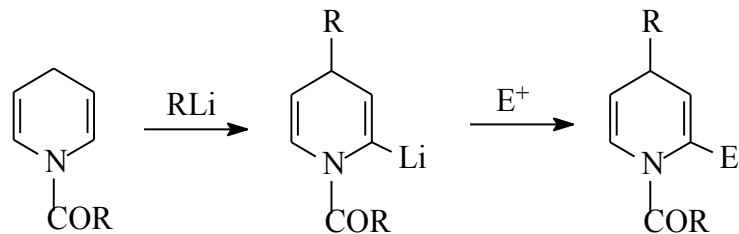


1-Açıl-1,4-DHP'ler, kalay klorür varlığında Friedel-Crafts açılleme reaksiyonu ile 3-açıl-1,4-DHP (I); fosfor oksiklorür varlığında dimetilformamitle Vilsmeier-Haack reaksiyonuna göre 3-formil-1,4-DHP (II) türevini verirler (37).



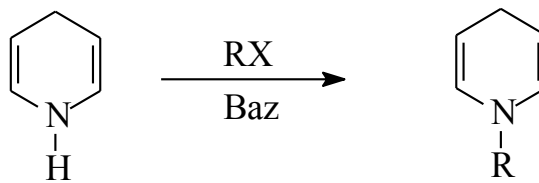
R, R': Alkil, aril

1,4-DHP halkasının alkil lityumla reaksiyonu sonucu halkaya metal bağlandıktan sonra iki numaralı konuma elektrofiller sokulabilmektedir (37).



R: Alkil

Azot üzerinde süstitüent içermeyen 1,4-DHP'ler, alkil halojenürler, sodyum hidrür veya sodyum hidroksitle muamele edildiği zaman 1-alkil-1,4-DHP'ler oluşur (38).



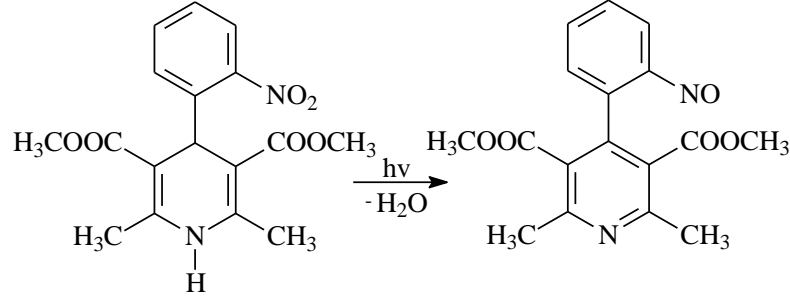
R: Alkil

Fotokimyasal Reaksiyonlar

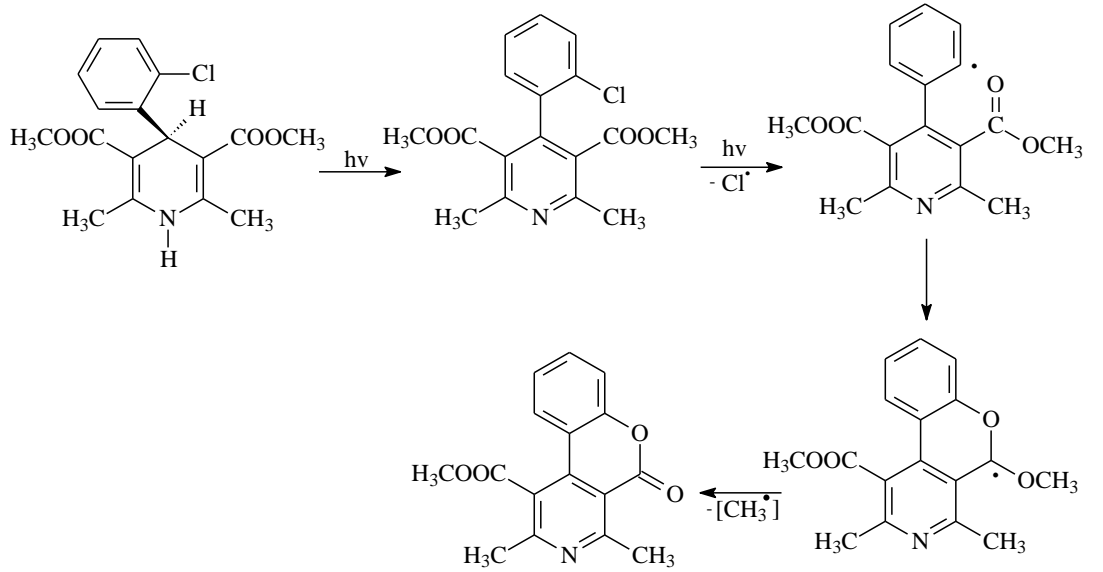
1,4-DHP'ler ışığa çok duyarlı olup ışık etkisiyle bozunurlar. Fotostabilite çalışmaları oksijenli ve oksijensiz koşullarda denenmiş, oksijenin fotodegradasyon hızını artırdığı ve oluşan yıkım ürünlerinin, hücrede toksik etkilere neden olduğu saptanmıştır (82).

4-Aril-1,4-DHP-3,5-dikarboksilat yapısına sahip bileşikler için fotosensitivite önemli bir problemdir. Bu bileşikler, fotokimyasal açıdan incelendiğinde; 4-(2'-

nitrofenil) sübstütientini taşıyan nifedipin, nisoldipin gibi türevlerin hem çözelti hem de katı halde 4-(2'-nitrosofenil)piridinlere dönüştüğü gösterilmiştir (83).



Dört numaralı konumda 2-klorofenil sübstütüenti taşıyan türevlerde, karbon-klor bağının homolitik olarak kırıldığı ve daha sonra ester grubunun lakton yapısına dönüştüğü gösterilmiştir (84).



2.1.3. Spektral Özellikler

Elektronik Spektrumları

1,4-DHP'lerin, konjüge yapıları nedeniyle 240 nm üzerindeki ışığı absorbe ettikleri ve 200-240 nm (bant I) ve 300-400 nm (bant III) civarında iki absorpsiyon bantı verdikleri bilinmektedir (32).

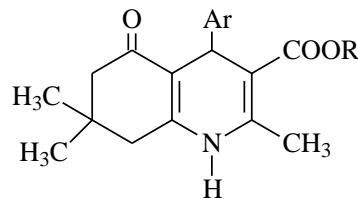
1,4-DHP'lerde dört numaralı konumdaki çeşitli sübstütientler, elektronik etki sonucu maviye doğru kaymaya neden olurken, molekül üzerindeki elektron çeken ve

iten gruplar, maksimum dalga boyunda çok fazla bir kaymaya neden olmamaktadır (32).

İnfrared Spektrumları

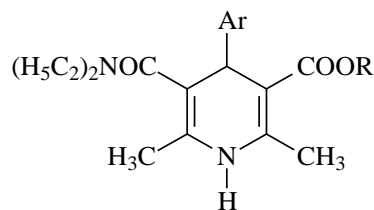
1,4-DHP'lerin infrared spektrumlarında karakteristik olarak; 1430-1600 cm^{-1} 'de C=C, 1140-1190 cm^{-1} 'de C-N gerilim, azot atomu üzerinde süstitüent içermeyen 1,4-DHP'lerde 1600 cm^{-1} civarında N-H bükülme bantları gözlenmektedir (48).

Alkil 2,7,7-trimetil-4-aril-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat türevlerinde, N-H gerilim bantları 3270-3340 cm^{-1} , ester karbonil gerilim bantları 1685-1705 cm^{-1} , keton karbonil gerilim bantları da 1650 cm^{-1} civarında gözlenmiştir (85).



R:Alkil, Ar: Aril, heteroaril

Alkil/aril 5-(dietilkarbamoi)-2,6-dimetil-4-aril-1,4-dihidropiridin-3-karboksilat yapısındaki bileşiklerin IR spektrumlarında; 3240-3317 cm^{-1} 'de N-H gerilim, 1690 cm^{-1} civarında ester grubuna ait C=O gerilim ve 1610-1650 cm^{-1} arasında amit yapısına ait C=O gerilim pikleri saptanmıştır (86).



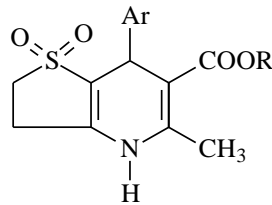
R:Alkil, Ar: Aril, heteroaril

Nükleer Manyetik Rezonans Spektrumları

1,4-DHP türevi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında, N-H protonu DMSO- d_6 içinde 8.76-9.19 ppm aralığında, CDCl_3 ile alınan spektrumlarda ise 6.55-7.97 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir. Dört numaralı konumdaki metin protonu 4.75-

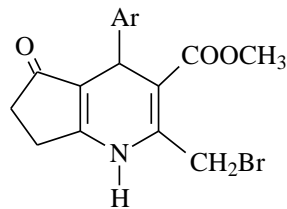
5.02 ppm'de, iki ve altı numaralı konumlardaki metil grupları da 2.20 ppm civarında singlet olarak izlenmiştir. Dört numaralı konumda *p*-süstitüe fenil halkası taşıyan türevlerde, aromatik protonlar 7.40-8.10 ppm aralığında AA'BB' sistemi şeklinde görülmektedir (87).

Alkil 5-metil-7-(3-bromo-4-fluorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit yapısına sahip bileşiklerin dimetilsülfoksit içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında, tetrahidrotiyofen halkasının protonları ayrı ayrı, 2.20-3.00 ppm ve 3.30-3.40 ppm aralıklarında multipler, yedi numaralı konumdaki proton 4.84-4.96 ppm arasında singlet, N-H protonları da 9.39-9.98 ppm arasında singlet olarak gözlenmiştir (40).



R:Alkil, Ar: Aril, heteroaril

Metil 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-(bromometil)-4,5,6,7-tetrahidro-5-okso-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilatın ¹H-NMR spektrumunda siklopentan halkasının protonları 2.47 ve 2.65 ppm'de multipler, dört numaralı konumdaki proton 4.90 ppm'de singlet, N-H protonu da 6.80 ppm'de yayvan singlet olarak izlenmiştir (40).

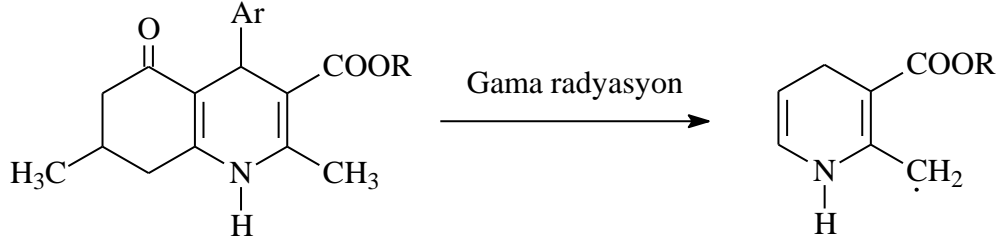


Ar: Aril, heteroaril

Alkil 2,7,7-trimetil-4-aril-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat türevlerinde; yedi numaralı konumdaki metil grupları farklı kimyasal kaymalara sahip olup 0.90-1.10 ppm arasında, sikloheksen halkası protonları 1.90-2.36 ppm, dört numaralı konumdaki metin protonu 5.06-5.60 ppm ve NH protonları ise 6.23-9.40 ppm aralığında gözlenmiştir (88, 89).

Elektron Spin Rezonans Spektrumları

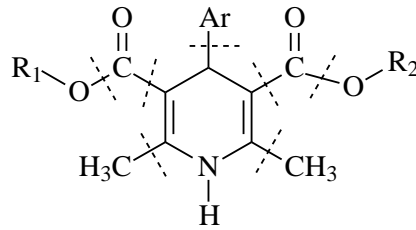
Difenilpikrilhidrazille karşılaştırılmalı olarak yapılan çalışmada, 2-metil-4-aril-5-okso-7-metil(veya 7-fenil)-3-karboksilat türevlerinden oda sıcaklığında gama irradyasyonu ile oluşan serbest radikallerin elektron spin rezonans (ESR) ile varlığı gösterilmiştir (90).



R:Alkil, Ar: Aril, heteroaril

Kütle Spektrumları

1,4-DHP türevlerinin kütle spektrumlarında en önemli parçalanmanın, molekülden hidrojen ayrılmasıyla veya dört numaralı konumdaki süstitüentin radikal olarak kaybıyla aromatik piridinyum iyonu oluşumu olduğu bilinmektedir (32, 89). Piridinyum katyonunun oluşumunu takiben parçalanmalar, DHP'nin yapısına bağlı olarak gözlenmektedir. Bunlar; üç ve beş numaralı konumlardaki süstitüentlerin kopması ve 1,4-DHP halkasının açılması olarak sıralanabilir (91).



R:Alkil, Ar: Aril, heteroaril

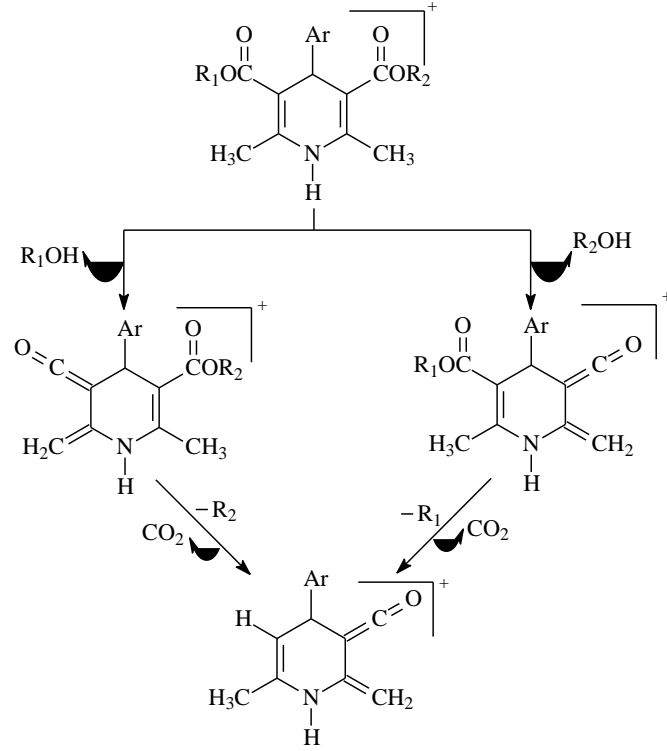
4-Aril-1,4-DHP'lerde, elektron iyonizasyon tekniğiyle alınan kütle spektrumlarında, yapıdan aril grubunun ayrılmasıyla temel pikin oluştuğu gözlenmiştir (92).

Metil 2,7,7-trimetil-4-aril-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat türevlerinin kütle spektrumunda, $[M-Ar]^+$, $[M-COOCH_3]^+$, $[M-OCH_3]^+$ pikleri ve

siklohekzen halkasının açılması sonucu oluşan parçalanma ürünlerine ilişkin piklerin gözlemlendiği bildirilmiştir (43).

Rose ve Drager 2,7,7-trimetil-3-asetil-4-aril-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin yapısındaki bileşiklerin kütle spektrumunda, aril grubunun kopması ve siklohekzen halkasının açılmasıyla oluşan iyonların varlığını göstermiştir (44).

Dört numaralı konumda aril grubu ve ester yapısında uzun alkil zinciri içeren 1,4-DHP'lerin kütle spektrumundaki parçalanmaları, elektron spray iyonizasyon yöntemiyle incelenmiştir. Elektron iyonizasyonu yönteminin aksine, bu teknikte aril grubunun yapıdan ayrılmadığı gösterilmiştir. Alkil zincirlerinin, alkol veya olefin molekülü olarak yapıdan ayrıldığı belirtilmiştir. Ayrıca yapıdan bir ester grubunun tamamen ayrıldığı, diğerinin ise keten yapısına dönüştüğü bildirilmiştir (93).

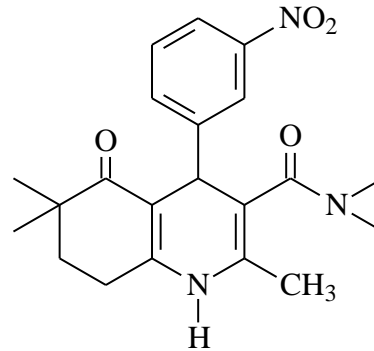


X Işınları Analizleri

X-Işınları analizleri, 1,4-DHP türevlerinin yapılarının aydınlatılmasında, sık kullanılan yöntemlerden biridir (94-96).

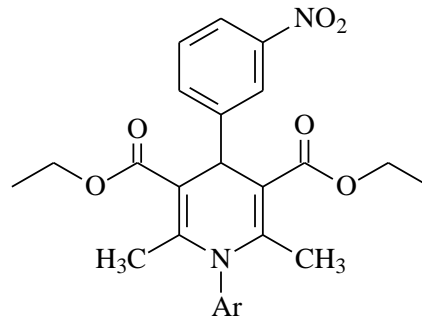
1,4-DHP türevlerinde halkanın uzaysal konformasyonu, dört numaralı konumda süstitüent olup olmamasına göre değişiklik gösterir. DHP halkası, uygun 4-aril veya heteroaril süstitüenti taşıdığında kayık konformasyonunda iken, süstitüent içermeyen türevlerde düzlemsel, spiro DHP'lerde ise düzlemsel olmayan konformasyondadır (14, 38, 97).

N,N-Dietil-2,6,6-trimetil-4-(3-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksamit üzerinde yapılan X-ışınları çalışmalarında 3-nitrofenil grubunun DHP halka düzlemine sinperiplanar konumda olduğu gösterilmiştir (98).



Metil 2,6-dimetil-5-(fenilkarbamoil)-4-(3-nitrofenil)-1,4-DHP-3-karboksilatın X-ışınlarıyla yapılan analizinde, 1,4-DHP halkasının düz kayık formunda olduğu gösterilmiştir. 1,4-DHP halkasının, nitrofenil halkası ile 88.6° , amit yapısıyla bağlanan fenil halkası ile 89.4° lik bir açığa sahip olduğu, bu durumda her iki fenil halkasının da 1,4-DHP halkasına ortogonal konumlandığı gözlenmiştir. Ayrıca 3-nitrofenil halkasının, aksiyal pozisyonda olduğu ve 1,4-DHP halka düzleminin üstünde yer aldığı gösterilmiştir (99).

N-(Fenil/4-metoksifenil)-3,5-dikarbetoksi-2,6-dimetil-1,4-DHP bileşiklerinin X-ışınları analizinde, 1,4-DHP halkasının düz kayık formunda ve tüm fenil halkalarının da düzlemsel konformasyonda olduğu gösterilmiştir (100).



Ar: Fenil

2,6-Dimetil-3-asetil-5-karbmetoksi-4-(4-metoksifenil)-1,4-DHP'nin X-ışınları analizinde, fenil ve 1,4-DHP halkalarının bağımsız olarak düzlemsele yakın ve birbirlerine dik konumda oldukları gösterilmiştir. 1,4-DHP halkası düz kayık, karbmetoksi ve asetil gruplarının ise trans/cis konformasyonunda olduğu gözlenmiştir. Yapıda C-H...O ve N-H...O tipinde moleküliçi ve moleküllerarası hidrojen bağlarının olduğu, bunun da kristal yapısını daha kararlı hale getirdiği vurgulanmıştır (101).

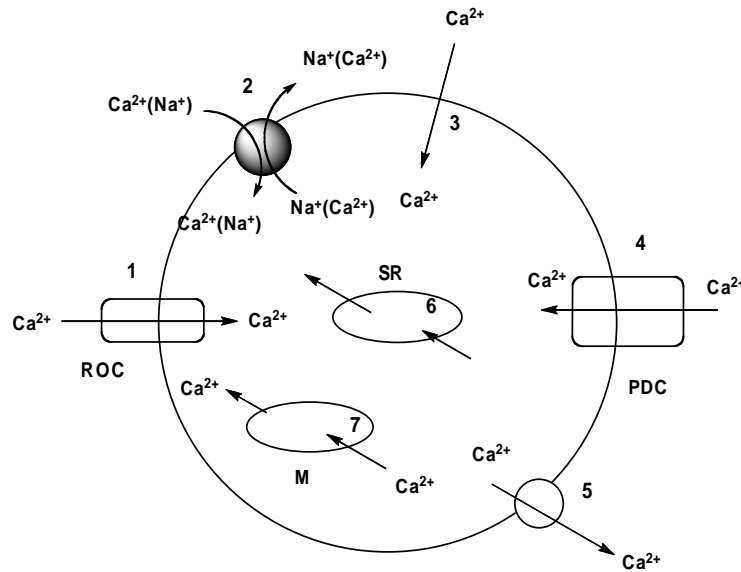
2.1.4. Farmakolojik Etkiler

Kalsiyum Kanal Modülatör Etkileri

Kalsiyum iyonlarının kalp ve düz kas hücrelerinde önemli bir rol oynadığı, ilk olarak Ringer tarafından kurbağa kalbi üzerinde yapılan deneylerde kalbin kasılmasıyla Ca^{2+} iyonları arasındaki ilişkinin açıklanmasıyla gösterilmiştir (15). Kalsiyum iyonları, plazma membranından pasif geçişle membranın lipit tabakalarına gömülmüş kanal veya proteinlerin oluşturduğu porlardan geçer. İyonların geçişi, kalsiyum iyonlarına özgü "iyon kanalları" ile olur (2).

Hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu (10^{-7} M), hücre dışı konsantrasyonundan (10^{-3} M) daha düşüktür. Hücre membranındaki kalsiyum kanalları açıldığında, hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu artar. Bu durum, hücre içi kalsiyum depolarından, özellikle sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} iyonlarının salıverilmesini harekete geçirir. Hücre içi Ca^{2+} iyon konsantrasyonu 10^{-6} M'in üstüne çıkar ve filamentler kasılır. Ca^{2+} iyonları, hücre içi depolara (sarkoplazmik retikulum) transport mekanizması ile geri döner veya hücre dışına Ca-ATPaz ve Na^+/Ca^{2+} değişimi ile taşınır (14). Kalsiyum iyon konsantrasyonundaki artış, kalbin kasılması ve vasküler tonusta artışa yol açar. Bu nedenle hücre içi Ca^{2+} iyon konsantrasyonunun düzenlenmesi, kalbin kasılmasında ve kan basıncının

düzenlenmesinde önemli rol oynar (9). Kalsiyum iyonlarının hücre içine giriş ve çıkış mekanizmaları Şekil 2.1.'de verilmiştir.



Şekil 2.1. Kalsiyum iyonlarının hücre içine giriş ve çıkış mekanizmaları.
M: mitokondri, SR: Sarkoplazmik retikulum, ROC: reseptör tarafından yönlendirilen kanal, PDC: potansiyel bağımlı kanal (12).

Kalp kasındaki kasılma, aktin-miyozin etkileşmesiyle gerçekleşmektedir. Kardiyak potansiyelle sağlanan akım sonucu, sarkoplazmik retikulumdan Ca²⁺ iyon salıverilmesi başlar. Bu iyonlar, kalp kasında bulunan troponine bağlanır ve oluşan troponin-kalsiyum kompleksi, aktin molekülüne bağlanarak miyozinle etkileşmeyi sağlar ve kasılmaya neden olur (102).

Damar düz kası hücrelerinde ise kasılma iki mekanizmayla düzenlenir:

- Elektromekanik etkileşimde, hücre membranındaki depolarizasyon sonucu voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarından hücre içine Ca²⁺ girişi olur ve bunun sonucunda kasılma gerçekleşir.

- Farmakomekanik etkileşimde ise; kasılma, depolarizasyon olmadan agonist-membran etkileşmesi sonucu gerçekleşir. Etkileşme sonucu sarkoplazmik retikulumdan salıverilen Ca²⁺, kalmodüline bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks, protein kinazı aktive eder ve miyozin zincirinde fosforilasyona yol açar. Fosforilasyon sonucu aktif hale gelen aktin-miyozin etkileşmesi kasılmayı başlatır (103).

Kalsiyum, hücrede enerji-bağımlı transport mekanizmasıyla mitokondri ve sarkoplazmik retikulumda saklanır; sarkoplazmik retikulum başta olmak üzere hücre içi kalsiyum depolarından salınır. Kalsiyum saklanma ve salıverilme olayında, plazma membranının sitozolik yüzeyi de önemli rol oynar. Mitokondri ve sarkoplazmik retikulum, kalsiyum için önemli saklama kapasitesine sahip olmasına rağmen, fazla kalsiyum yüklenmesinin doğuracağı sonuçlardan kaçınmak için kalsiyumun hücre dışına uzaklaştırılması gerekir (15). Bunun için, koruma ve hücre dışına atma yolları vardır. Kalsiyumun hücre içine girişi ve çıkışı; doku, uyarıcı, tür, kalsiyum kanallarının çevresi ve diğer kalsiyum düzenleme mekanizmaları gibi birçok faktöre bağlıdır (14, 104). Birçok hücrel cevap hücre dışı kalsiyuma bağımlı olup, hücre dışı kalsiyumun veya kalsiyum antagonist olarak adlandırılan bileşikler ile kalsiyum kanallarının inhibe edilmesiyle oluşur. Bazı DHP türevleri, bu açıdan oldukça kuvvetli aktiviteye sahip olup, etkileri stereospesifiktir (14).

Kalsiyum kanalları, aktive edilme yollarına göre; reseptöre duyarlı ve voltaja duyarlı kalsiyum kanalları olarak iki ana sınıfa ayrılır. Reseptöre duyarlı kalsiyum kanalları, adrenalin ve noradrenalin gibi kateşolaminlerle aktive edilebilirler. α -reseptör ve β -reseptör blokörleri, bu kanalları farmakolojik olarak etkileyebilirler. Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları ise, aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri, iletimleri, iyon özellikleri ile ilaçlara ve toksinlere duyarlılıklarına göre sınıflandırılmaktadır. Bu kanallar; L (uzun süreli), T (kısa süreli), N (sinirsel), P (Purkinje), Q (beyin nöronlarında bulunan) ve R (rezidüel) alt tiplerinden oluşur. N, P, Q ve R tipi kanallar büyük oranda sinir sisteminde bulunur (105). L tipi kalsiyum kanalları ise, özellikle miyokard ve düz kaslarda olmak üzere dokularda genişçe yayılmışlardır. L kanallarından kalsiyum girişi, kas kasılmasının başlamasında anahtar olaydır. Bu kanal; α_1 , α_2 , β , γ ve δ olarak adlandırılan beş alt birime ayrılır. α_1 alt birimi, kalsiyum kanal blokörleri için bağlanma yoresi ve porları yöneten kalsiyum kanalını içerir. L-tipi kanallar, DHP'lere duyarlı kanallar olarak da adlandırılabilir. Kalsiyum antagonistlerinin her bir sınıfı, α alt birimi üzerinde lokalize olmuş farklı bağlanma yörelerine sahiptir (9, 106, 107).

Kalsiyum kanallarının en son sınıflamaları α_1 altbirim genlerinin analizine dayanmaktadır (108). L tipi kalsiyum kanalları DHP türevleri tarafından inhibe edilir. Bu grup Cav1 kanalları *adaleIS*, kalp *IC*, nöronal *ID* ve fotoreseptör *IF* kanallarını içerir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Ca²⁺kanal tipleri

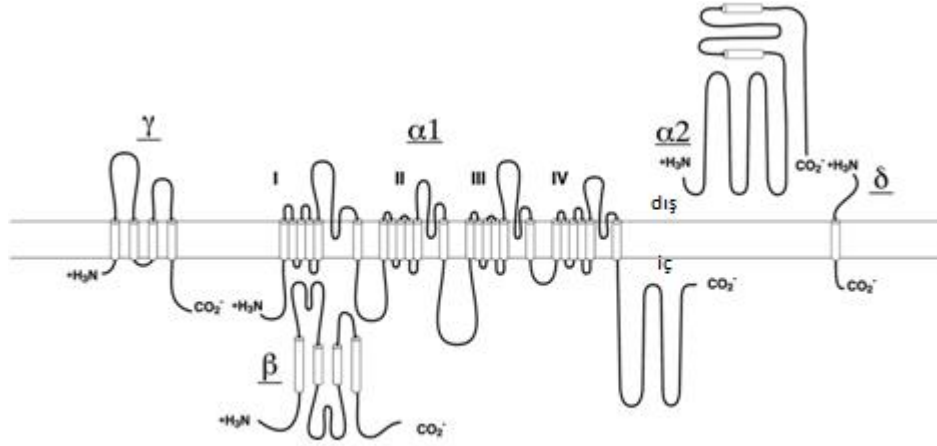
Tip	α_1Subunit geni	Voltaj	Akım özellikleri	Bulunduğu yer
Uzun Ömürlü “Long-lasting” L	Ca _v 1.1 “IS”, Ca _v 1.2 “IC”, Ca _v 1.3 “ID”, Ca _v 1.4 “IF”	Yüksek	uzun, büyük, yüksek eşik	kalp, damar düz kasları, nöronlar, endokrin hücreler, kemik
Nöronal N	Ca _v 2.2	Yüksek	kısa, yüksek eşik	Nöronlar, sperm
“Purkinje” P/Q	Ca _v 2.1	Yüksek	Uzun, yüksek eşik	Purkinje nöronları
Artık “Residual” R	Ca _v 2.3	Düşük	Orta eşik	Nöronlar, sperm
Geçici “Transient” T	Ca _v 3.1, Ca _v 3.2, Ca _v 3.3	Düşük	kısa, küçük, düşük eşik	Nöronlar, kalp, pacemaker hücreleri

Purkinje hücrelerinde bulunan kanallar P-tipi olarak bilinir. Bunlar küçük konsantrasyonda ω -agatoxin IVA ile bloke edilirken R-tipi olanlar yüksek konsantrasyonda ω -agatoxin IVA tarafından bloke edilirler. T-tipi kanallar düşük voltajla aktive edilen kanal tipindedirler ve çok küçük konsantrasyonda mibefradilin tarafından inhibe edilirler (109-115).

L-tipi kalsiyum kanalları

L-tipi kanallar yılan zehiri ve kalsiseptine duyarlıdır. L tipi kanalların DHP ler tarafından bloke edilmeyen kısmına N (nöronal) tip kanallar denir. Plateletlerde ve

iskelet kaslarında bulunurlar (116, 117). Biokimyasal olarak beş değişik moleküler kütleyle sahip kompleks proteinlerden oluşmuştur (Şekil 2.1) (118-123).



Şekil 2.2. İskelet kası Ca_v1 Ca^{2+} kanalının alt birimleri (116).

α_1 alt birimi Ca^{2+} iyonları için antagonist bağlanma yerleri içerir (24). α_2 alt birimi α_1 ile ilgili olup yüksek afiniteli bağlanma yeri içermez ve β , γ , δ denen düşük ağırlıklı alt birimler içerir (118, 120, 122, 123).

Kalsiyum iyonlarının modülasyonu, kanal açılmasını değiştirerek olmaktadır. Depolarizasyon ile kanal açıklığı önemli ölçüde artar. Böylece depolarizasyon belli sınırlar içinde özel bir hücrede kalsiyum kanallarından kalsiyum akışını artırır. Çeşitli endojen ve eksojen maddeler, kalsiyum kanallarından iyon akışını düzenleyebilir. Kateşolaminler, fosfodiesteraz inhibitörleri ve cAMP analogları kanal aktivasyonunu artırarak kalsiyum akışını artırır (102). Kalsiyum kanal modülasyonu gösteren ilaçlar, kalsiyum agonistleri ve kalsiyum antagonistleri olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Reseptör yöresi ile etkileşerek kalsiyum akışını uyarıcı ilaçlar kalsiyum agonistleri olarak isimlendirilir. Düşük konsantrasyonlarda kalsiyum akışını stimüle eden Bay K, kalsiyum agonisti olarak geliştirilmiştir. Bay K'nın etkileri nifedipin tarafından yarışmalı olarak inhibe edilir (124). Kalsiyum antagonistleri, Ca^{2+} kullanan yolları seçici olarak antagonize eder (125).

Bu bileşikler, Fleckenstein tarafından iki gruba ayrılmıştır:

- Grup A: Verapamil, diltiazem, nifedipin ve benzeri 1,4-DHP'ler bu grubu oluşturmaktadır. Bu grup bileşiklerin, kardiyak etki potansiyelinin Ca^{2+} komponenti üzerinde seçici ve kuvvetli olduğu bilinmektedir. Bu bileşikler ayrıca, kalp ve vasküler

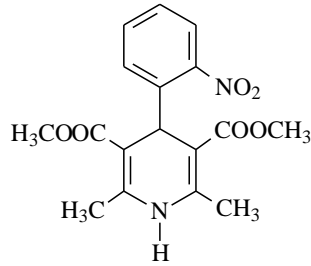
seçiciliği esas alınarak alt gruplara ayrılabilir. Verapamil ve diltiazem, kardiyak ve vasküler düz kaslar üzerinde yaklaşık olarak aynı etkiye sahipken, nifedipin ve 1,4-DHP türevleri, vasküler düz kas üzerinde oldukça seçicidir.

- Grup B: Bu grubun üyeleri, prenilamin, gendilin, terodilin ve perheksilindir. B grubu bileşiklerin etkilerinin, daha az seçici olduğu bilinmektedir (102) .

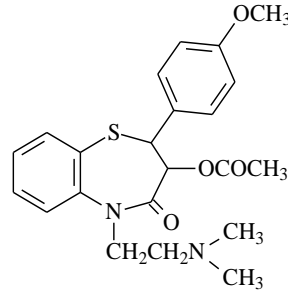
L-tipi kalsiyum kanal blokörleri

L-tipi kalsiyum kanal antagonistleri kanal proteinleri ile allosterik şekilde etkileşirler ve üç temel gruba ayrılırlar (126-128).

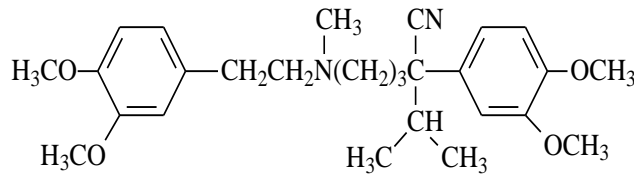
- 1,4-DHPlar,
- Fenilalkilaminler
- Benzotiyazepinler



Nifedipin



Diltiazem



Verapamil

1,4-DHP'lerin L-tipi kalsiyum kanal blokörleri olduğu ve özellikle başlıca hedeflerinin Cav1.2 L-tipi kalsiyum kanal izoformları üzerine etkili olduğu bilinmekle beraber, son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle kondanse 1,4-DHP türevlerinin voltaj ile aktive edilen T-tipi kanallar için selektif inhibitörler olduğu gösterilmiştir (129).

Kalsiyum antagonistlerinin alt sınıfları arasında belirgin farklılıklar vardır. Bu bileşikler; verapamil, diltiazem ve nifedipinden oluşan birinci kuşak bileşiklerle, son geliştirilen DHP'lerden oluşan ikinci kuşak bileşiklerdir. İkinci kuşak bileşikler, vasküler düz kaslar için daha büyük seçicilik gösterir ve daha uzun etki süresine sahiptir.

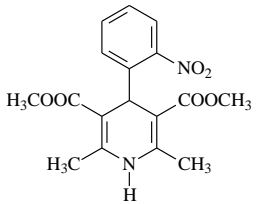
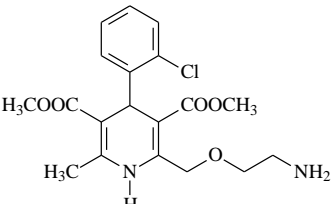
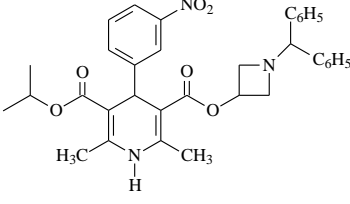
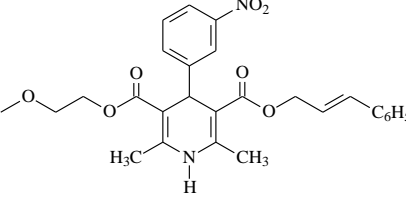
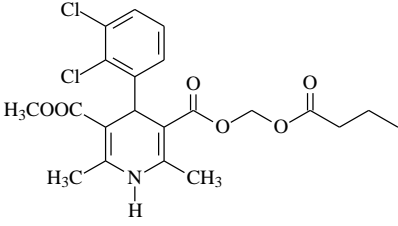
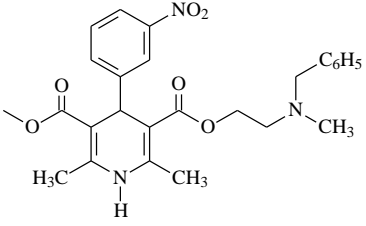
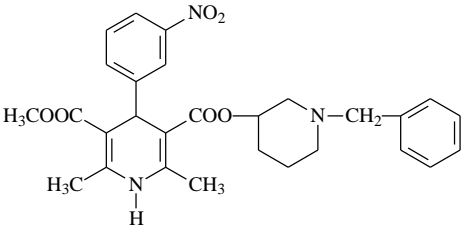
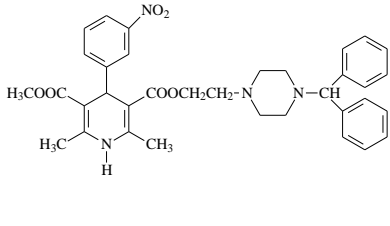
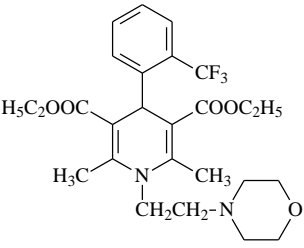
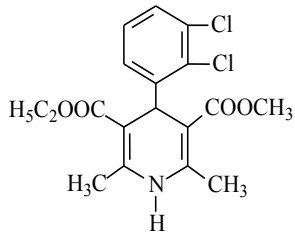
Kalsiyum kanal blokörleri, vasküler düz kasta L-tipi kanalların blokajı ile vazodilatasyona neden olur. DHP'ler bir çok dokunun membranında bulunan özgün reseptörlere bağlanır. DHP reseptörlerinin aktivasyonu ile kanalın açık kalma süresi ve sıklığı azalır. Verapamil, diltiazem ve sinnarizin gibi DHP yapısı taşımayan kalsiyum antagonistleri, DHP bağlanma yoresi ile allosterik olarak etkileşme gösterirler. Bu bileşikler, tek bir yöreyi kapatarak etkileşir, fakat bu yöre DHP bağlanma yoresinden farklıdır.

1,4-DHP türevi bileşiklerin, kalsiyum kanal antagonist etkisi nedeniyle kan basıncını düşürmesi yanında, endotelde nonspesifik esterazlarla etkileşerek nitrik oksit (NO) salıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (130). Amlodipinin, NO sentetazın aktivitesini arttırarak NO salımına yol açtığı, böylelikle düz kaslarda vazodilatasyonun ve dokularda oksijenlenmenin arttığı gösterilmiştir. 1,4-DHP'lerin, bu özellikleri sayesinde kardiyovasküler bozukluklara bağlı ölümleri azaltarak yararlı olabilecekleri düşünülmektedir (131).

Kalsiyum kanal blokörlerinin antihipertansif etkileri; α -adrenerjik aktivasyon, noradrenerjik nörohümorale mediyatörlerin aktivasyonu, lipoksijenaz tarafından oluşturulan araşidonik asit metabolitleri ile kalsiyum girişinin hızlandırılması ve miyojenik tonus üzerinde inhibitör etkileri ile açıklanabilir (132). Benidipin ve efonidipin gibi 1,4-DHP türevlerinin, L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek gösterdikleri antihipertansif etkilerinin yanında, T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek de, anjiyotensin II ve potasyumla indüklenen aldosteron salınımını inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu özellikleri nedeniyle, anjiyotensin II reseptör blokörleri veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle birlikte hipertansiyonun kombine tedavilerinde etkili olabilmektedir (133).

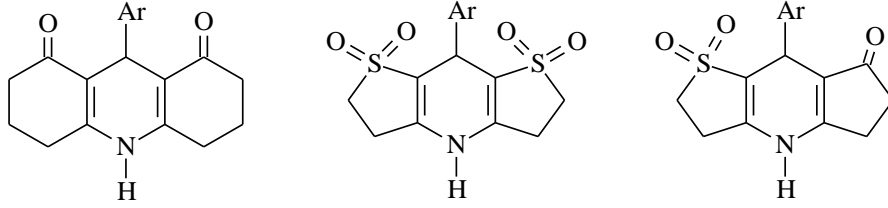
Kalsiyum kanal antagonistlerinin en önemli grubunu oluşturan 1,4-DHP türevlerinin bazı örnekleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Bazı 1,4-dihidropiridin türevi ilaçlar

	
Nifedipin	Amlodipin
	
Azelnidipin	Klinidipin
	
Klevidipin	Nikardipin
	
Benidipin	Manidipin
	
Fluordipin	Felodipin

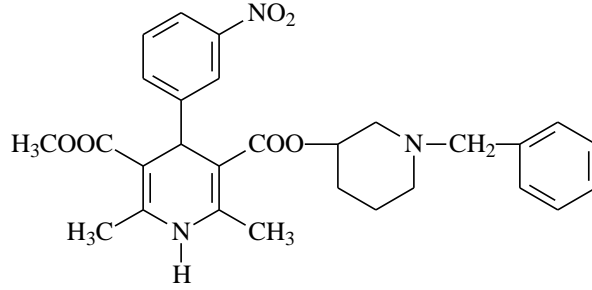
Potasyum Kanallarına Etkileri

1,4-DHP halkasını, kondanse halka sistemi içerisinde taşıyan türevlerin, ATP-duyarlı potasyum kanalları üzerine etkili oldukları gösterilmiştir (27, 40). K_{ATP} kanal açıcıların düz kasları, kalsiyum girişini inhibe ederek ve membran potansiyelini düşürerek gevşettikleri bilinmektedir (40).

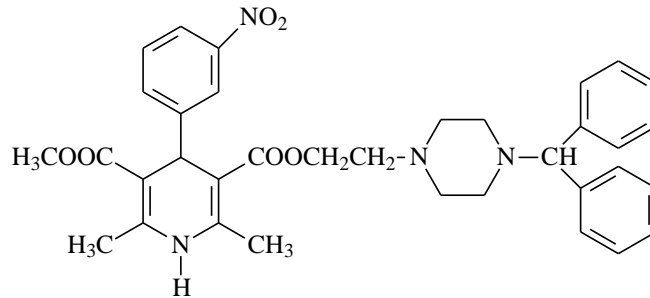


Kardiyoprotektif Etkileri

Benidipin ve manidipinin oral kullanım sonucu, özellikle iskemik reperfüzyon hasarına karşı kardiyoprotektif etkileri gösterilmiştir (134).



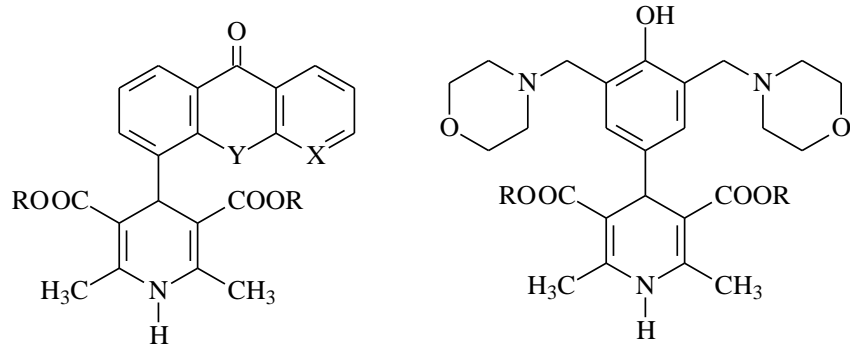
Benidipin



Manidipin

Antiaritmik Etkileri

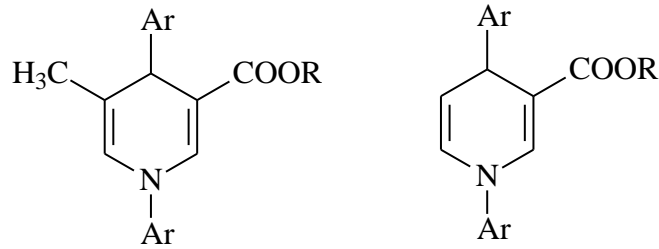
Dört numaralı konumda heterosiklik halka taşıyan 1,4-DHP türevlerinin, atriyal fibrilasyon, atriyoventriküler blok ve ekstrasistolden kaynaklanan değişik tipteki aritmileri doza bağlı olarak engellediği veya tamamen ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Bu etkileri, kalsiyum transportundan sorumlu enzimleri etkileyerek gösterdikleri bilinmektedir (135, 136).



R: Alkil, X: CH, N, Y: O, S

Antidislipidemik Etkileri

Bazı N-aril-1,4-dihidropiridin türevlerinin lipit ve trigliserit düşürücü etkileri *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilmiştir (137).



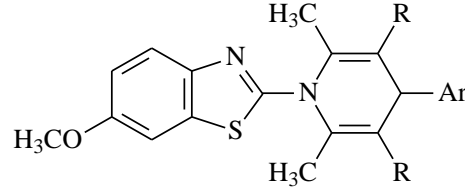
R: Alkil, Ar: Aril, heteroaril

Antimikrobiyal-Antifungal-Antiparazitik Etkileri

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan amlodipin ve lasidipinin, *Leishmania donovani*'nin neden olduğu enfeksiyonları inhibe ettiği gösterilmiştir (138).

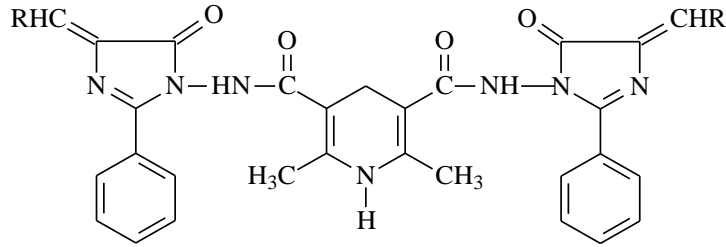
N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)-2,3,5,6-tetrasüstitüe-4-aril-1,4-DHP türevlerinde *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aeruginosa*'ya karşı

antibakteriyel ve *Aspergillus niger* ile *A. candidus*'a karşı antifungal aktivite gözlemlendiği bildirilmiştir (139).



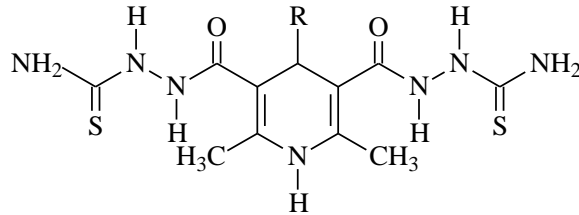
R: COOC₂H₅, COCH₃ ; Ar: Aril, heteroaril

Raj ve Rao, 1,4-DHP yapısı taşıyan diimidazolin-5-on karboksamit türevlerinde, antifungal ve insektisit etkiler gözlemlendiğini bildirmişlerdir (140).



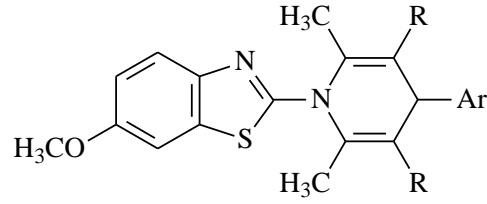
R: fenil, süstitüe fenil

Bazı 1,4-DHP türevlerinin 3,5-bis[2-(aminotiyoksometil) hidrazidinokarbonil]-1,4-dihidropiridinler *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri belirtilmiştir (141).



R: Aril

Bazı N-(6-metilbenztiyazo-2-il)-2,3,5,6-tetrasüstitüe-4-aril-1,4-dihidropiridin türevleri *Laktobasillus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus lutius* ve *Kocuriarosea*'ya karşı antibakteriyel, çeşitli *Aspergillus niger* ve *A.candidus*'a karşı antifungal etki göstermişlerdir (139).

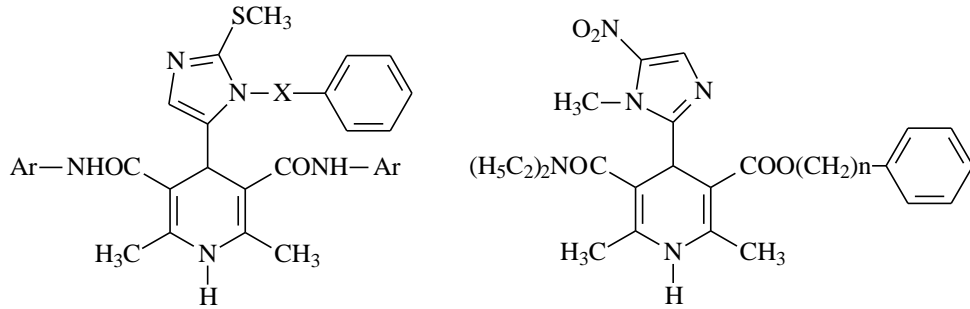


Ar: Süstitüe fenil ; R:COOC₂H₅,

Antitüberküloz Etkileri

Geleneksel 1,4-DHP diesterlerindeki üç ve beş numaralı konumlardaki ester gruplarının amit gruplarıyla değiştirilmesi sonucu önemli antitüberküler aktiviteye sahip bileşiklere ulaşılmıştır (142, 143).

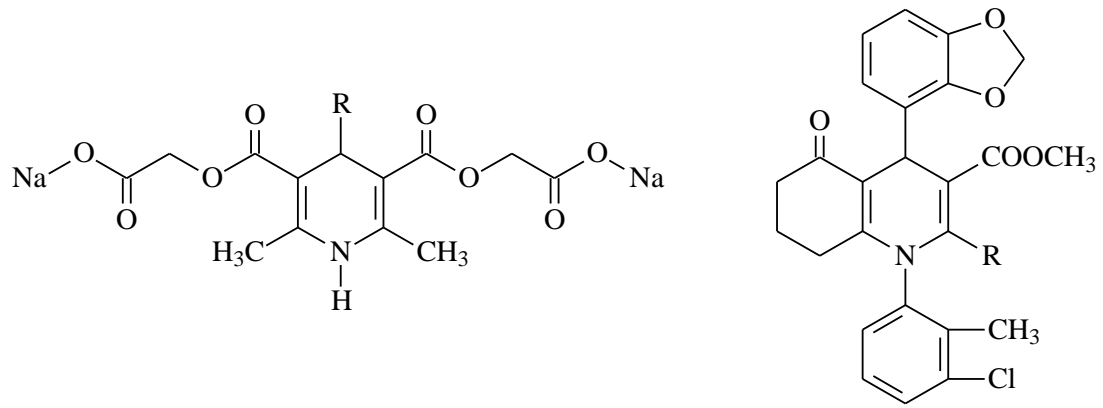
Dört numaralı konumda süstitüe imidazol halkası, üç ve beş numaralı konumlarında aril grubu içeren karboksamit veya ester yapısı taşıyan 1,4-DHP'lerde, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı aktivite gözlenmiştir (144) .



Ar: Süstitüe fenil, piridil X: CH₂, NH, n: 1-5

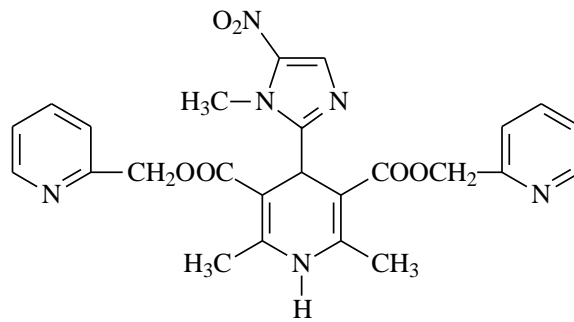
Antiviral Etkileri

Bazı 1,4-DHP türevlerinin influenza A ve B'ye karşı antiviral etki gösterdiği saptanmıştır (145-147).



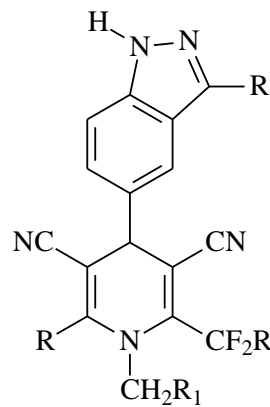
R: Alkil, aril

3,5-Di(2-piridilmetil)-2,6-dimetil-4-(1-metil-5-nitro-1-imidazol-2-il)-1,4-DHP-3,5-dikarboksilat yapısına sahip bileşik çok zayıf kalsiyum kanal blokörü aktivite gösterirken, direnç gelişimini etkili bir şekilde azalttığı bildirilmiştir (148).



Antikanser Etkileri

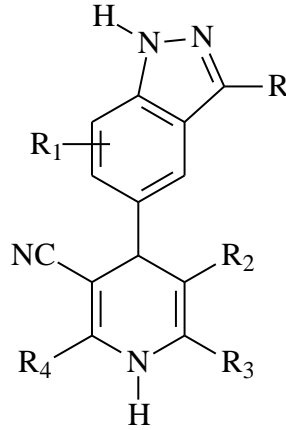
Martin ve arkadaşları, sentezledikleri 6-dialkil-3,5-disiyano-4-heteroaril-1,4-dihidropiridintürevlerinin protein tirozin kinaz inhibitörü etki göstererek çeşitli kanser tiplerinin tedavisinde kullanılabileceğini göstermişlerdir (149-153).



R: Alkil

2,6-Dimetil-1,4-DHP-3,5-dikarboksilat türevlerinin 5-florourasil ile kombinasyonlarının sitotoksik etkiyi sinerjik olarak artırdıkları belirtilmiştir (154).

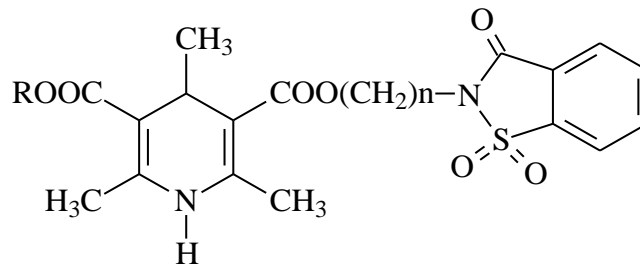
Bazı 4-(indazolil)-1,4-DHP türevlerinin protein tirozin kinaz inhibitör aktivite gösterdikleri ve kanser tedavisinde kullanılabilecekleri açıklanmıştır (155).



R: Alkil

Antitrombotik Etkileri

Bazı 1,4-DHP türevlerinin beyin ödeminde mediyatör olarak rol oynayan platelet aktive edici faktör (PAF) antagonisti ve antitrombotik aktivite gösterdikleri bilinmektedir. İskemik beyin hasarının, hücre içi kalsiyum derişimindeki artışa bağlı olduğu öne sürülmekte, bu nedenle kalsiyum antagonistlerinin, beyin iskemisinde kullanım alanı bulabileceği vurgulanmaktadır (156, 157).

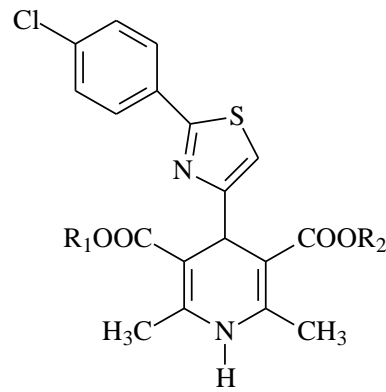


R: Alkil

Antikonvülsan Etkileri

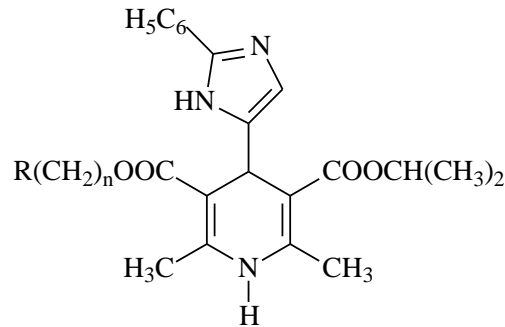
Epilepsi nöbetleri sırasında beyin dokularında Ca^{2+} iyon miktarı artmaktadır. 1,4-DHP türevlerinin, elektroşok, pentilentetrazol ve pikrotoksin ile indüklenmiş nöbetlere karşı nöronal kalsiyum kanal blokajıyla koruma sağladığı belirtilmiştir (158, 159).

2,6-Dimetil-4-[2-(4-klorofenil)-4-tiyazolil]-1,4-DHP-3,5-dikarboksilat yapısındaki bileşiklerin düşük kalsiyum kanal antagonist aktivite gösterirken, pentilentetrazolle indüklenen nöbetlere karşı koruma sağladığı belirtilmiştir (160).



R: Alkil

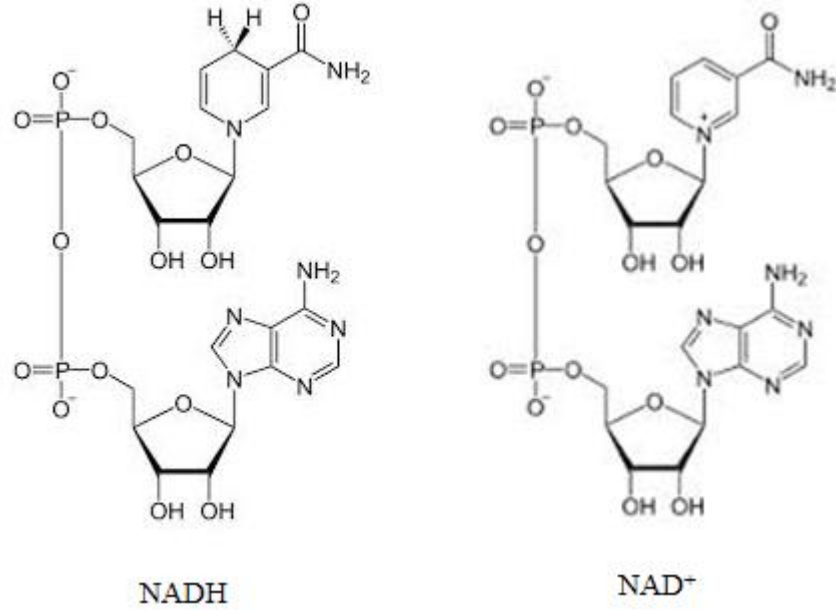
Dört numaralı konumda imidazolil süstitüenti taşıyan nifedipin analoglarının kobaylarda pentilentetrazol ile indüklenmiş nöbetlerde etkili olduğu, üç ve beş numaralı konumlardaki ester grubundaki alkil zincirinin uzamasının aktiviteye olumlu katkısının olduğu gösterilmiştir (161).



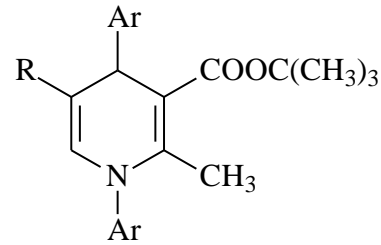
Antiradikal-Antioksidan Etkileri

DHP yapısı, rol aldığı NAD^+ - $NADH$ redoks sistemi içerisinde önemli role sahiptir. Bu sistem oksidatif aromatikleşme gibi reaksiyonlarda yer alır. Bu nedenle

1,4-DHP türevlerinin antioksidan özellikleri üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır.

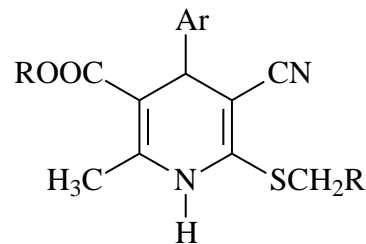


Kumar ve diğerleri, N-aril-1,4-DHP türevlerinin t-butil esterlerinde antioksidan aktivite olduğunu göstermişlerdir (137).



R: Alkil, Ar: Aril, heteroaril

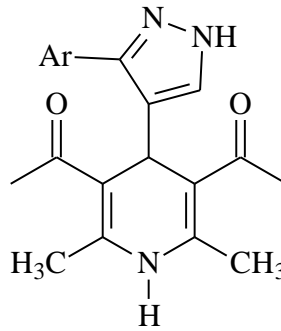
2-Alkiltiyo-1,4-DHP'lerde antiradikal aktivite gösterilmiştir. En yüksek aktivitenin, 4 numaralı konumda dihidroksifenil grubu taşıyan türevlerde olduğu görülmüştür (162).



R: Alkil, Ar: Aril, heteroaril

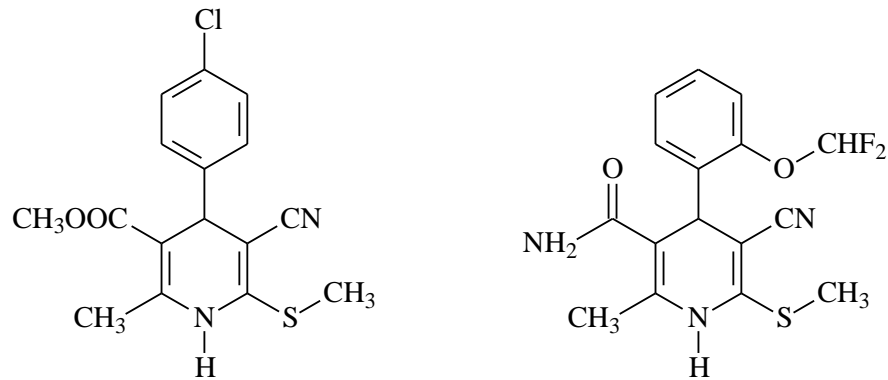
4-Nitrofenil-1,4-DHP türevlerinin, nitrofurantoin gibi lipofilik yapıdaki ilaçların biyotransformasyonu ile oluşan oksidatif stresi önlediği gösterilmiştir (163).

Süstitüe 1H-pirazol-4-il-2,6-dimetil-1,4-DHP-3,5-dikarboksilatların difenilpikrilhidrazinin kullanıldığı radikal söndürücü deneylerde önemli antioksidan aktivite gösterdiklerini vurgulamıştır (164).



Ar: Aril, heteroaril

3-Asetil (karbamoil)-6-metilsulfanil-1,4-DHP-5-karbonitrillerin sıçanlarda lipid peroksidasyonuna karşı mitokondriyal koruyucu etkiye sahip oldukları açıklanmıştır (162).



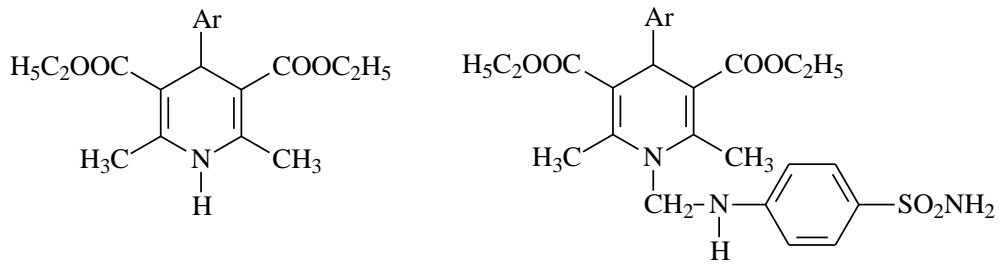
Ağrı Üzerine Etkileri

Düşük voltajla aktive edilen T-tipi kalsiyum kanallarının nöronal uyarılda önemli rolleri varken anormal T- tipi kanal aktivitesi epilepsi ve ağrıyla ilgili olmaktadır. T-tipi kanal blokörlerinin analjezi yolağında rolleri bulunmaktadır. Bu nedenle ağrı duyarlılığıyla ilgili tedavi stratejilerinde yeni T-tipi kanal blokörleri

geliştirmek önemlidir. DHP'lerin L-tipi kalsiyum kanallarını aktive veya deaktive ettiği bilinmektedir (31, 129, 165-170).

Antiülser Etkileri

Asetilkolin, histamin ve gastrinin, mide paryetal hücrelerinden asit salgılanmasını kalsiyum iyonları yoluyla stimüle ettikleri, dolayısıyla kalsiyum kanal blokörlerinin antiülser etki gösterdikleri bilinmektedir (171). Subudhi ve diğerleri, 2,6-dimetil-3,5-dietoksikarbonil-4-sübstitüefenil-1,4-DHP yapısındaki bileşiklerde ve bunların gastrik asit salgılamasında rol oynayan karbonik anhidraz enzim inhibitörü sülfanilamid yapısıyla birleştirilen yeni türevlerinde antiülser aktivite göstermişlerdir (172).

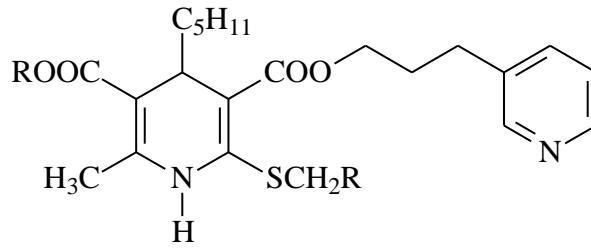


R: Alkil, Ar: Aril, heteroaril

Çoklu ilaç direncine karşı etkileri

Çoklu ilaç direnci, tümör hücrelerinin farklı yapıda olan ve değişik şekilde etki gösteren çok sayıda ilaca karşı kemoterapi sırasında geliştirdiği direnç olup, tedavi sırasında ortaya çıkan en önemli problemdir. Yapılan birçok çalışma DHP yapısının çoklu ilaç direncine karşı önemli bir farmakofor olabileceğine işaret etmiştir (173-180).

Tasaka ve diğerleri, dört numaralı konumda pentil grubu, üç numaralı konumunda 3-piridilpropilkarboksilat grubu taşıyan 1,4-DHP'lerin insan kanser hücrelerinde gelişen dirence karşı etkili olduklarını göstermişlerdir (177). Bu etkilerini p-glikoproteinini inhibe ederek gösterdikleri bilinmektedir. Dört numaralı konuma alkil zincirinin getirilmesi, 1,4-DHP'lerin kalsiyum antagonistik etkilerini azaltırken, çoklu ilaç direncine karşı aktivitelerini artırmaktadır.

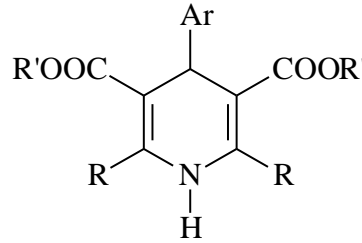


R: Alkil

1,4-DHP türevi kardiyovasküler etkili bileşiklerde ester grubunun açıl grubu şekline dönüştürülmesi kalsiyum kanal blokörü etkiyi azaltırken çoklu ilaç direncine karşı olan etkiyi artırdığı bildirilmiştir (181).

Isı şok proteinlerini modüle edici etkileri

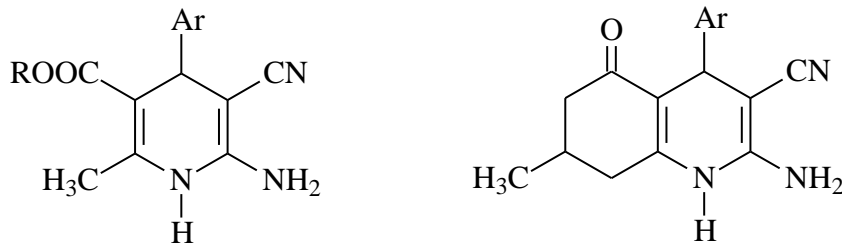
Bazı 2,6-dialkil-3,5-dialkoksikarbonil-4-aril(heteroaril)-1,4-DHP türevlerinin moleküler şaperonlar olarak bilinen ısı şok proteinlerini modüle ederek dejeneratif hastalıklar, diyabet, obezite, kanser ve inflamasyon gibi hastalıklarda etkili olabildikleri gösterilmiştir (182, 183).



R, R': Alkil, Ar: Aril, heteroaril

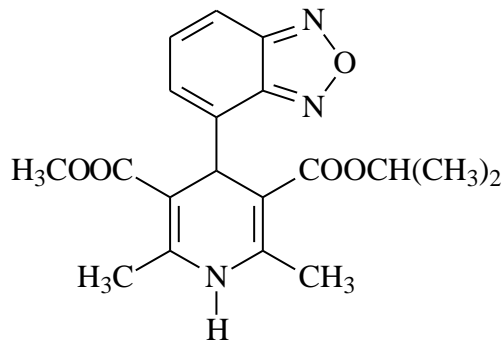
Nöroprotektif etkileri

6-Amino-5-siyano-1,4-DHP türevleri önemli nöroprotektif özelliğe sahiptir (184).



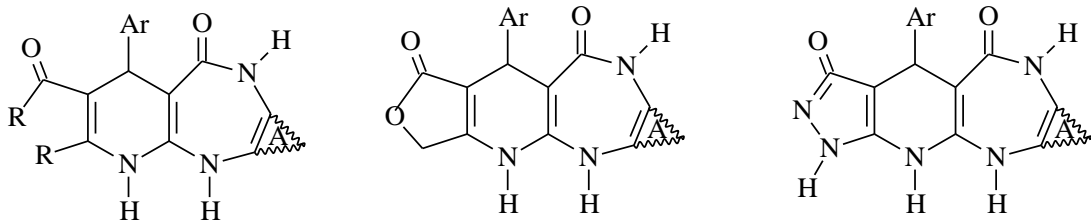
Ar: Süstitüe fenil, piridil

İsradipinin dopaminerjik nöronlar üzerinde etki göstererek parkinson hastalığında nöroprotektif etki gösterdiği kanıtlanmıştır (184, 185).



Gabaminerjik etkileri

Bazı DHP türevlerinin gama aminobutirik asit (GABA) ve adenzin inhibisyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Benzodiazepin, piridodiazepin ve pirimidodiazepinin 1,4-DHP ile kaynaşmış türevlerinin gabaminerjik etki göstererek kardiyovasküler, serebrovasküler, nörodejeneratif, nöropsikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda kullanılabileceği belirtilmiştir (186-189).



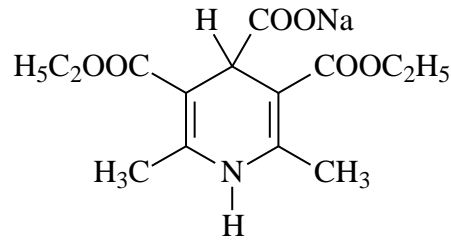
A: siklik, heterosiklik

Diğer farmakolojik etkiler

Bazı DHP türevlerinin bronkodilatör ve karaciğer koruyucu etkileri bildirilmiştir (190). Bazı dimerik 4-aril-1,4-DHP bileşiklerinin HIV-1 proteaz inhibe edici etkisi gösterilmiştir (191, 192).

Bazı kondanse 1,4-DHP'lerin gen transkripsiyon mekanizmalarında önemli rolü olan Notch sinyal yolağının inhibitörü olarak etki göstererek sekresyona bağımlı hastalıkların tedavisinde önemli olabileceklerine işaret edilmiştir (193).

Sodyum 3,5-bis-etoksikarbonil-2,6-dimetil-1,4-DHP-4-karboksilat yapısındaki molekülün, memeli hücrelerinde X-ışınlarıyla indüklenen DNA baz hasarını azalttığı gösterilmiştir (194).



Çeşitli kondanse 1,4-DHP türevlerinin antiallerjik etkileri bildirilmiştir (195).

Bazı 1,4-DHP türevlerinin Alzheimer tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (196).

2.1.5. 1,4-DHP Türevlerinde Yapı-Aktivite İlişkileri

1,4-DHP'ler için yapı-aktivite ilişkileri, her bir konumun ayrı ayrı irdelenmesiyle açıklanabilir.

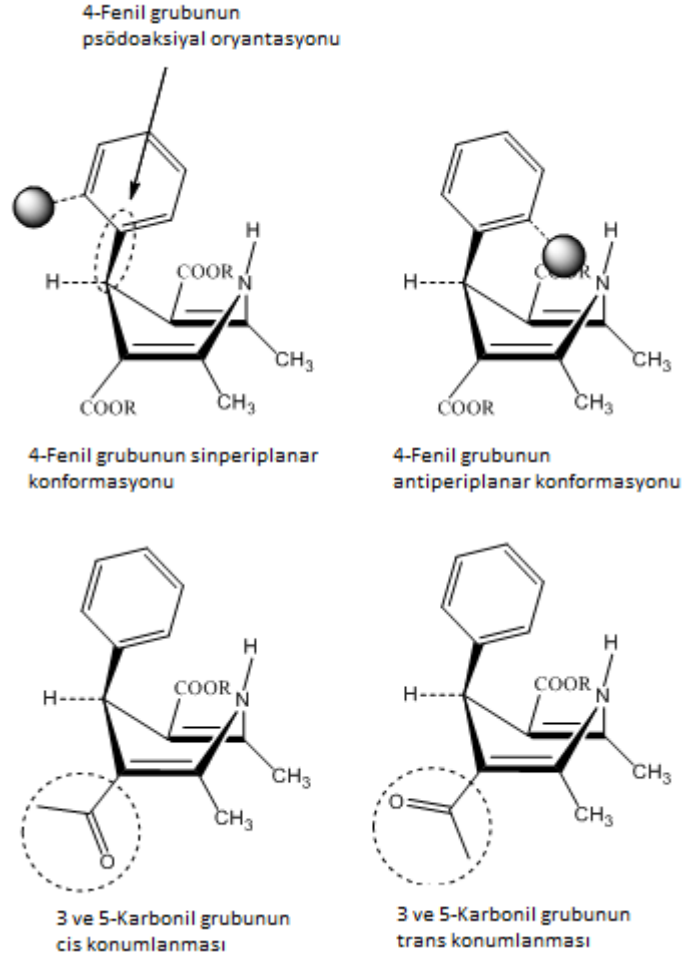
1,4-Dihidropiridin halkasında yapılan değişiklikler

Kalsiyum kanal blokörü aktivite için; 1,4-DHP halkasının gerekli olduğu vurgulanmaktadır. Bu halkanın oksidasyonu veya redüksiyonu aktivitenin düşmesine ya da yok olmasına yol açmaktadır (9, 14).

Buna karşılık 1,4-DHP yapısının pirimidin gibi bazı heterosiklik halkalar ile değiştirilmesiyle kazanılan türevlerde de kalsiyum modülatör etkiler gözlenmesine rağmen, aktivitenin piridin türevlerine oranla daha iyi olmadığı saptanmıştır (197).

Hesaplamalı kimya çalışmaları, 1,4-DHP yapısının çifte bağların kuvvetli bükülmesi nedeniyle kayak formunda olduklarını göstermiştir. Bu form, yapının son derece esnek olup N1-C4 eksenini boyunca düzlemsel durmasına olanak vermektedir. 1,4-DHP'nin kayak formu dört numaralı konumdaki fenil halkasının 1,4-DHP halka düzlemine aksiyal ve ortogonal konumlanmasına olanak vermektedir (Şekil 1.2) (198).

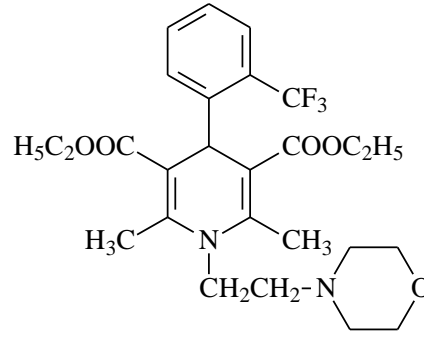
Optimum aktivite için, üç ve beş numaralı konumlardaki ester gruplarının cis-cis konumlanması gereklidir. Ester gruplarından birinin lakton gibi rijid bir yapı içine alındığı örneklerde, en azından bir ester grubunun 1,4-DHP halkası ile cis konumlanması gerektiği böylece reseptörle hidrojen bağı yapmasının aktivite için önemli olduğu vurgulanmıştır (198).



Şekil 2.3. 1,4-DHP lerin geometrisi.

Bir numaralı konumda yapılan değişiklikler

1,4-DHP türevlerinde aktivite için, hidrojen bağı oluşturması nedeniyle bir numaralı konumdaki azot atomunun, nonsüstitüe olması gereklidir. Azot atomunun süstitüsü ile aktivitenin çok azalacağı ya da yok olacağı bilinmektedir (9, 14). Bir istisna olarak, bir numaralı konumda süstitüent taşıyan fluordipinin kalsiyum kanal blokörü etkisi bilinmektedir (199).



Fluordipin

İki ve altı numaralı konumlarda yapılan değişiklikler

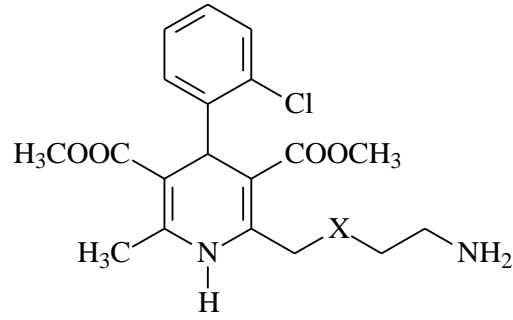
İki ve altı numaralı konumlarında süstitüent içermeyen DHP türevlerinde kalsiyum agonist aktivite bildirilmiştir (14).

1,4-DHP halkasının iki ve altı numaralı konumlarında küçük alkil gruplarının bulunmasının optimum kalsiyum antagonist aktivite için gerekli olduğu bilinmekle birlikte, bu konumlardaki süstitüent değişiklikleri, DHP reseptörleri tarafından tolere edilebilmekte ve bu grupların değiştirilmesiyle aktivitede artış gözlenebilmektedir (9, 200).

1,4-DHP çekirdeğinin iki ve altı numaralı konumunda küçük alkil grupları ile alkoksimetil, hidrokümetil, siyano ve diğer alkil süstitüentlerin aktiviteye olumlu katkı yaptıkları gözlenmiştir (20, 201-203).

İki numaralı konumda alkil grubunun yerine amino, siyano veya formil grubunun getirildiği bileşiklerde de aktivite görülmektedir. Ayrıca alkilamino, morfolino, tiyomorfolino, süstitüe imidazolinil, süstitüe aril ve heteroaril grupları getirilerek oluşturulan bileşiklerin kalsiyum kanalları üzerine etkili olduğu bulunmuştur (204-206).

İki numaralı konuma lipofilik süstitüentler getirilerek etki sürelerinin uzatılmasının amaçlandığı türevler sentezlenerek, farmakokinetik özelliklerin geliştirilmesi amaçlanmıştır (207, 208).



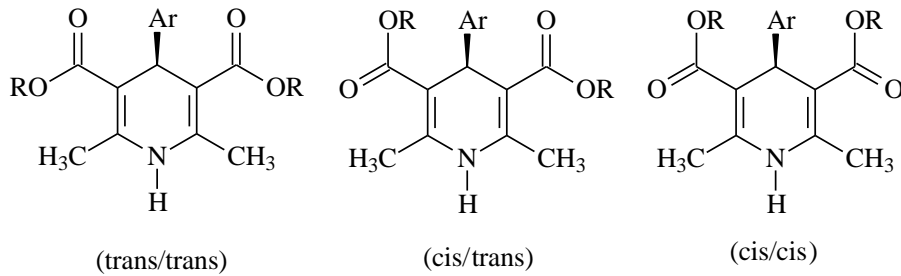
X: O (Amlodipin), S, CH₂

2-Kloro-1,4-DHP türevlerinde klor atomunun varlığının metabolizasyonu ve etki süresini uzatması üzerinde durulmuştur. Bu bileşiklerde vazodilatör etkinin arttığı gösterilmiştir (209).

İki ve dört numaralı konumdaki süstitüentlerin, 1,4-DHP yapısının piridin halkasına oksidasyonundan sorumlu sitokrom P450 enzime bağlanmayı engellediği bildirilmiştir (210, 211).

Üç ve beş numaralı konumlarda yapılan değişiklikler

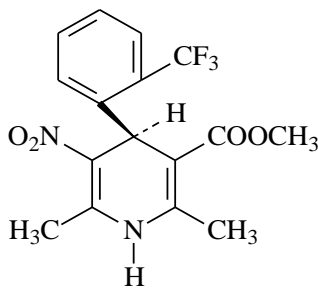
1,4-DHP türevlerinde üç ve beş numaralı konumlardaki süstitüentlerin, aktivite ve doku seçiciliği açısından önemli olduğu belirtilmiştir. Bu konumlarda farklı süstitüentlerin bulunmasının aktiviteyi arttırdığı bilinmektedir (200). Ester gruplarındaki karbonil oksijenleri reseptörle hidrojen bağı yaparak, aktivitede rol oynarlar. Her iki karboksi grubu da, genellikle DHP halka düzlemini 30° ile 60° arasında bir açıyla kesecek şekilde konumlanır. Karbonil grupları, DHP halkasının çifte bağlarına cis ya da trans konumda olmalarına göre, trans/trans, cis/trans ve cis/cis olmak üzere üç konformasyonda bulunabilir (212).



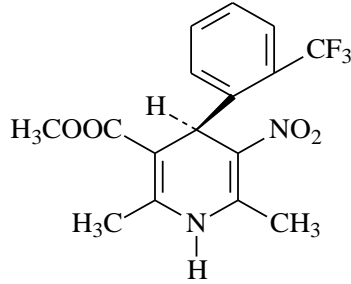
R: Alkil, Ar: Aril, heteroaril

Ester yapılarından birinin halka içine alındığı kondanse 1,4-DHP türevlerinde yapılan X-ışınları analizleri, teorik hesaplamalar ve *in vitro* çalışmalar sonucu, ester gruplarından en az birinin reseptörle hidrojen bağı oluşturması açısından cis konformasyonunda olması gerektiği belirtilmiştir (9).

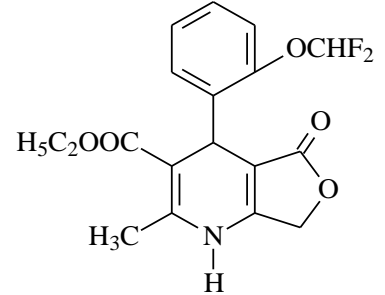
Üç ve beş numaralı konumlarında farklı süstitüentler taşıyan 1,4-DHP türevlerinde dört numaralı konumda şiral merkez ortaya çıkmakta ve bileşiğin agonist veya antagonist aktivite göstereceği bu konumun konfigürasyonuna bağlı olmaktadır. Bay K, bu durum için iyi bir örnek oluşturmaktadır. Ester grubu yerine nitro grubu (Bay K 8644) veya lakton grubunun (CGP 28392) getirildiği yeni nifedipin türevi kalsiyum kanal agonistleri tanımlanmıştır (124, 213, 214).



(-) S Bay K 8644
antagonist



(+) R Bay K 8644
agonist



CGP 28392
agonist

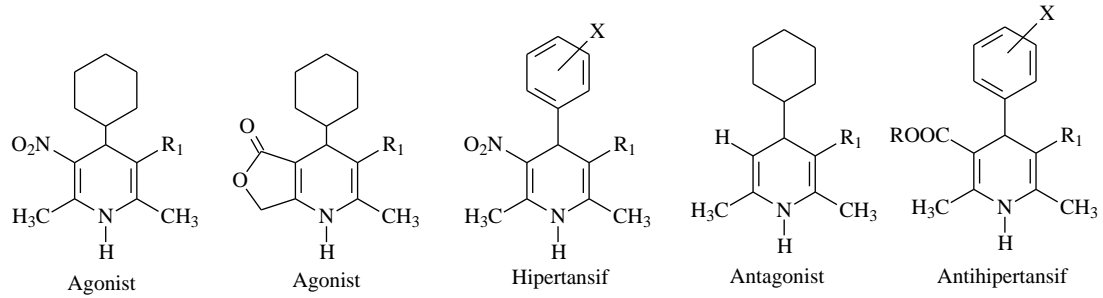
Üç ve beş numaralı konumlarında ester grubu taşıyan bir bileşik hipotansif ve negatif inotropik etki gösterirken bu gruplardan birinin nitro grubu ile değiştirilmesi, hipertansif ve pozitif inotrop aktiviteye yol açar. Kalsiyum antagonistleri, agonistler ile yapısal olarak karşılaştırıldığında, agonistlerde büyük lipofilik grup yerine nitro grubu üzerinde negatif yük olduğu görülür. Bu farkın oluşmasında üç nedenin rol oynadığı düşünülmektedir:

- Agonist, lipofilik yöreleri işgal edemez.
- Nitro grubunun trans oksijeni üzerindeki negatif yük, hidrojen bağı ile proteinin pozitif yükü ile etkileşebilir.
- Agonist, proteindeki negatif yükleri uzaklaştırır (14).

DHP türevi kalsiyum agonistleri, iki grupta incelenebilir:

- Aktif agonistler: Nitro, lakton ve tiyolakton yapısı taşıyan türevler

- Pasif agonistler: Dördüncü konumdaki aromatik halkanın π elektronlarının negatif potansiyelinin gölgelenmediği türevler (14).



R₁: COOR

Hidrojen bağı, ester grubunun konumu ve taşıdığı hidrofobik gruplar, agonist veya antagonist etkinin ortaya çıkmasında belirleyici faktörlerdir. Diester yapısı taşıyan 1,4-DHP'lerde karbonil grupları DHP halkası çifte bağlarına göre zıt yönde bükülmüştür. Çalışmalar, antagonistlerde ester yan zincirinin konformasyonel tercihinin DHP çifte bağına göre aynı yönde olduğunu ortaya koymuştur (14). Ayrıca sinperiplanar karbonil grupları kalsiyum kanal antagonisti bileşiklerde bulunurken, lakton grupları gibi antiperiplanar karbonil grupları taşıyan bileşiklerin kalsiyum kanal agonist aktivite gösterdikleri ileri sürülmüştür (9).

DHP'ler bağlanma yerlerinde stereoselektif olarak etki gösterirler ve bu etkileri voltaja bağlıdır. Farklı bağlanma yerlerinde molekül üzerindeki bazı değişiklikler molekülün kalsiyum kanal blokörü ya da aktivatörü olacağını belirler (124, 213, 214).

Ester fonksiyonunun açıl, amit, sülfonil, nitril gibi çeşitli karbonil gruplarıyla yer değiştirmesi kalsiyum modülasyonuna neden olan ilaçların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Açıl fonksiyonunun bir ve/veya ikisinin halka içine alındığı bileşiklerde de agonist-antagonist etkiler görülmektedir (19, 20, 25, 201).

Ester yan zincirlerinden birine tersiyer amino grubu sokulmasının antihipertansif etki süresini uzattığı bildirilmiştir (204).

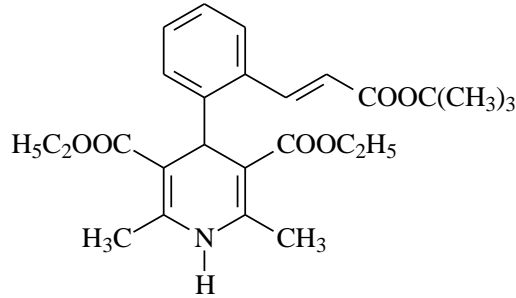
Dört numaralı konumda yapılan değişiklikler

1,4-DHP halkasının dört numaralı konumdaki aril halkasının tipi, sübstituentlerin tip ve konumları kalsiyum kanal bloke edici aktiviteyi etkilemektedir. Hayvan deneylerinde, heteroaromatik halka taşıyan türevlerde gözlenen toksisiteler yüzünden, aromatik halka olarak fenil halkası tercih edilmektedir (9).

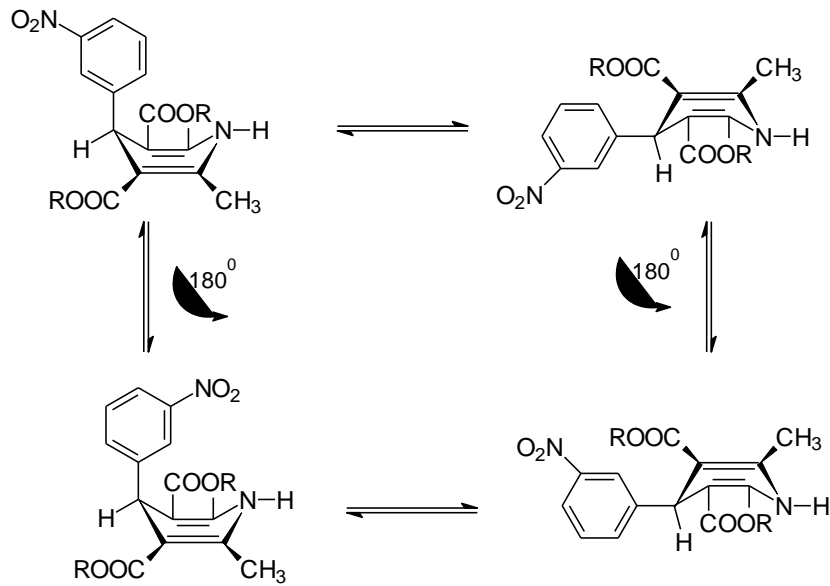
1,4-DHP halkasının dört numaralı konumunda süstitüe aril yapısı taşıyan bileşikler, aktivite açısından idealdir. Bu bileşiklerde farklı süstitüentlerin aktivite üzerine etkisi incelenmiştir. Orto süstitüe fenil türevlerinin meta süstitüe analoglarına oranla daha yüksek aktivite gösterdiği açıklanmaktadır. Süstitüentin tipine bakılmaksızın para konumunda aktivitenin kaybolduğu bildirilmiştir (9, 212). Fenil halkasının orto konumunda; nitro, siyano, trifluorometil ve klor gibi elektron çeken süstitüentlerin, elektron salan gruplara kıyasla aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (215).

Antihipertansif aktiviteyi artırmak için 1,4-DHP'nin dört numaralı konumunda bulunan fenil halkasına iki elektron çekici süstitüent getirilmiştir (216). Fluor taşıyan türevler içerisinde en güçlü ve uzun etkili bileşiklerin 2,3- veya 2,5-difluoro türevleri olduğu gözlenmiştir (217).

Fenil halkası üzerinde 3-tert-butoksikarbonil-1-propenil süstitüenti taşıyan lasidipin, etkin ve uzun etkili bir antihipertansif olarak tedavide yer bulmuştur (218).



Aktivite için 1,4-DHP halkası kayak konformasyonda ve 4-aril süstitüenti 1,4-DHP halka düzlemine dik şekilde pseudo-aksiyal olarak konumlanması gerektiği açıklanmıştır. 1,4-DHP yapısı taşıyan bileşiklerde fenil halkasına orto süstitüsyon, halkanın uzaysal konumlanmasını kısıtlar ve halka bu süstitüent ile 3,5-diester süstitüentleri arasındaki etkileşmeyi en aza indirmek için 1,4-DHP halkasına dik konumlanır (9, 104).

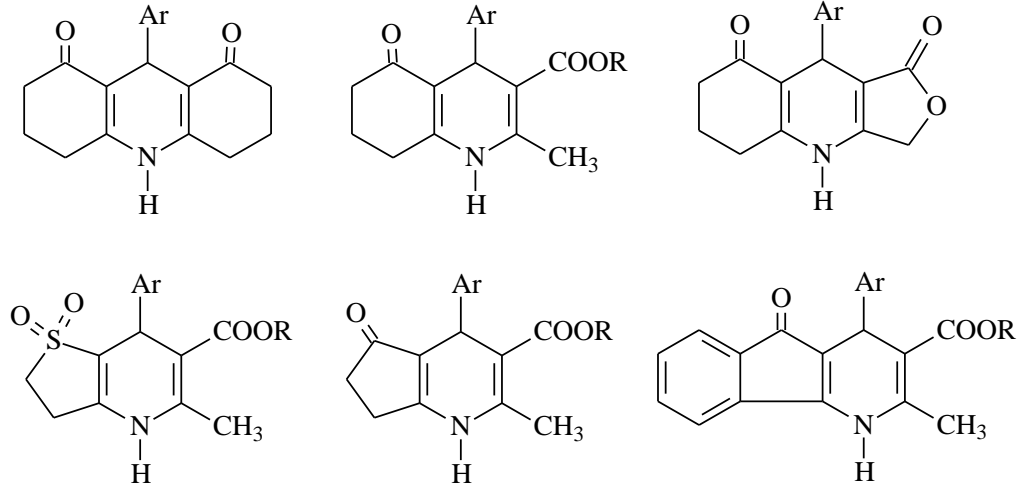


Nitro grubu, piridinin dört numaralı konumundaki hidrojen ile sinperiplanardır (212).

Konformasyonel ve sterik faktörler, 1,4-DHP reseptör veya reseptörlerine bu moleküllerin bağlanmasında, dolayısıyla etkinin ortaya çıkmasında rol oynar (9).

Dört numaralı konumda çeşitli aril ve heteroaril halka sistemleri taşıyan 1,4-DHP türevleri üzerinde çok çalışılmış ve bu türevlerde kalsiyum modülatör etkiler gözlenmiştir (219-222). DHP halkasının dört numaralı konumuna trisiklik sübstitüentler getirilerek tiyoksanton türevlerine ve 1-azaksanton türevlerine analog bileşiklerin sentezi yapılmış, bu bileşiklerin negatif inotrop ve/veya kronotrop etkileri ile kalsiyum antagonistik aktiviteleri incelenmiştir (135). Dört numaralı konumda flurenon, benzofenon, furoksan, benzofuroksan, ferrosen, kumarin, ksanton, adamantan, imidazol, pirazol ve indol halkası taşıyan 1,4-DHP türevlerinin kalsiyum antagonist aktivite gösterdiği bildirilmiştir (223-229) .

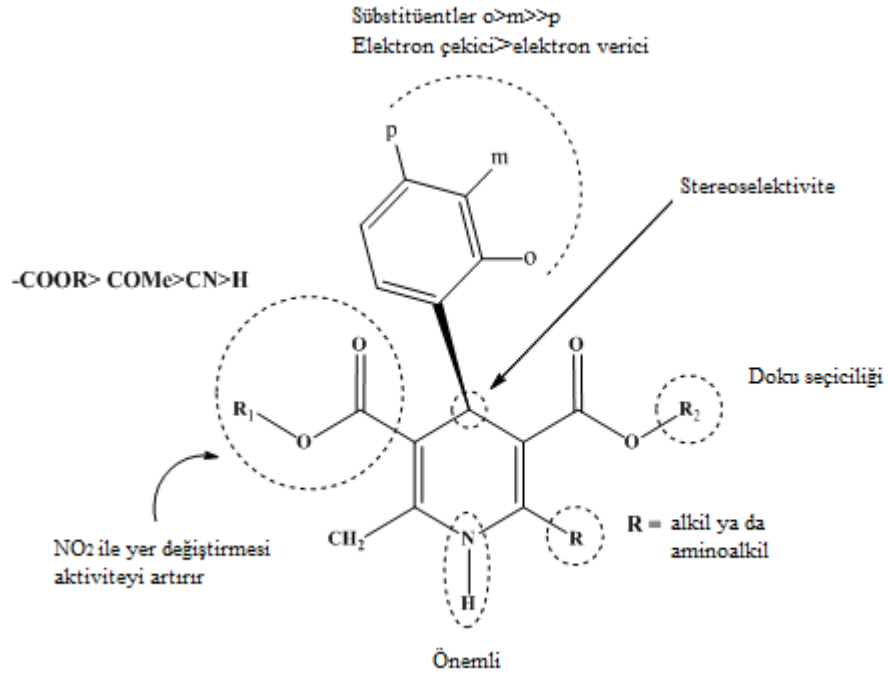
Akridin, heksahidrokinolin ve indenopiridin gibi kondanse DHP türevlerinde de benzer durumlar ortaya çıkabilmektedir. Lakton türevlerinin agonist-antagonist etkileri bildirilmiştir (7).



R: Alkil, Ar: Aril, heteroaril

Şekil 2.4. Bazı kondanse 1,4-DHP türevleri.

1,4-DHP'lerin yapı-etki ilişkileri aşağıdaki formüle toplu şekilde verilmiştir.



Şekil 2.5. Kalsiyum kanal modülatörlerinin yapı-etki ilişkileri.

2.1.6. 1,4-DHP türevlerinin biyotransformasyonları

1,4-DHP türevlerinin, büyük oranda hepatik endoplazmik retikulumda lokalize olmuş sitokrom P450 oksidatif sistem ile metabolize oldukları bilinmektedir. İnsanda, nifedipin oksidasyonundan karaciğerde bulunan sitokrom P450_{NF}'nin ana enzim olarak sorumlu olduğu saptanmıştır (230).

1,4-DHP'lerin, oksidasyon sonucu inaktif olan piridin türevlerine dönüştükleri bildirilmiştir. Ester grubunun hidrolizi, 2-metil grubunun hidroksilasyonu ve lakton oluşumu bilinen diğer biyotransformasyon yollarındandır. İnsan karaciğer mikrozomal preparatlarında denenen tüm bileşiklerde, tek ana ürünün 4-aril sübstitüenti içeren piridin türevi olduğu saptanmıştır. Metabolizma sonucu oluşan bileşiklerde, daha çok agonist etki ön plana çıkmaktadır (231).

4-Sübstitüe-3,5-dikarbetoaksi-1,4-DHP türevlerinin sitokrom P450 ile gerçekleşen biyotransformasyonlarında dört numaralı konumdaki sübstitüentin yapısı ile P450'nin yıkımı arasında bir ilişki saptanmış, 4-alkil-1,4-DHP'lerin oksidasyon hızının 4-aril analoglarına oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir (232). 2,6,6-Trimetil-3-karbmetoksi-4-(2-bromofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin üzerinde yapılan *in vitro* biyotransformasyon çalışmasında molekülün laktonlaşma sonucu furokinolin yapısına dönüştüğü gösterilmiştir (25).

Nifedipinin, karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayarak büyük oranda yıkıldığı bilinmektedir. Sıçan idrarında 1,4-DHP halkasının dehidrojenasyonu ile oluşan piridin türevi ve lakton türevlerinin ana metabolitler olduğu gözlenmiştir. Eter tipi glukuronit oluşumu veya karboksilik asitlere oksidasyon veren glükuronidasyon ile takip eden 1,4-DHP'nin iki veya altı numaralı konumlardaki metil gruplarının hidroksillenmesi ile oksidatif ester yarılmaları diğer biyotransformasyon reaksiyonları olarak sıralanabilir (233).

Wsol ve diğerleri, LC/ESI-MS yardımıyla 2-[(2-aminoetoksi)metil]-4-(2-klorofenil)-3-etoksikarbonil-5-metoksikarbonil-6-metil-1,4-DHP yapısına sahip olan amlodipinin, sıçan karaciğer hepatositlerinde uğradığı değişiklikleri belirlemek için geliştirdikleri yöntemle oluşan metabolitlerini saptamışlardır (234).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

Çalışmalarda kullanılan tüm kimyasal maddeler, Merck ve Aldrich firmalarının ürünleridir.

3.1.1. Sentez Yöntemleri

Alkil 2,6,6-trimetil-4-naftil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilatlar (Bileşik 1-16)

0,002 mol 4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, 0,002 mol uygun alkil asetoasetat, 0,002 mol 1-naftalen karbaldehit (veya 2-naftalen karbaldehit) ve 0,01 mol amonyum asetat 20 mL metanol içerisinde su banyosunda geri çeviren soğutucu altında reaksiyon tamamlanıncaya kadar ısıtılmıştır. Karışım soğutulmuş ve oluşan katı süzülerek uygun çözücülerden kristallendirilmiş ya da silikajel 60 (0.040–0.063 mm, Merck) ve etil asetat:metanol (7:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır.

3.1.2. Analitik Yöntemler

A. Erime Derecesi Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri, “Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus” erime derecesi tayin cihazıyla saptanmış ve sonuçlar düzeltilmemiştir.

B. Spektral Yöntemler

Infrared Spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları, Perkin Elmer FT-IR Spektrum BX spektrofotometresinde toz numune üzerinden KBr yardımı ile alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

Nükleer Manyetik Rezonans Spektrumları

Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının bir kısmı, dötero dimetilsülfoksit (DMSO-d_6) içerisinde Ankara Üniversitesi Merkez Laboratuvarı’nda Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR Spektrometre cihazı ile kalan kısmı

DMSO-d₆ içerisindeki çözeltilerden Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü'nde Bruker 400 MHz AV Spektrofotometre cihazı ile, ¹³C-NMR spektrumları ise DMSO-d₆ içerisindeki çözeltilerden Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü'nde Bruker 400 MHz Ultra Shield spektrometresinde alınıp δ skalasında değerlendirilmiştir. COSY (2D-¹H-¹H homonükleer korelasyonlu spektrum) spektrumları da Bruker 400 MHz Ultra Shield spektrometresinde alınmıştır.

Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları, elektron sprey iyonizasyon tekniği ile *Micromass ZQ LC-MS Spektrometresi* kullanılarak alınmıştır.

Eleman Analizleri

Eleman analizleri, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Leco CHNS-932 elementel analiz cihazında yapılmıştır.

X-Işınları Analizi

Sentezi yapılan bileşiklerden bileşik 10'un X-ışınları analizi gerçekleştirilmiştir. Bileşiğin analizinde aşağıda belirtilen parametreler ve programlar uygulanmıştır.

Veri toplama *CrysAlis PRO*, (Agilent, 2011); hücre arıtma: *CrysAlis PRO*, (Agilent, 2011); data azaltma: *CrysAlis PRO*, (Agilent, 2011); yapıyı aydınlatacak programlar: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); yapıyı rafine etmede kullanılan programlar: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); moleküler grafikler: *SHELXTL* (Sheldrick, 2008); yayın hazırlamada kullanılan software: *SHELXTL* (Sheldrick, 2008).

Karbon-hidrojen bağları hesaplanmış konumlarda konulmuş ve riding model yaklaşımıyla değerlendirilmiştir $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$ or $1.5 U_{eq}(C_{metil})$. Metil grupları için dönen grup modeli uygulanmıştır. Azota bağlı hidrojen atomları değişik Fourier harita ile konumlandırılmış fakat N-H bağı = 0.83 (1) Å olarak konumlandırılmıştır ($U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(N)$).

X-ışınları analizi, Howard Üniversitesi, Kimya Bölümü'nde Washington DC-USA'da gerçekleştirilmiştir.

X-Ray kristalografi çalışması için kristal yapısı uygun olan bileşik 10 seçilmiş ve veriler grafit monokromatize Cu K α ($\lambda = 1.54184$ Å) ışına kullanılarak Agilent X calibur (Ruby, Gemini) difraktometresi ile elde edilmiştir. Bileşik 10 SHELXL97 (Sheldrix, 2008) kullanılarak direkt metot yöntemiyle çözülmüş ve SHELXL97 (Sheldrix, 2008) ve molecular graphics SHELXTL (Sheldrick, 2008) ile rafine edilmiştir. Tüm düzensiz bileşenler rijid bağ ve benzer kısıtlamalara tabi tutulmuş ve anizotropik olarak rafine edilmiştir.

Hidrojen atomları geometrik olarak konumlandırılmış (C-H=0.95-1.00; N-H=0.88) ve H = 1.2 Ueq (C, N) veya 1.5 Ueq(Cmetil) içeren bir model kullanılarak rafine edilmiştir. Metil grupları için dönen grup modeli kullanılmıştır.

3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin kalsiyum antagonist etkileri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda, tavşan mide fundusu üzerinde yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir.

Yöntem

Deneylerde 2,5-3 kg. ağırlığında Yeni Zelanda albino tavşan kullanılmıştır. Tavşanlar normal laboratuvar koşullarında standart laboratuvar hayvan yemi ile beslenmiştir. Tavşanlar kulak veninden tiyopental (30 mg/kg, i.v.) ile anestezi edildikten sonra karın orta hat bölgesinden açılarak mideye ulaşılmış ve büyük kurvatur boyunca açılıp özefagus sfinkteri ile büyük kurvatur arasındaki bölge kesilerek vücut dışına çıkarılmıştır. Doku, önceden 37° C'ye ısıtılmış ve %5 CO₂, %95 O₂ karışımı ile havalandırılan kalsiyumsuz Krebs-Henseleit çözeltisi (bileşimi (mM): NaCl 118; KCl 4.7; NaHCO₃ 25; NaH₂PO₄.2H₂O 0.9; MgCl₂.6H₂O 0.5; glukoz monohidrat 11) ve 80 mM KCl 'lik Krebs-Henseleit çözeltisi (bileşimi: (mM), NaCl 42.7; KCl 80.0 mM; NaHCO₃ 25; NaH₂PO₄.2H₂O 0.9; CaCl₂.2H₂O 1.26; MgCl₂.6H₂O 0.5; glukoz monohidrat 11) bulunan petri kutularına konulup epidermal doku, bağ dokusundan uzaklaştırılmıştır. Üzerindeki mukoza tabakası alınan mide fundusu, yaklaşık 2x20 mm boyutunda longitudinal şeritler halinde kesilerek hazırlanan doku şeritleri organ askısı yardımıyla kalsiyumsuz Krebs solüsyonu içeren 20 ml'lik organ banyosuna bir ucu organ askısına, bir ucu izometrik kasılmaları kayıt etmek için izometrik kuvvet transdüserine (MAY, FDT05, COMMAT Ltd., Ankara, Türkiye) bağlı olacak şekilde yerleştirilmiştir. İzometrik düz kas kasılmaları ve gevşemeleri

transdüserler aracılığı ile (BIOPAC, MP35 System Inc, COMMAT Ltd., Ankara, Türkiye) kaydedilmiştir.

Guanetidin monosülfat, L-NAME hidroklorid, indometasin, tetraetilamonyum (TEA), glibenklamid ve nifedipin Sigma Chemical Co. (St.Louis MO, ABD)'den temin edilmiştir. Guanetidin monosülfat, N^G-nitro-L-arjinin metil esteri (L-NAME) ve TEA distile suda, indometasin, glibenklamid, nifedipin ve sentezlenen bileşikler DMSO'da çözülmüştür.

Dokulara deneylerin başlangıcında bir gram ön gerilim uygulanmış ve 15 dk arayla kalsiyumsuz Krebs çözeltisi ile yıkanarak bir saat süre ile dengelenmeye bırakılmıştır. Spontan tonusun oluşması nedeniyle bozulan gerilim, dinlenme süreci boyunca tekrar bir grama ayarlanmıştır. Gevşeme yanıtları, sempatik sinir sisteminin, nitrik oksit, ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarının, kalsiyumla aktive olan K⁺ kanallarının ve siklooksijenaz yolağının etkisini ortadan kaldırmak için, sempatik sinir sonlanmalarından noradrenalin salıverilmesini inhibe eden guanetidin (10⁻⁶ M), nitrik oksit sentaz inhibitörü olan L-NAME (10⁻⁴ M), ATP'ye duyarlı K⁺ kanal blokörü; glibenklamid (10⁻⁶ M), kalsiyumla aktive olan K⁺ kanal blokörü; TEA (10⁻⁴ M) ve siklooksijenaz inhibitörü; indometasin (10⁻⁵ M) varlığında elde edilmiştir. Tüm bu antagonistler, organ banyosuna yüksek potasyum içerikli solüsyon (80 mM KCl 'lik Krebs-Henseleit) konulduktan sonra verilmiş ve ardından 2,5 mM kalsiyum eklenerek antagonistlerin etkisi ve kasılma yanıtının stabilizasyonu için yaklaşık 20 dk beklenmiştir.

Dinlenme periyodunun ardından mide fundus şeritleri, 80 mM Krebs-Henseleit uygulanmış banyolarda, guanetidin (10⁻⁶ M), L-NAME (10⁻⁴ M), glibenklamid (10⁻⁶ M), TEA (10⁻⁴ M) ve indometasin (10⁻⁵ M) varlığında 2,5 mM kalsiyum ile kastırılmıştır. Ayrı deney gruplarında kasılma yanıtları platoya ulaşıncaya kadar artan konsantrasyonlarda sentezlenen bileşikler (10⁻⁸ -3x10⁻⁴ M), kalsiyum kanal blokörü; nifedipin (10⁻⁹ -10⁻⁶ M) ve bileşiklerin DMSO'da çözülmesi sırasında kullanılan miktarı kadar eklenerek tüm yanıtlar kaydedilmiştir. Deneylerde bir üst konsantrasyona, bir önceki konsantrasyonla oluşan yanıt platoya ulaştıktan sonra geçilmiştir.

Çalışma Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (G.Ü.ET-13.001).

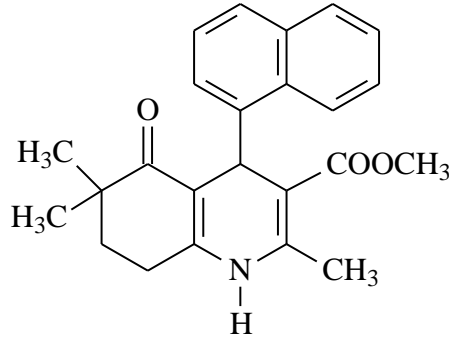
İstatistiksel analiz

Bileşikler ve nifedipinin etkisi, 80 mM Krebs-Henseleit solüsyonu sonrası 2,5 mM kalsiyum ile oluşan kasılma yanıtlarının yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi “SPSS for Windows 10.0” programı ile bilgisayar ortamında yapılmıştır. Deneysel sonuçlar, ortalama değer \pm standart hata ile gösterilmiştir. Deney gruplarından elde edilen yanıtların istatistiksel olarak anlamlılığı, *Scheffe F testi* kullanılarak değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ ise ortalamalar arası fark anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

Metil 2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (1)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, metil asetoasetat, 1-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %40'tır.

Bileşiğin erime derecesi 220-223°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3313 (N-H gerilim), 2941 (C-H gerilim, alifatik), 1703 (C=O gerilim, ester), 1647 (C=O gerilim, keton), 1471 (C=C gerilim), 1288 (C-O gerilim, ester) ve 784 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.75 (3H; s; 6-CH₃), 0.95 (3H; s; 6-CH₃), 1.62-1.76 (2H; m; H-7), 2.27 (3H; s; 2-CH₃), 2.51-2.57 (2H; m; H-8), 3.30 (3H; s; O-CH₃), 5.61 (1H; s; H-4), 7.29-8.66 (7H; m; Ar-H) ve 9.17 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

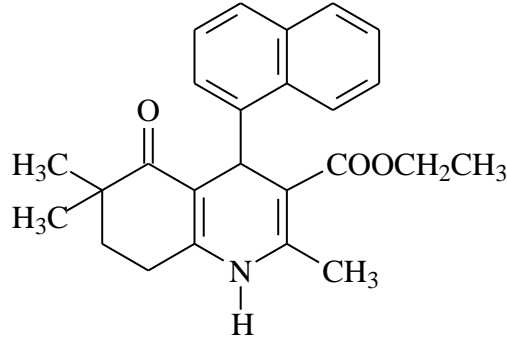
¹³C-NMR spektrumunda 18.1, 22.9, 24.1, 24.9, 31.4, 38.8, 40.0, 50.3, 104.8, 110.7, 122.4, 125.0, 125.8, 126.0, 126.2, 126.5, 127.6, 129.7, 136.2, 142.2, 144.0, 149.3, 167.4 ve 199.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 398 (M+Na⁺, 100%), 344, 248, 156, 102, 70 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: C₂₄H₂₅NO₃ (M.A. 375.47) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	76.77	6.71	3.73
Bulunan :	76.72	6.75	3.75

Etil 2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat
(2)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, etil asetoasetat, 1-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %40'tır.

Bileşiğin erime derecesi 207-210°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3291 (N-H gerilim), 3069 (C-H gerilim, aromatik), 2962 (C-H gerilim, alifatik), 1694 (C=O gerilim, ester), 1642 (C=O gerilim, keton), 1463 (C=C gerilim), 1249 (C-O gerilim, ester) ve 781 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.74 (3H; s; 6-CH₃), 0.85 (3H; t; J:7.2 Hz, CH₂CH₃), 0.96 (3H; s; 6-CH₃), 1.61-1.76 (2H; m; H-7), 2.28 (3H; s; 2-CH₃), 2.50-2.56 (2H; m; H-8), 3.74 (2H; m; J:7.2 Hz, CH₂CH₃), 5.60 (1H; s; H-4), 7.31-8.69 (7H; m; Ar-H) ve 9.14 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

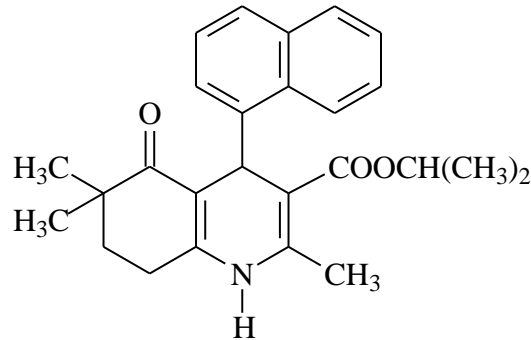
¹³C-NMR spektrumunda 13.8, 18.1, 23.0, 24.1, 24.9, 31.4, 34.0, 40.0, 58.8, 105.1, 110.8, 124.8, 125.0, 125.80, 125.83, 126.1, 127.5, 130.3, 132.6, 135.2, 143.9, 147.0, 149.2, 167.0 ve 199.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 412 (M+Na⁺, 100%), 390, 344, 262, 156, 102, 70 ve 56'da pikler görülür.

Analiz: C₂₅H₂₇NO₃ (M.A. 389.49) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	77.09	6.99	3.60
Bulunan :	77.05	6.95	3.62

İzopropil 2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (3)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izopropil asetoasetat, 1-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %40'tır.

Bileşiğin erime derecesi 208-211°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3293 (N-H gerilim), 3066 (C-H gerilim, aromatik), 2958 (C-H gerilim, alifatik), 1691 (C=O gerilim, ester), 1637 (C=O gerilim, keton), 1463 (C=C gerilim), 1249 (C-O gerilim, ester) ve 780 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.74 (3H; s; 6-CH₃), 0.96 (3H; s; 6-CH₃), 1.04 (3H; d; J:6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.18 (3H; d; J:6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.60-1.74 (2H; m; H-7), 2.29 (3H; s; 2-CH₃), 2.49-2.55(2H; m; H-8),4.62 (1H; m; CH(CH₃)₂), 5.57 (1H; s; H-4), 7.31-8.72 (7H; m; Ar-H) ve 9.11 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

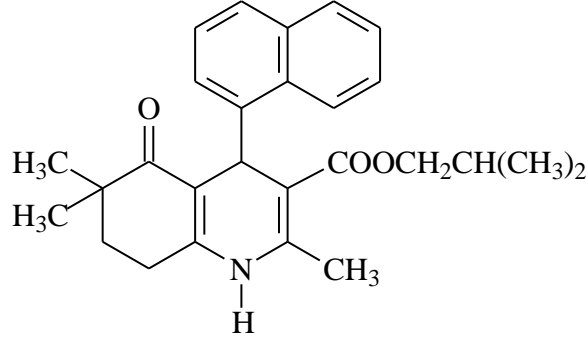
¹³C-NMR spektrumunda 18.1, 20.8, 21.5, 23.0, 24.1, 24.9, 31.5, 34.0, 40.0, 65.7, 105.6, 110.7, 124.7, 125.0, 125.7, 126.0, 126.2, 126.3, 127.5, 130.4, 132.5, 143.7, 147.1, 149.2, 166.4 ve 199.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 426 (M+Na⁺, 100%), 276, 234, 156, 102, 74 ve 60'da pikler görülür.

Analiz : C₂₆H₂₉NO₃ (M.A. 403.52) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	77.39	7.24	3.47
Bulunan :	77.34	7.26	3.45

İzobutil 2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (4)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izobutil asetoasetat, 1-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %36'dır.

Bileşiğin erime derecesi 167-170°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3299 (N-H gerilim), 2948 (C-H gerilim, alifatik), 1697 (C=O gerilim, ester), 1646 (C=O gerilim, keton), 1482 (C=C gerilim), 1289 (C-O gerilim, ester) ve 770 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.50 (3H; d; J:6.8 Hz; -CH(CH₃)₂), 0.63 (3H; d; J:6.8 Hz; -CH(CH₃)₂), 0.74 (3H; s; 6-CH₃), 0.96 (3H; s; 6-CH₃), 1.47-1.59 (1H; m; -CH(CH₃)₂), 1.59-1.75(2H; m; H-7), 2.31 (3H; s; 2-CH₃), 2.49-2.55(2H; m; H-8), 3.46-3.56 (2H; m; O-CH₂CH(CH₃)₂), 5.61 (1H; s; H-4), 7.31-8.73 (7H; m; Ar-H) ve 9.17 (1H; s; N-H)ppm'de pikler görülür.

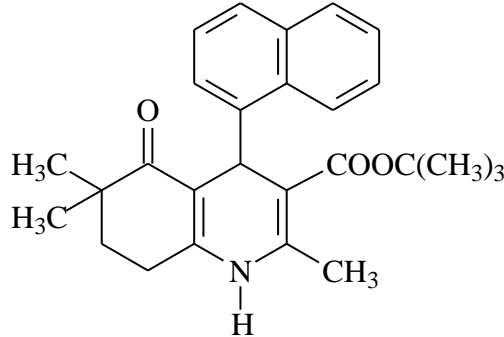
¹³C-NMR spektrumunda 18.2, 19.0, 22.5, 24.0, 25.3, 27.8, 34.3, 36.7, 39.9, 69.7, 102.6, 108.9, 125.1, 125.8, 126.5, 127.1, 127.3, 127.8, 131.5, 132.8, 135.4, 138.7, 145.1, 145.9, 150.0, 166.2 ve 199.8 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 440 (M+Na⁺, 100%), 296, 290, 156, 102, 74 ve 60'da pikler görülür.

Analiz : C₂₇H₃₁NO₃ (M.A. 417.55) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	77.67	7.48	3.35
Bulunan :	77.71	7.45	3.34

tert-Butil 2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (5)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, tert-butil asetoasetat, 1-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %63'tür.

Bileşiğin erime derecesi 240-243°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3212 (N-H gerilim), 3050 (C-H gerilim, aromatik), 2968 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, ester), 1655 (C=O gerilim, keton), 1495 (C=C gerilim), 1294 (C-O gerilim, ester) ve 774 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.75 (3H; s; 6-CH₃), 0.96 (3H; s; 6-CH₃), 1.10 (9H; s; -C(CH₃)₃), 1.59-1.74 (2H; m; H-7), 2.22 (3H; s; 2-CH₃), 2.49-2.54 (2H; m; 8-H), 5.55 (1H; s; H-4), 7.29-8.72 (7H; m; Ar-H) ve 9.03 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

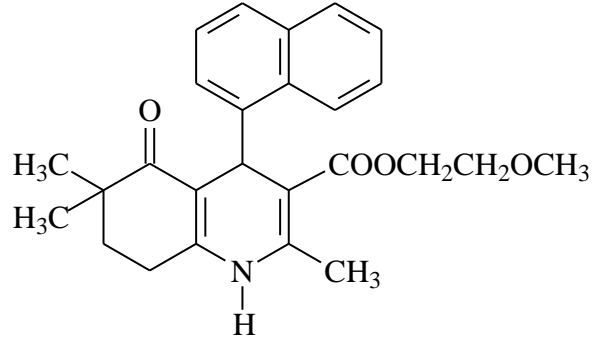
¹³C-NMR spektrumunda 18.0, 23.0, 24.1, 25.0, 27.7, 32.0, 33.9, 40.0, 78.8, 107.0, 110.2, 124.8, 125.0, 125.8, 126.0, 126.1, 126.2, 127.5, 130.3, 132.7, 142.0, 146.4, 149.5, 166.7 ve 199.4 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 440 (M+Na⁺, 100%), 418, 384, 362, 234 ve 60'da pikler görülür.

Analiz : C₂₇H₃₁NO₃ (M.A. 417.55) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	77.67	7.48	3.35
Bulunan :	77.65	7.51	3.32

2-Metoksietil 2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (6)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, 2-metoksietil asetoasetat, 1-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %58'dir.

Bileşiğin erime derecesi 194-197°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3299 (N-H gerilim), 2919 (C-H gerilim, alifatik), 1696 (C=O gerilim, ester), 1660 (C=O gerilim, keton), 1486 (C=C gerilim), 1270 cm⁻¹'de (C-O gerilim, ester) ve 780 cm⁻¹'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.74 (3H; s; 6-CH₃), 0.96 (3H; s; 6-CH₃), 1.61-2.56 (4H; m; H-7,8), 2.29 (3H; s; 2-CH₃), 3.11 (3H; s; O-CH₃), 3.21 (2H; m; COOCH₂-), 3.84 (2H; m; -CH₂CH₂O), 5.60 (1H; s; H-4), 7.31-8.70 (7H; m; Ar-H) ve 9.18 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

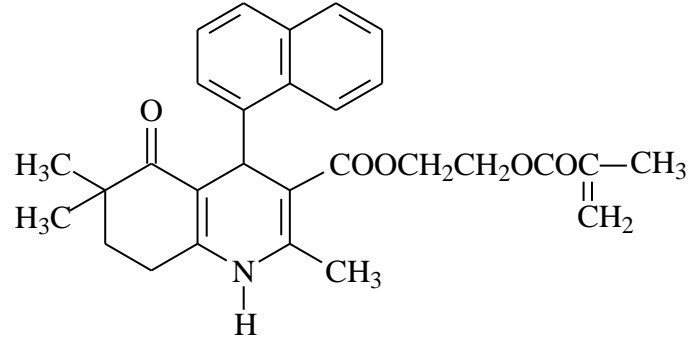
¹³C-NMR spektrumunda 18.2, 23.0, 24.1, 24.9, 31.4, 33.9, 40.0, 57.8, 62.0, 69.5, 104.8, 110.8, 124.9, 125.0, 125.7, 125.8, 126.1, 126.2, 127.5, 130.3, 132.7, 144.3, 146.8, 149.2, 166.9 ve 199.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 442 (M+Na⁺, 100%), 398, 344, 292, 120, 102, 71 ve 60'da pikler görülür.

Analiz : C₂₆H₂₉NO₄(M.A. 419.52) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	74.44	6.97	3.34
Bulunan :	74.42	7.01	3.33

**2-(Metakriloiloksi)etil 2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-
hekzahidrokinolin-3-karboksilat (7)**



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, 2-(metakriloiloksi)etil asetoasetat, 1-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %28'dir.

Bileşiğin erime derecesi 152-155°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3291 (N-H gerilim), 3070 (C-H gerilim, aromatik), 2959 (C-H gerilim, alifatik), 1703 (C=O gerilim, ester), 1650 (C=O gerilim, keton), 1485 (C=C gerilim), 1293 (C-O gerilim, ester) ve 780 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.73 (3H; s; 6-CH₃), 0.95 (3H; s; 6-CH₃), 1.62-1.72 (2H; m; H-7), 1.79 (3H; s; -C(CH₂)CH₃), 2.29(3H; s; 2-CH₃), 2.49-2.56 (2H; m; H-8), 3.92-4.04 (4H; m; -OCH₂CH₂O-), 4.99 (1H; s; H-4), 5.59-5.88 (2H; m; -C(CH₃)=CH₂), 7.31-8.68 (7H; m; Ar-H) ve 9.20 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

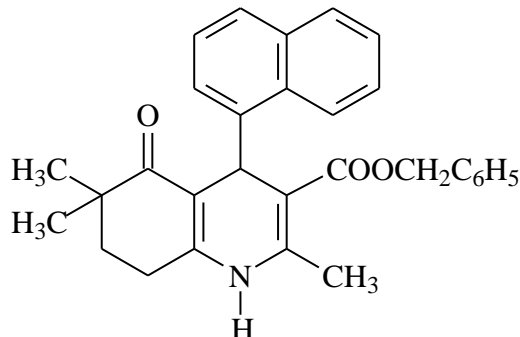
¹³C-NMR spektrumunda 18.4, 18.7, 22.8, 24.2, 25.0, 34.1, 36.3, 40.1, 61.2, 62.9, 102.6, 109.1, 125.1, 125.7, 126.6, 127.2, 127.4, 127.5, 131.5, 132.7, 133.8, 134.7, 135.2, 145.1, 145.5, 149.6, 166.0, 167.1 ve 199.5 ppm'de pikler görülür

Kütle spektrumunda (m/z) 496 (M+Na⁺, 100%), 474, 352, 344, 278, 156, 112, 102 ve 60'da pikler görülür.

Analiz : C₂₉H₃₁NO₅(M.A. 473.57) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	73.55	6.60	2.96
Bulunan :	73.50	6.57	2.95

Benzil 2,6,6-trimetil-4-(1-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (8)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, benzil asetoasetat, 1-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %58'dir.

Bileşiğin erime derecesi 164-167°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3324 (N-H gerilim), 3045 (C-H gerilim, aromatik), 2957 (C-H gerilim, alifatik), 1710 (C=O gerilim, ester), 1659 (C=O gerilim, keton), 1481 (C=C gerilim), 1274 (C-O gerilim, ester), 779 cm⁻¹ (C-H eğilme, naftalen), 770 ve 729 cm⁻¹ de (C-H bükülme, monosüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.74 (3H; s; 6-CH₃), 0.95 (3H; s; 6-CH₃), 1.60-2.56 (4H; m; H-7,8), 2.30 (3H; s; 2-CH₃), 4.73, 4.87 (2H; AB sistem; J_{AB}=12.4 Hz, COOCH₂C₆H₅), 5.63 (1H; s; H-4), 6.91-8.63 (7H; m; Ar-H), 6.91-8.63 (5H; m; -C₆H₅) ve 9.21 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

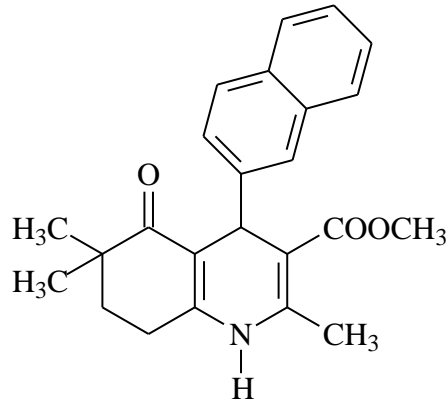
¹³C-NMR spektrumunda 18.3, 23.0, 24.1, 24.9, 31.4, 33.9, 40.0, 64.5, 104.7, 110.9, 124.9, 125.0, 125.6, 125.7, 126.1, 126.2, 126.4, 127.5, 127.6, 128.1, 130.3, 132.7, 135.3, 136.4, 137.2, 144.7, 146.7, 149.2, 166.7 ve 199.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 474 (M+Na⁺, 100%), 452, 325, 324, 234, 102, 91, 60 ve 57'de pikler görülür.

Analiz : C₃₀H₂₉NO₃ (M.A. 451.57) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	79.80	6.47	3.10
Bulunan :	79.83	6.45	3.09

Metil 2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (9)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, metil asetoasetat, 2-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %87'dir.

Bileşiğin erime derecesi 256-259°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3280 (N-H gerilim), 3058 (C-H gerilim, aromatik), 2960 (C-H gerilim, alifatik), 1702 (C=O gerilim, ester), 1645 (C=O gerilim, keton), 1470 (C=C gerilim), 1284 (C-O gerilim, ester) ve 781 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.87 (3H; s; 6-CH₃), 0.99 (3H; s; 6-CH₃), 1.57-1.75 (2H; m; H-7), 2.32 (3H; s; 2-CH₃), 2.50-2.55 (2H;m; H-8), 3.53 (3H; s; O-CH₃), 5.06 (1H; s; H-4), 7.36-7.82 (7H; m; Ar-H) ve 9.19 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

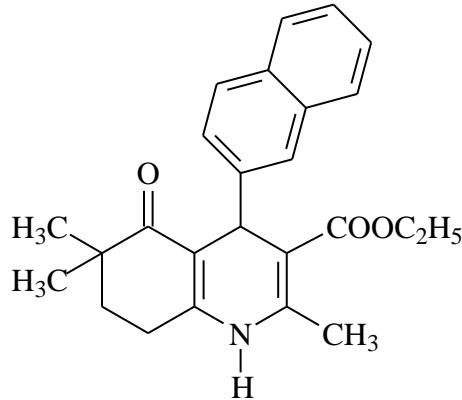
¹³C-NMR spektrumunda 18.3, 22.8, 24.1, 25.1, 34.0, 35.9, 40.0, 50.6, 102.5, 109.0, 124.8, 125.1, 125.7, 126.5, 127.2, 127.4,127.6, 131.5, 132.8, 145.0, 145.4, 149.8, 167.4 ve 199.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 398 (M+Na⁺), 376, 344, 248 (100%), 156, 102, 71 ve 57'de pikler görülür.

Analiz : C₂₄H₂₅NO₃(M.A. 375.47) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	76.77	6.71	3.73
Bulunan :	76.69	6.70	3.75

Etil 2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (10)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, etil asetoasetat, 2-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %80'dir.

Bileşiğin erime derecesi 241-244°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3289 (N-H gerilim), 3061 (C-H gerilim, aromatik), 2961 (C-H gerilim, alifatik), 1696 (C=O gerilim, ester), 1648 (C=O gerilim, keton), 1490 (C=C gerilim) 1258 (C-O gerilim, ester) ve 784 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.86 (3H; s; 6-CH₃), 0.99 (3H; s; 6-CH₃), 1.13 (3H; t; J: 7.08 Hz; CH₂CH₃), 1.68-1.77 (2H; m; H-7), 2.31 (3H; s; 2-CH₃), 2.50-2.55 (2H; m; H-8), 3.98 (2H; q; J: 7.08 Hz, CH₂CH₃), 5.04 (1H; s; H-4), 7.36-7.81 (7H; m; Ar-H), 9.14 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

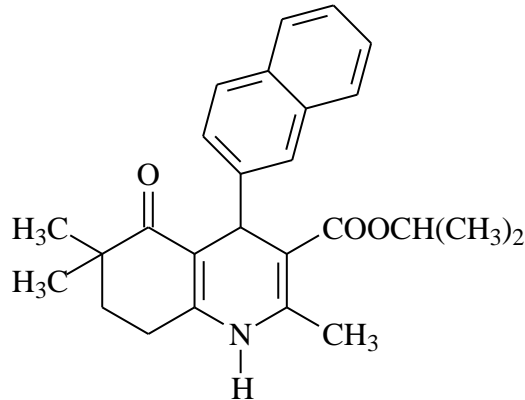
¹³C-NMR spektrumunda 14.1, 18.3, 22.9, 24.1, 25.0, 34.1, 36.2, 40.0, 59.0, 102.9, 108.9, 125.10, 125.15, 125.7, 126.6, 127.2, 127.3, 127.6, 131.5, 132.7, 145.0, 145.1, 149.8, 166.9 ve 199.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 412 (M+Na⁺, 100%), 390, 344, 262, 156, 102, 71 ve 57'de pikler görülür.

Analiz : C₂₅H₂₇NO₃ (M.A. 389.49) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	77.09	6.99	3.60
Bulunan :	77.06	6.95	3.59

İzopropil 2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (11)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izopropil asetoasetat, 2-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %65'tir.

Bileşiğin erime derecesi 256-259°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3283 (N-H gerilim), 3060 (C-H gerilim, aromatik), 2964 (C-H gerilim, alifatik), 1695 (C=O gerilim, ester), 1642 (C=O gerilim, keton), 1485 (C=C gerilim), 1273 (C-O gerilim, ester) ve 784 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.86 (3H; s; 6-CH₃), 0.99 (3H; s; 6-CH₃), 1.02 (3H; d; J:6.2 Hz; CH(CH₃)₂), 1.19 (3H; d; J: 6.2 Hz; CH(CH₃)₂), 1.60-1.75 (2H; m; H-7), 2.29 (3H; s; 2-CH₃), 2.50-2.56 (2H; m; H-8), 4.78-4.81 (1H; m; CH(CH₃)₂), 5.01 (1H; s; H-4), 7.36-7.80 (7H; m; Ar-H), 9.10 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

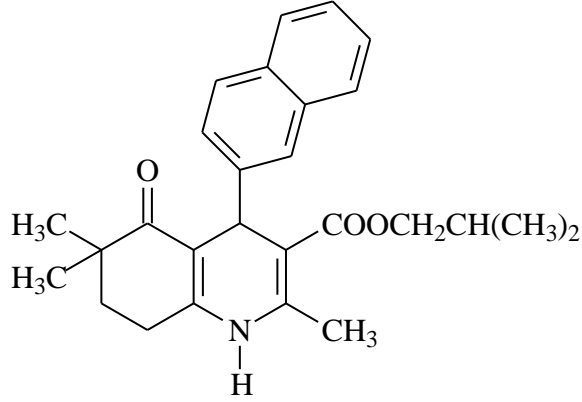
¹³C-NMR spektrumunda 18.2, 21.5, 21.8, 22.9, 24.1, 25.0, 34.1, 36.4, 40.0, 66.0, 103.3, 108.9, 125.0, 125.3, 125.7, 126.7, 127.23, 127.29, 127.5, 131.5, 132.6, 144.7, 145.2, 149.9, 166.4 ve 199.4 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 426 (M+Na⁺, 100%), 404, 344, 276, 234, 102, 71 ve 57'de pikler görülür.

Analiz : C₂₆H₂₉NO₃ (M.A. 403.52) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	77.39	7.24	3.47
Bulunan :	77.35	7.22	3.44

İzobutil 2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (12)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, izobutil asetoasetat, 2-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %73'tür.

Bileşiğin erime derecesi 288-291°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3288 (N-H gerilim), 3056 (C-H gerilim, aromatik), 2962 (C-H gerilim, alifatik), 1704 (C=O gerilim, ester), 1654 (C=O gerilim, keton), 1493 (C=C gerilim), 1287 (C-O gerilim, ester) ve 755 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.77 (3H; d; J:6.8 Hz; -CH(CH₃)₂), 0.79 (3H; d; J: 6.8 Hz - CH(CH₃)₂), 0.85 (3H; s; 6-CH₃), 0.99 (3H; s; 6-CH₃), 1.63-1.74 (1H; m; -CH(CH₃)₂), 1.76-1.83 (2H; m; H-7), 2.34 (3H; s; 2-CH₃), 2.49-2.53 (2H; m; H-8), 3.67-3.75 (2H; m; O-CH₂CH(CH₃)₂), 5.06 (1H; s; H-4), 7.37-7.79 (7H; m; Ar-H), 9.17 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

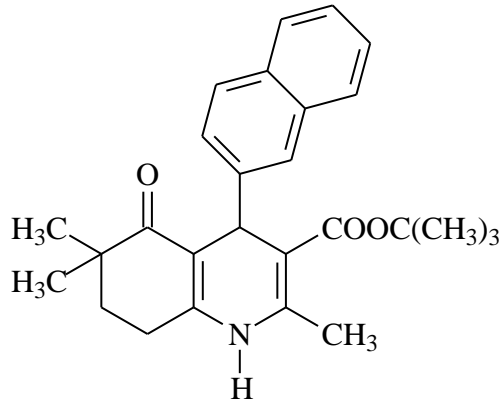
¹³C-NMR spektrumunda 18.4, 18.9, 22.9, 24.1, 25.1, 27.2, 34.0, 36.2, 40.0, 69.2, 102.6, 109.1, 125.1, 125.7, 126.6, 127.2, 127.4, 127.5, 131.5, 132.7, 135.2, 145.1, 145.5, 149.6, 166.9 ve 199.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 440 (M+Na⁺, 100%), 418, 344, 290, 157, 102, 71 ve 57'de pikler görülür.

Analiz : C₂₇H₃₁NO₃ (M.A. 417.55) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	77.67	7.48	3.35
Bulunan :	77.70	7.45	3.32

tert-Butil 2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (13)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, ter-butil asetoasetat, 2-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %79'dur.

Bileşiğin erime derecesi 266-269°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3283 (N-H gerilim), 3071 (C-H gerilim, aromatik), 2965 (C-H gerilim, alifatik), 1688 (C=O gerilim, ester), 1650 (C=O gerilim, keton), 1485 (C=C gerilim), 1275 (C-O gerilim, ester) ve 783 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.85 (3H; s; 6-CH₃), 0.99 (3H; s; 6-CH₃), 1.31 (9H; s; -C(CH₃)₃), 1.51-1.74 (2H; m; H-7), 2.26 (3H; s; 2-CH₃), 2.48-2.55 (2H; m; H-8), 4.96 (1H; s; H-4), 7.36-7.80 (7H; m; Ar-H), 9.02 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

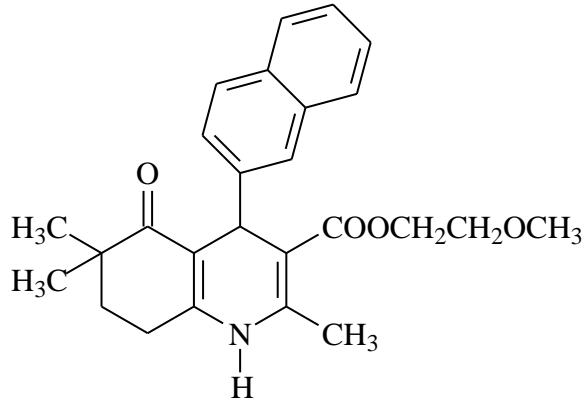
¹³C-NMR spektrumunda 18.2, 23.2, 24.1, 25.1, 27.8, 34.1, 36.7, 40.0, 78.7, 102.1, 108.7, 125.0, 125.2, 125.7, 126.7, 127.2, 127.5, 127.9, 128.2, 131.5, 132.7, 143.8, 145.3, 166.4 ve 199.3 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 440 (M+Na⁺, 100%), 384, 362, 344, 256, 234, 102, 60 ve 57'de pikler görülür.

Analiz : C₂₇H₃₁NO₃ (M.A. 417.55) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	77.67	7.48	3.35
Bulunan :	77.70	7.50	3.33

2-Metoksietil 2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (14)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, 2-metoksietil asetoasetat, 2- naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %85'dir.

Bileşiğin erime derecesi 74-77°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3296 (N-H gerilim), 3055 (C-H gerilim, aromatik), 2926 (C-H gerilim, alifatik), 1696 (C=O gerilim, ester), 1642 (C=O gerilim, keton), 1483 (C=C gerilim), 1271 (C-O gerilim, ester) ve 782 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.87 (3H; s; 6-CH₃), 0.99 (3H; s; 6-CH₃), 1.71-2.57 (4H; m; H-7,8), 2.30 (3H; s; 2-CH₃), 3.24 (3H; s; O-CH₃), 3.49 (2H; m; COOCH₂-), 4.06 (2H; m; -CH₂CH₂O), 5.04 (1H; s; H-4), 7.37-7.80 (7H; m; Ar-H), 9.17 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

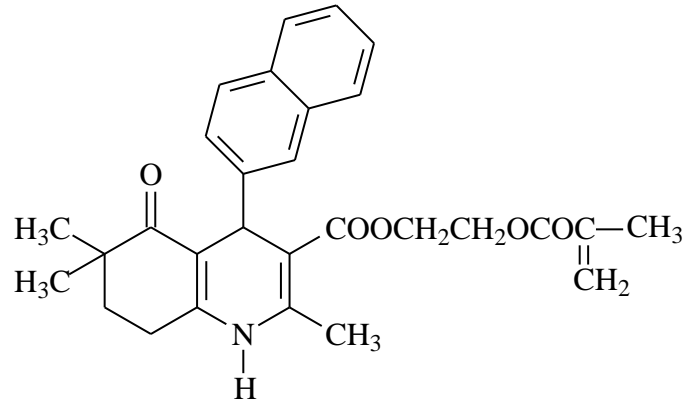
¹³C-NMR spektrumunda 18.3, 22.9, 24.1, 25.0, 34.1, 36.2, 40.1, 57.9, 62.2, 69.9, 102.8, 108.9, 125.0, 125.1, 125.6, 126.6, 127.2, 127.3, 127.6, 131.6, 132.7, 145.1, 145.3, 149.9, 166.8 ve 199.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 442 (M+Na⁺, 100%), 420, 344, 298, 156, 102, 74 ve 60'da pikler görülür.

Analiz : C₂₆H₂₉NO₄(M.A. 419.52) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	74.44	6.97	3.34
Bulunan :	74.38	6.94	3.37

**2-(Metakriloiloksi)etil 2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-
hekzahidrokinolin-3-karboksilat (15)**



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, 2-(metakriloiloksi)etil asetoasetat, 2-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %47'dir.

Bileşiğin erime derecesi 154-157°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3191 (N-H gerilim), 3065 (C-H gerilim, aromatik), 2943 (C-H gerilim, alifatik), 1714 (C=O gerilim, ester), 1667 (C=O gerilim, keton), 1485 (C=C gerilim), 1284 (C-O gerilim, ester) ve 783 cm⁻¹ 'de (C-H eğilme, naftalen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.82 (3H; s; 6-CH₃), 0.95 (3H; s; 6-CH₃), 1.63-1.72 (2H; m; H-7), 1.75 (3H; s; -C(CH₂)CH₃), 2.27(3H; s; 2-CH₃), 2.45-2.51 (2H; m; H-8), 4.11-4.25 (4H; m; -OCH₂CH₂O-), 4.99 (1H; s; H-4), 5.54-5.88 (2H; m; -C(CH₃)=CH₂), 7.31-7.74 (7H; m; Ar-H), 9.16 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

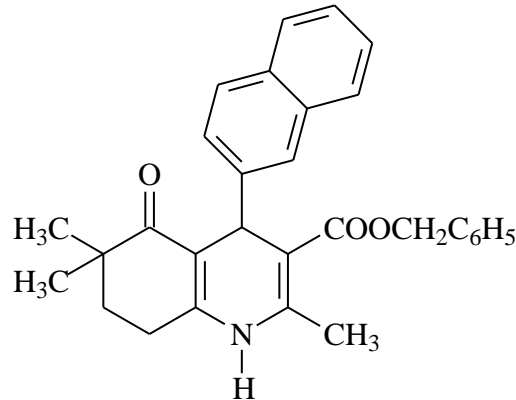
¹³C-NMR spektrumunda 18.3, 18.8, 23.4, 24.6, 25.5, 34.6, 36.6, 40.6, 61.4, 63.1, 102.9, 109.7, 125.51, 125.56, 126.1, 126.4, 127.0, 127.6, 127.8, 128.0, 132.1, 133.2, 135.9, 145.6, 146.3, 150.1, 166.8, 167.1 ve 200.0 ppm'de pikler görülür

Kütle spektrumunda (m/z) 496 (M+Na⁺, 100%), 474, 344, 113, 87, 71 ve 57'de pikler görülür.

Analiz : C₂₉H₃₁NO₅(M.A. 473.57) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	73.55	6.60	2.96
Bulunan :	73.59	6.62	2.96

Benzil 2,6,6-trimetil-4-(2-naftil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (16)



4,4-Dimetilsikloheksan-1,3-dion, benzil asetoasetat, 2-naftalen karbaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim %68'dir.

Bileşiğin erime derecesi 172-175°C'dir. Sarı renkli toz maddedir. Su, petrol eteri (40-60 °C), n-hekzan ve sikloheksanda çözünmez; metanol, etanol, dimetilformamit, asetonitril, aseton ve kloroformda çözünür.

IR spektrumunda 3308 (N-H gerilim), 2924 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, ester), 1651 (C=O gerilim, keton), 1483 (C=C gerilim), 1283 (C-O gerilim, ester), 780 (C-H eğilme, naftalen), 742 ve 697 cm⁻¹'de (C-H bükülme, monosüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.85 (3H; s; 6-CH₃), 0.98 (3H; s; 6-CH₃), 1.68-2.55 (4H; m; H-7,8), 2.33 (3H; s; 2-CH₃), 4.97, 5.05 (2H; AB system; J_{AB}=13.2 Hz, COOCH₂C₆H₅), 5.06 (1H; s; H-4), 7.16-7.80 (7H; m; Ar-H), 7.16-7.80 (5H; m; -C₆H₅), 9.21 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

¹³C-NMR spektrumunda 18.8, 23.4, 24.6, 25.5, 34.5, 36.7, 40.6, 65.2, 102.9, 109.6, 125.6, 125.7, 126.1, 127.1, 127.7, 127.9, 128.11, 128.15, 128.2, 128.6, 132.1, 133.2, 135.1, 136.9, 137.1, 145.5, 146.4, 150.2, 167.1 ve 200.0 ppm'de pikler görülür.

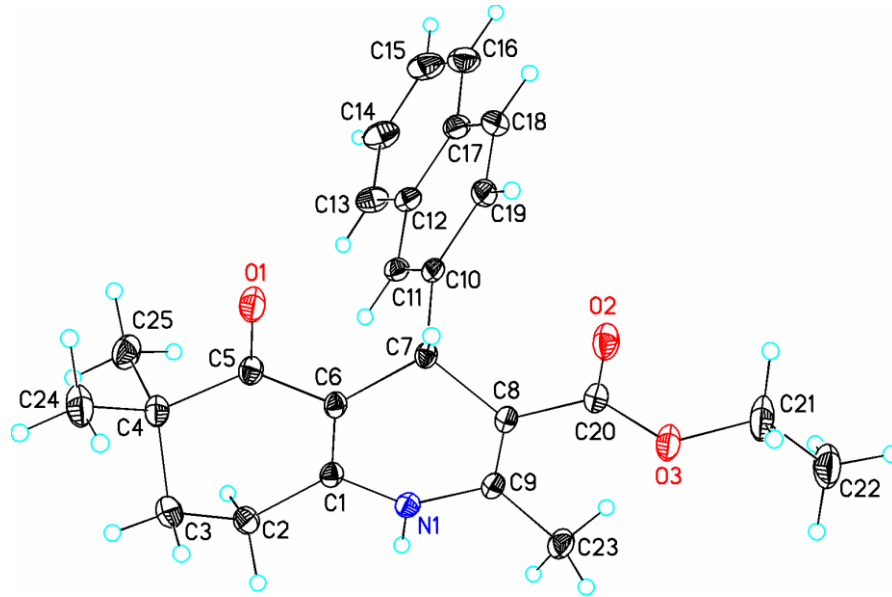
Kütle spektrumunda (m/z) 474 (M+Na⁺, 100%), 452, 324, 234, 102, 91, 71 ve 57'de pikler görülür.

Analiz : C₃₀H₂₉NO₃ (M.A. 451.57) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	79.80	6.47	3.10
Bulunan :	79.78	6.49	3.09

4.2. X-Işınları Analizi

Sentezi yapılan bileşiklerden sadece bileşik 10'un X-ışınları analizi gerçekleştirilmiştir. X-ışınları kristalografik analiz sonuçlarını değerlendirmede aşağıdaki numaralandırma sistemi kullanılmıştır.



Şekil 4.1. Bileşik 10'un X-ışınları değerlendirilmesinde kullanılan numaralandırma. X-ışınları analizine ilişkin veriler Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Bileşik 10'un kristalografik analiz verileri.

Ampirik formül	$C_{25}H_{27}NO_3$
Molekül ağırlığı	389.48
Kristal sistemi	Ortotrombik
Space grubu	<i>Pbca</i>
a (Å), b (Å), c (Å)	10.5179 (2), 12.1144 (3), 33.6297 (8)
α (°), β (°), γ (°)	90, 90, 90
Hacim (Å ³)	4285.03 (18)
Z	8
D (hesaplanan) (gcm ⁻³)	1.207
F000	1664

Lineer absorpsiyon katsayısı (mm ⁻¹)	0.63
Absorpsiyon doğrulama tipi type	multi-scan
Kristal şekli (mm)	0.50 x 0.35 x 0.30
Diffraksiyon saçılma tipi	CuK _α
λ (Å)	1.54184
Monokromatör	Graphite
Diffraksiyon ölçme cihaz tipi	Xcalibur, Ruby, Gemini
Diffraksiyon ölçme cihaz	ωscans
Toplam yansıma sayısı	15413
Bağımsız yansıma sayısı	4374
I > 2σ(I) için toplam yansıma	3821
R _{int}	0.029
h, k, l ranges	-12→12, -13→14, -38→41
θ _{min} , θ _{max} range (°)	-4.96, 75.64
Solüsyon	Direct methods, SHELXS-97, SHELXL-97, SHELXTL
Leastsquaresrefine weightingdetails	w = 1/[σ ² (F _o ²) + (0.0764P) ² + 1.7455P] where P = (F _o ² + 2F _c ²)/3
Değişken sayısı	270
R	0.0479
wR	0.1326
S(F ²)	1.043
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e/Å ³)	0.39, -0.23

Tablo 4.2. Seçilmiş bağlar ve uzunlukları (Å), ile torsiyon (burulma) açıları (°).

O1—C5	1.2319 (19)	O3—C21	1.450 (2)
O2—C20	1.216 (2)	N1—C1	1.3642 (19)
O3—C20	1.3441 (18)	N1—C9	1.3905 (19)

C20—O3—C21	116.23 (13)	C11—C10—C7	121.60 (13)
C1—N1—C9	122.72 (13)	C19—C10—C7	119.49 (13)
N1—C1—C2	116.62 (13)	C10—C11—C12	121.39 (14)
O1—C5—C6	121.45 (13)	C15—C16—C17	120.98 (18)
O1—C5—C4	119.16 (13)	O2—C20—O3	122.15 (14)
C8—C9—N1	119.09 (13)	O2—C20—C8	123.13 (13)
C8—C9—C23	128.34 (14)	O3—C20—C8	114.71 (13)
N1—C9—C23	112.55 (13)	O3—C21—C22	107.31 (16)
C11—C10—C19	118.83 (14)		
N1—C1—C2—C3	155.38 (13)	C1—N1—C9—C8	-12.6 (2)
C1—C2—C3—C4	48.82 (17)	C1—N1—C9—C23	165.63 (14)
C3—C4—C5—O1	-151.82 (14)	C21—O3—C20—O2	-4.3 (2)
C25—C4—C5—O1	87.90 (17)	C21—O3—C20—C8	175.61 (16)
N1—C1—C6—C5	-177.12 (13)	C9—C8—C20—O2	-169.51 (15)
N1—C1—C6—C7	6.2 (2)	C7—C8—C20—O2	11.6 (2)
O1—C5—C6—C1	176.76 (14)	C9—C8—C20—O3	10.6 (2)
O1—C5—C6—C7	-6.5 (2)	C7—C8—C20—O3	-168.32 (13)
C20—C8—C9—N1	170.78 (13)	C20—O3—C21— C22	-173.42 (18)
C7—C8—C9—N1	-10.4 (2)		

Bileşik 10'un oluşturduğu hidrojen bağına ilişkin değerler Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hidojen bağı geometrisi (Å , °)

D—H···A	D—H	H···A	D···A	D—H···A
C7—H7A···O2	0.98	2.45	2.8122(17)	101.6
N1—H1N···O1 ⁱ	0.83(2)	1.99(2)	2.8150(17)	171.6(19)
C23—H23B···O1 ⁱ	0.96	2.52	3.346(2)	143.7
Simetri kodu: (i) -x+3/2, y+1/2, z.				

4.3. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezlenen bileşikler ve nifedipinin 2,5 mM Ca²⁺ ile kastrılmış izole tavşan mide fundus düz kas doku şeritlerindeki gevşeme cevapları, çözücü olarak kullanılan DMSO'nun bu deney koşullarındaki değerleri ile birlikte Tablo 4.4'te verilmiştir.

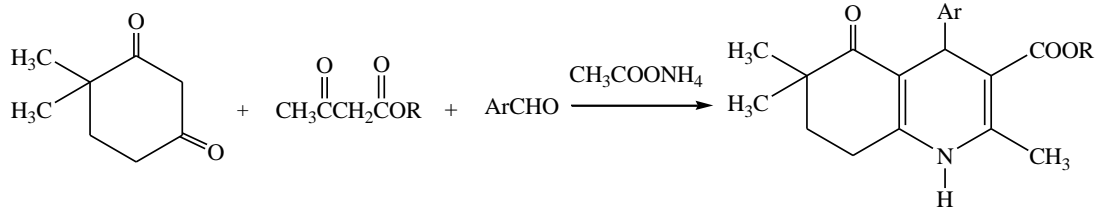
Tablo 4.4. Bileşikler ve nifedipinin izole tavşan gastrik fundus düz kas şeritlerindeki maksimum gevşeme cevapları (Emax) ve pD2 değerleri.

Madde*	Emax	pD2
1	81,20 ± 10,26	5, 42 ± 0,71
2	92,78 ± 8,98	5, 53 ± 0,65
3	77,42 ± 4,71	4, 63 ± 0,37
4	45,52 ± 9,10	4, 92 ± 0,66
5	53,32 ± 7,53	5, 00 ± 0,57
6	92,54 ± 9,31	5, 56 ± 0,67
7	61,50 ± 5,29	4, 95 ± 0,42
8	43,17 ± 5,97	5, 39 ± 0,47
9	63,93 ± 5,90	4, 52 ± 0,47
10	42,30 ± 4,67	5, 31 ± 0,37
11	50,42 ± 10,07	4, 37 ± 0,70
12	36,88 ± 5,96	6, 09 ± 0,47
13	48,90 ± 10,41	5, 37 ± 0,71
14	93,68 ± 8,15	4, 67 ± 0,61
15	56,33 ± 5,94	5, 07 ± 0,47
16	21,94 ± 3,68	6, 34 ± 0,26
Nifedipin	100,00 ± 2,18	8, 33 ± 0,04
DMSO	11,35 ± 2,25	6, 31 ± 0,05

* p < 0.05, n = 6

5. TARTIŞMA

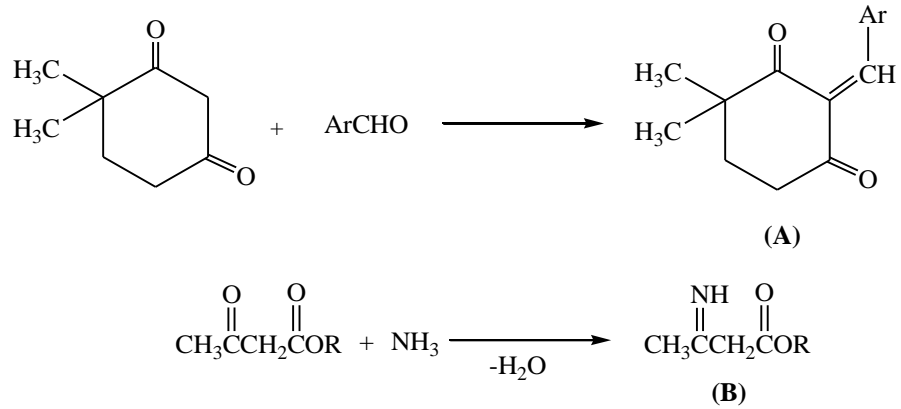
Bu çalışmada alkil 2,6,6-trimetil-4-(1- veya 2-)naftil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Bileşik **1-16**) yapısına sahip, on altı bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin sentezi, 4,4-dimetil-1,3-siklohezdion, uygun alkil asetoasetat ve 1- ve 2-naftalenkarbaldehitin, metanol içinde reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir.

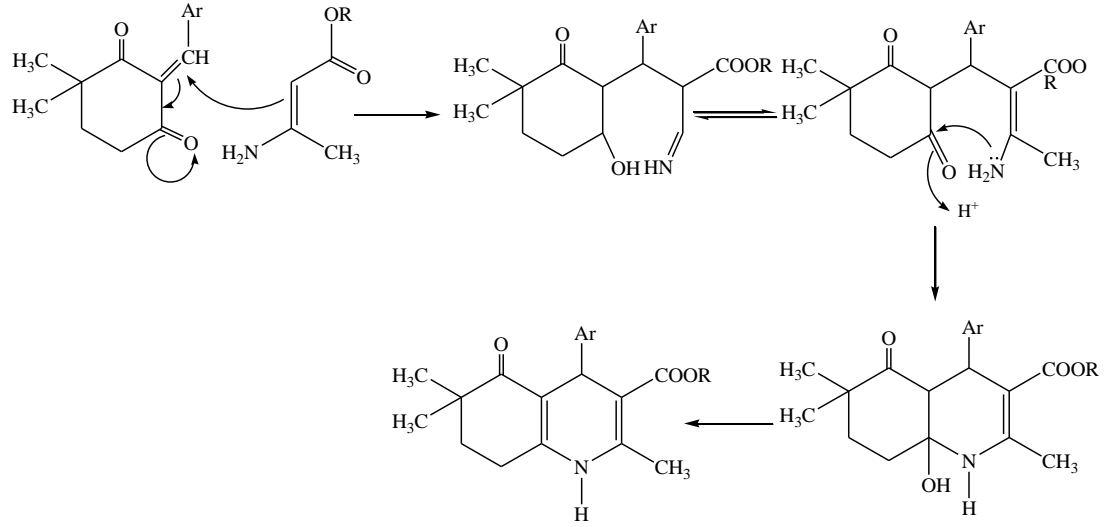


Ar: 1-naftil, 2-naftil

R: CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCOC(CH₃)=CH₂, CH₂C₆H₅

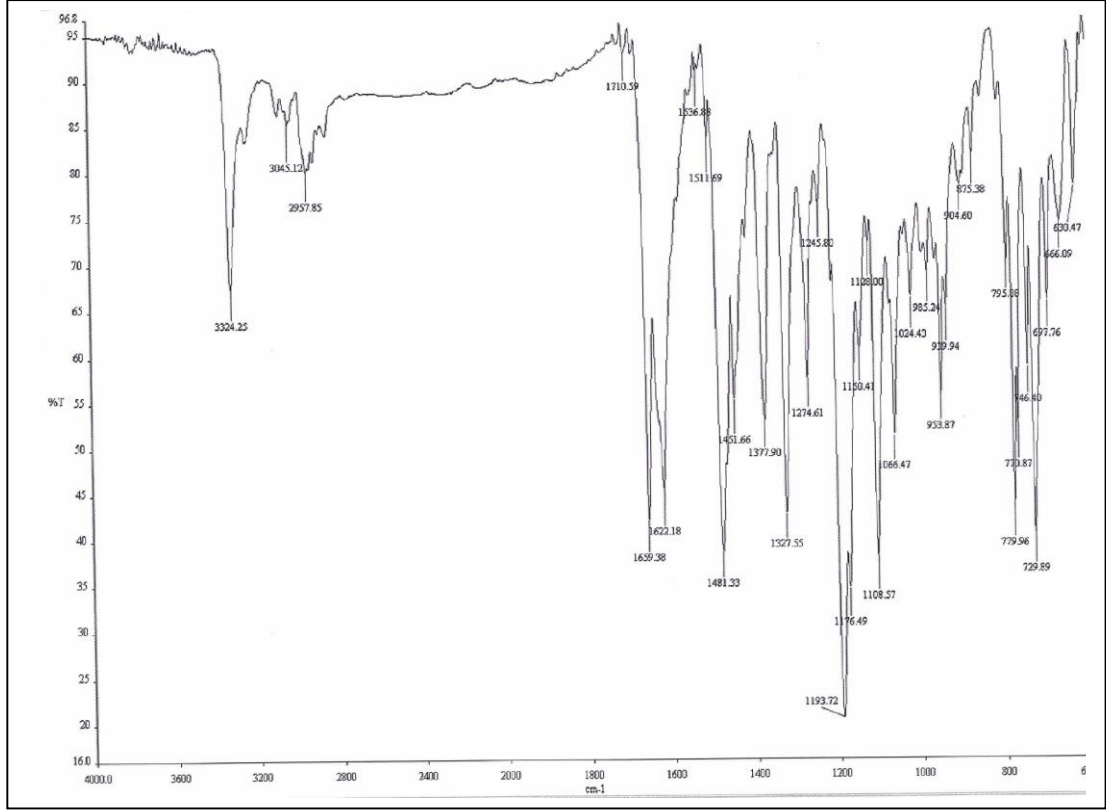
Hantzsch reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyonda; aktif metilen bileşiğinin aldehitle reaksiyonu sonucu oluşan alken türevi, azot kaynağı olarak kullanılan amonyum asetat varlığında önce hidrositetrahidropiridin türevini oluşmakta takiben yapıdan su ayrılması sonucu hekzahidrokinolin yapısı meydana gelmektedir.





Sentezlenen bileşiklerin yapılarının kanıtlanmasında; tüm bileşiklerin IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, kütle spektroskopisi analizleri ve bir bileşiğin (bileşik **10**) COSY spektral analizi ile kristal yapısı uygun olan aynı bileşiğin X ışınlarını kırınımı analizlerinden yararlanılmıştır. Ayrıca tüm bileşiklerin yapıları elementel analizleri yardımıyla doğrulanmıştır.

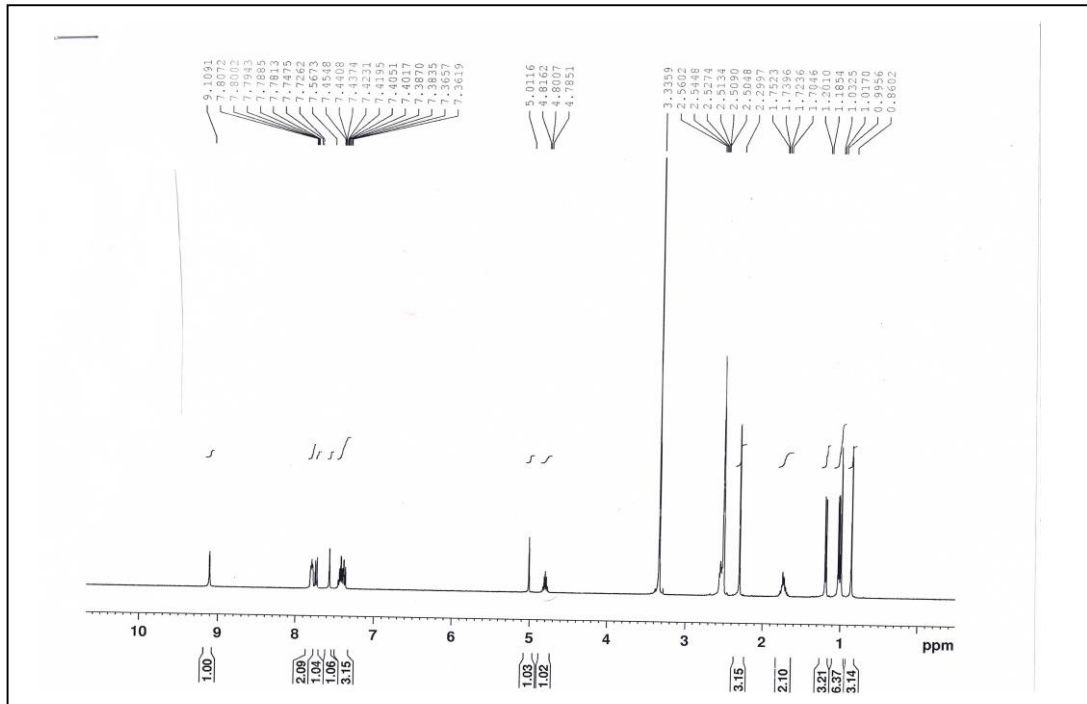
Sentezi yapılan bileşiklerin IR spektrumlarında, amin, ester, keton ve aromatik yapıyı tanımlayan karakteristik bantlar, literatürde benzer yapılar için verilen değerlerle uyum göstermektedir. Tüm bileşiklerin yapılarında bulunan N-H gruplarına ait gerilme bantları $3300\text{-}3280\text{ cm}^{-1}$ civarında, keton grubuna ait $\text{C}=\text{O}$ gerilim bantları, 1615 cm^{-1} civarında gözlenmiştir. Ester bantları, 1700 cm^{-1} civarında olup bu yapılar için genel kaynaklarda bildirilen değerlerle uyumludur. Aromatik C-H bükülme bantları da beklenen değerlerdedir. Örnek olarak bileşik **8**'in IR spektrumu Şekil 5.1'de verilmiştir.



Şekil 5.1. Bileşik 8'in IR spektrumu.

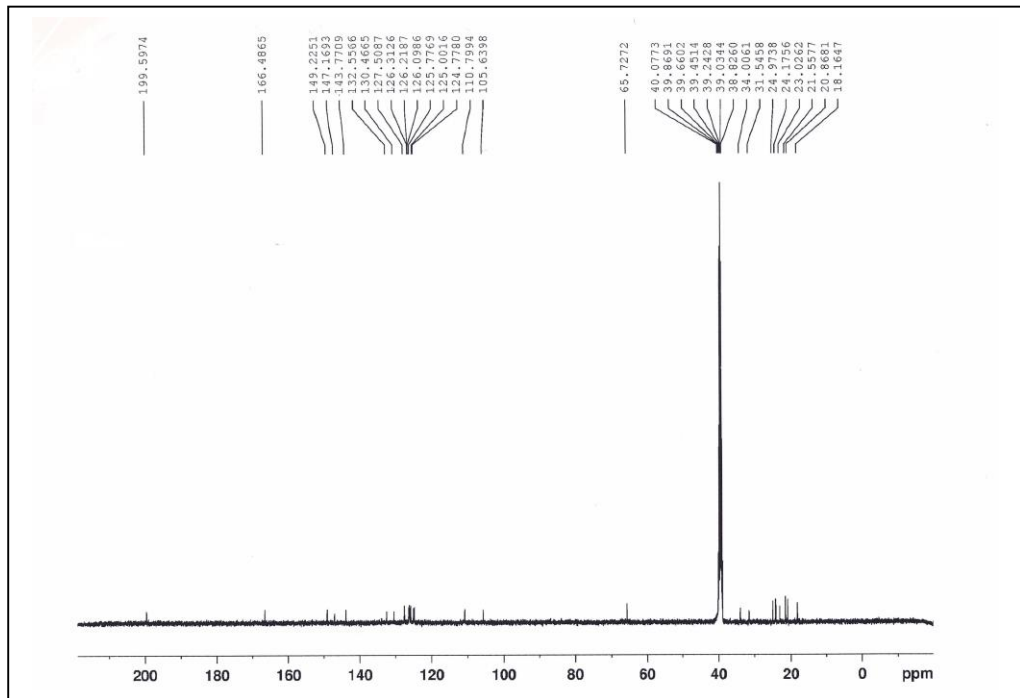
Bileşiklerin dōtoro DMSO içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında, iki numaralı konumdaki metil grupları 2.22-2.34 ppm arasında singlet, altı numaralı konumdaki metil grupları ise 0.73 ve 0.99 ppm civarında ayrı singletler halinde gözlenmiştir. Tüm bileşiklerde aromatik halkalara ait protonlar beklenen kimyasal kayma ve integral değerlerindedir. Hekzahidrokinolin halkasına ait metilen protonları (H7-H8) 1.51-2.56 ppm arasında multiyet olarak gözlenmişlerdir. Dört numaralı konumdaki metin protonu 4.96-5.63 ppm arasında singlet olarak izlenmiştir.

Bileşiklerin ester gruplarının içerdiği protonlara ait pikler uygun kimyasal kayma ve integral değerlerine sahiptir. N-H protonları 9 ppm civarında gözlenmektedir. Bileşik 11'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 5.2'de verilmiştir.



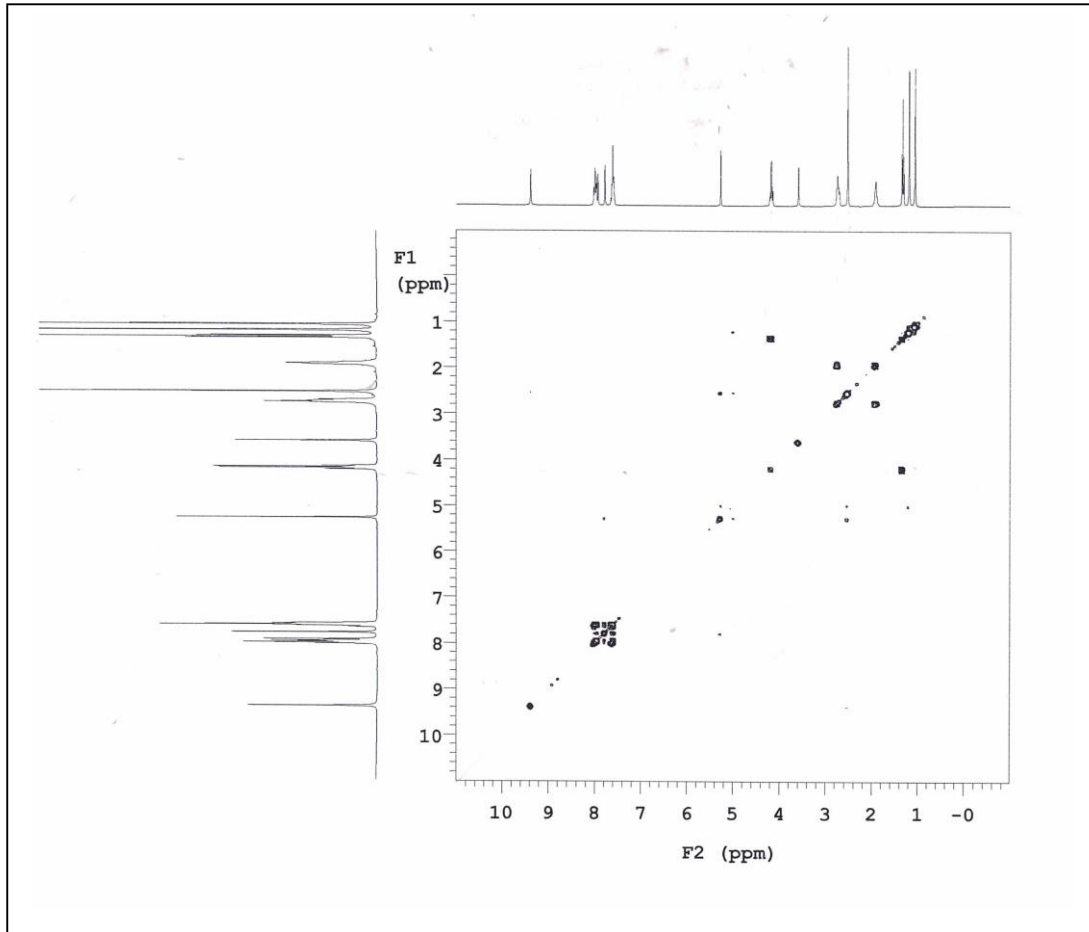
Şekil 5.2. Bileşik 11'in DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu.

Sentezi yapılan bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde; yapılarda bulunan karbon sayısına ve kimyasal kayma değerlerine uygun rezonanslar gözlenmektedir. Bileşik 3'ün ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.3'te verilmiştir.



Şekil 5.3. Bileşik 3'ün DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumu.

Bileşiklerden birinin (bileşik 10) COSY spektrumu dimetilsülfoksit içinde alınmıştır. Bileşiğin COSY (2D-1H-1H homonükleer korelasyonlu spektrum) spektrumunda, gruplar arasındaki proton etkileşimleri uygun değerlerde gözlenmiştir. Bileşik 10'un COSY spektrumu Şekil 5.4'te verilmiştir.

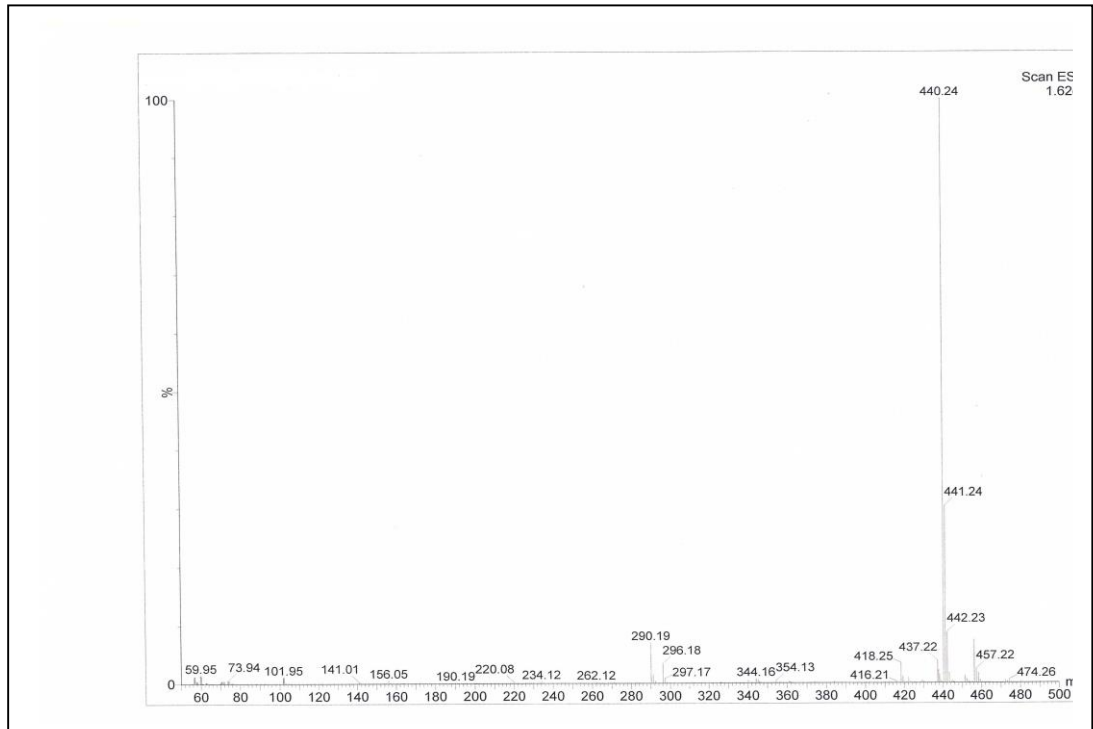
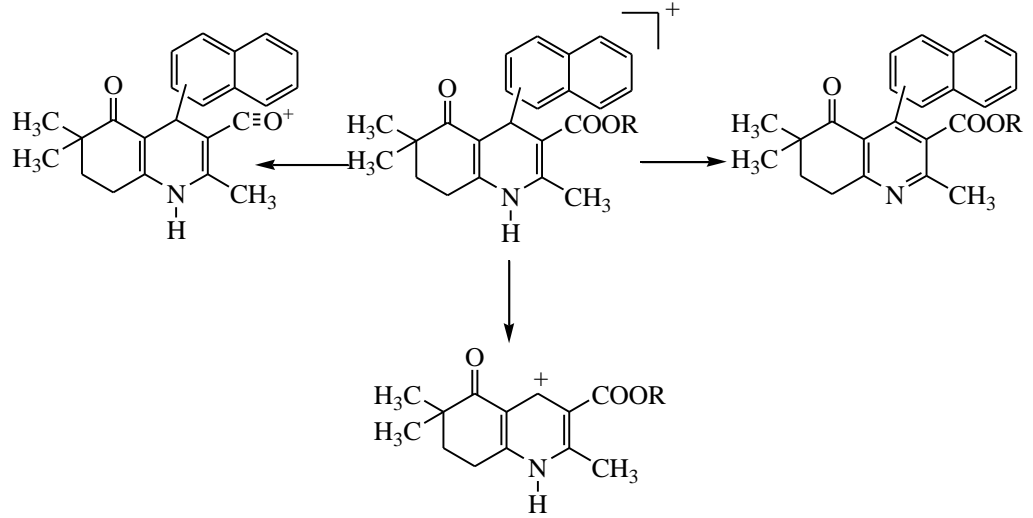


Şekil 5.4. Bileşik 10'un DMSO-d₆ içinde alınan COSY spektrumu.

Bileşiklerin kütle spektrumları, elektron sprey iyonizasyon (ESI) tekniği kullanılarak alınmıştır. Tüm bileşiklerin kütle spektrumunda M^+ iyonu tutulmasına bağlı olarak $M+Na^+$ pikleri gözlenmektedir. Bu pikler, tüm bileşiklerde temel piktir. Spektrumda dihidropiridin halkasının piridin halkasına dönüşümü sonucu oluşan M-1 pikleri gözlenmektedir. Ayrıca ileri parçalanma yapıdaki aril grubunun halkadan kopması ve ester grubunun yarılmasıyla oluşan pikler spektrumlarda gözlenmektedir.

Hekzahidrokinolin halkasının sikloheksan kısmının açılmasıyla oluşan iyonlara ait pikler temel pikleri vermektedir.

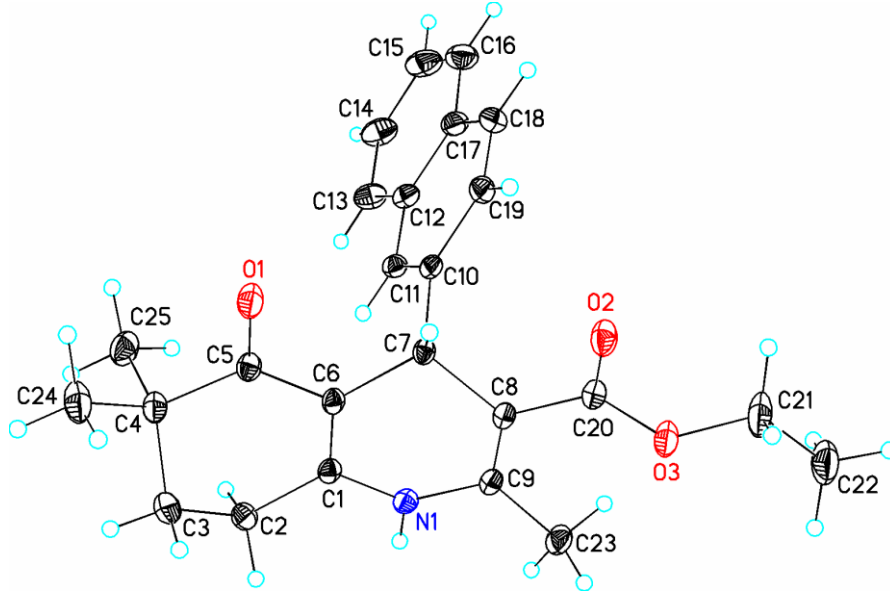
Elde edilen bulgular, literatürde benzer yapılar için bulunan değerlerle uyum göstermektedir. Şekil 5.5'te Bileşik 4'ün kütle spektrumu verilmiştir.



Şekil 5.5. Bileşik 4'ün ESI yöntemiyle alınan kütle spektrumu.

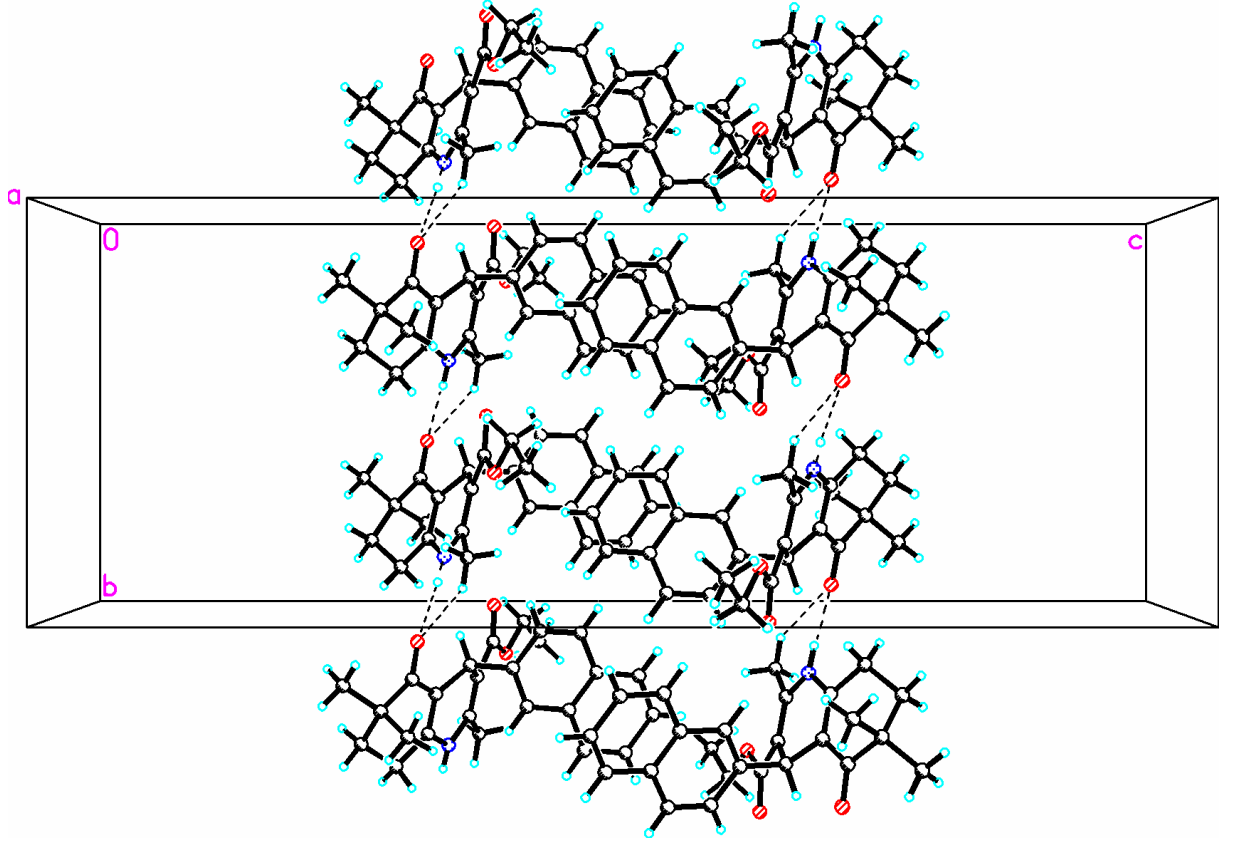
Kristal yapısı uygun olan bileşik **10** X-ışınları analizi için seçilmiştir. Elde edilen veriler incelendiğinde; molekülün 1,4-DHP halkası sığ kayak formunda iken sikloheksen kısmının yarı sandalye formunda olduğu gözlenmiştir. Sikloheksen halkası sandalye konformasyonunda büzüşme durumundadır. Yapıdaki naftalen halkasının düzlemsel olduğu ve C17 için -0.029 \AA 'lık bir sapma gösterdiği saptanmıştır. Bağ uzunlukları ve açıları normal değerlerde ve benzer moleküllerle uyum içerisindedir (235-240).

Bileşik **10**'un X-ışınları spektrumu Şekil 5.6'da verilmiştir.



Şekil 5.6. Bileşik **10**'un X-ışınları spektrumu.

Bileşik **10**'un X-ışınları verileri, molekülün molekül içi ve moleküllerarası bağ durumlarını da açıklamaktadır. Bileşiğin hidrojen bağı yapma durumu Şekil 5.7'de verilmiştir.



Şekil 5.7 Bileşik 10'un hidrojen bağı yapma durumu ve konumlanması (hidrojen bağları noktali olarak gösterilmiştir).

Amin grubu bir başka molekülün piridin azotu ile moleküller arası N—H...N hidrojen bağı oluşturmaktadır. Moleküllerin kristal formda N—H.....O bağlarıyla $R_1^2(6)$ halka motifleriyle dimer oluşturduğu ve bu dimerlerin N—H.....O hidrojen bağlarıyla [011] boyunca bir boyutlu zincir meydana getirdiği gösterilmiştir. Naftalen halkası 1,4-DHP halkası ile molekül içi zayıf π - π etkileşmeleri göstermektedir. Bu durum, benzer yapıdaki hekzahidrokinolin türevlerinin X-ışınları spektrumu ile benzerlik göstermektedir.

Spektral bulgulara ek olarak, bileşiklerin eleman analizleri de yapılarını doğrular nicelikte olup kabul edilen sınırlar içindedir.

Tarama testi niteliğinde olan farmakolojik aktivite tayin çalışmalarında, tedavide kalsiyum kanal blokörü olarak kullanılan 1,4-DHP türevi nifedipin standart olarak kullanılmıştır. Aktivite tayininde, bileşiklerin kalsiyum antagonist etkileri tavşan mide fundusunda yapılan çalışmalarla saptanmıştır. Bileşiklerin etkilerinin araştırılması altı farklı (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} M) konsantrasyonda gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin etkilerine guanetidin (10^{-6} M), L-NAME (10^{-4} M), glibenklamid (10^{-6} M), TEA (10^{-4} M) ve indometasin (10^{-5} M) varlığında bakılmıştır. Bileşiklerin gözlenen gevşetici etkilerinde sempatik sinir sistemi, nitrik oksit, ATP'ye duyarlı K^+ kanalları, kalsiyumla aktive olan K^+ kanalları ve siklooksijenaz yolağının herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. 80 mM'lik Krebs-Henseleit çözeltisi uygulaması sonrası 2,5 mM kalsiyum ile kastırılmış mide fundus şeritleri üzerinde sentezlenen bileşiklerin 10^{-8} - 3×10^{-4} M ve nifedipinin 10^{-9} - 10^{-6} M konsantrasyonda neden oldukları gevşeme yanıtları elde edilmiştir. Elde edilen konsantrasyon bağımlı gevşemelerin, DMSO ile oluşan kontrol yanıtlarıyla kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Uygulanan maddelerin etkinlik göstergesi E_{max} ve potens göstergesi pD2 değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Sentez bileşiklerinin E_{max} değeri 3×10^{-4} M'de, nifedipinin ise 10^{-6} M'de elde edilmiştir.

Sonuçlar incelendiğinde; bileşik **2**, **6** ve **14**'ün etkilerinin nifedipine eşdeğer iken, aynı bileşiklerin pD2 değerleri nifedipinle elde edilen değerlere göre daha düşüktür. Sonuç olarak sentezlenen bileşiklerin gevşetici etkilerini, nifedipine benzer şekilde kalsiyum kanal blokajı yaparak meydana getirdikleri düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, alkil 2,6,6-trimetil-4-naftil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat yapısına sahip on altı bileşiğin sentezi, *Hantzsch* reaksiyonuna göre; 4,4-dimetil-1,3-siklohezaadion, uygun alkil asetoasetat bileşiği ve naftalen karbaldehit türevinin amonyum asetat varlığında reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin yapıları, çeşitli spektral analizlerle kanıtlanmış olup, ayrıca elemental analizleri yardımıyla da doğrulanmıştır.

Farmakolojik aktivite çalışmalarında, bileşiklerin kalsiyum kanal modülatör etkileri tavşan mide fundusunda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda nifedipin standart olarak kullanılmıştır.

1,4-DHP yapısı taşıyan bileşikler için açıklanan yapı-aktivite ilişkileri göz önünde bulundurularak; bu yapılar için anılan aktiviteyi artırmak amacıyla temel motifleri bünyesinde bulunduran bileşikler hazırlanmıştır. 1,4-DHP halkasının sikloheksan halkası ile kondenzasyonu sonucu oluşan hekzahidrokinolin yapısının üç numaralı konumuna değişik karboksilat gruplarının ve dört numaralı konumuna 1-ve/veya 2-naftil gruplarının getirilmesinin aktiviteye katkısı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar hekzahidrokinolin halkasının dört numaralı konumuna bağlanan naftil grupları açısından irdelendiğinde; 1-naftil gruplarının 2-naftil analoglarına göre daha aktif olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar, halkanın üç numaralı konumuna bağlanan ester gruplarının içerdiği alkil kökleri açısından irdelendiğinde, alkil gruplarının metil, etil ve metoksialkil kökü taşıyan ester analoglarının göreceli olarak oldukça aktif olduğu söylenebilir. Bundan sonraki aşamada bu bileşikler ve benzer analoglarının hangi kanal tipine etkili olduğunun saptanması gibi ileri araştırmaların gerçekleştirilmesinin anlamlı olacağı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Rampe, D., Triggle, D. J. (1994). Ion channels. *Drug Development Research*, 3(3), 189-372.
2. Triggle, D. J. (1980). Pharmacology of agents that affect calcium - Agonists and antagonists. *Chest*, 78(1), 174-179.
3. Wehinger, E., Gross, R. (1986). Calcium modulators. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 21, 85-94.
4. Weiner, D. A. (1988). Calcium-channel blockers. *Medical Clinics of North America*, 72(1), 83-115.
5. Janis, R. A., Triggle, D. J. (1984). 1,4-Dihydropyridine Ca²⁺ channel antagonists and activators - a comparison of binding characteristics with pharmacology. *Drug Development Research*, 4(3), 257-274.
6. Triggle, D. J. (2003). 1,4-Dihydropyridines as calcium channel ligands and privileged structures. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23(3), 293-303.
7. Şafak, C., Şimşek, R. (2006). Fused 1,4-dihydropyridines as potential calcium modulatory compounds. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 6(7), 747-755.
8. Dolphin, A. C. (2006). A short history of voltage-gated calcium channels. *British Journal of Pharmacology*, 147, S56-S62.
9. Edraki, N., Mehdipour, A. R., Khoshneviszadeh, M., Miri, R. (2009). Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. *Drug Discovery Today*, 14(21-22), 1058-1066.
10. Pope, J. E., Thompson, A. E. (2003). Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: A meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 48(9), S627-S627.
11. Towart, R., Schramm, M. (1985). Calcium channel modulators and calcium channels. *Biochemical Society Symposia*, 50, 81-95.
12. Lemke, T.L., Williams, D.A., Roche, V.F. ve Zito, S.W. (2013). Foye's Principles of Medicinal Chemistry. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins.

13. Hantzsch, A. (1882). *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 215, 1-82.
14. Goldman, 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(12), 1559-1578.
15. Godfraind, T., Miller, R., Wibo, M. (1986). Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacological Reviews*, 38(4), 321-416.
16. Fleckenstein, A., Tritthart, H., Doring, H. J., Byon, K. Y. (1972). BAY a 1040-a highly potent Ca^{2+} -antagonistic inhibitor of electro-mechanical coupling processes in mammalian myocardium. *Arzneimittelforschung*, 22(1), 22-33.
17. Nyborg, N. C. B., Mulvany, M. J. (1984). Effect of felodipine, a new dihydropyridine vasodilator, on contractile responses to potassium, noradrenaline and calcium in mesenteric resistance vessels of the rat. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 6(3), 499-505.
18. Freedman, D. D., Waters, D. D. (1987). 2nd generation dihydropyridine calcium-antagonists-greater vascular selectivity and some unique applications. *Drugs*, 34(5), 578-598.
19. Dodd, J. H., Schwender, C. F., Moore, J. B., Jr., Ritchie, D. M., Gray-Nunez, Y., Loughney, D. ve diğeri. (1998). Design and discovery of RWJ 22108-a novel bronchoselective calcium channel blocker. *Drug Design and Discovery*, 15(3), 135-148.
20. Kısmetli, E., Şafak, C., Erol, K., Sirmagül, B., Linden, A. (2004). Studies on 3-diethylaminocarbonyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives and their calcium channel antagonistic activities in vitro. *Arzneimittelforschung-Drug Research*, 54(7), 371-375.
21. Altaş, Y., Şafak, C., Batu, O. S., Erol, K. (1999). Studies on calcium modulatory activities of 2,6,6-trimethyl-3-acetyl-4-aryl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives. *Arzneimittelforschung-Drug Research*, 49(10), 824-829.
22. Şimşek, R., Öztürk, G. S., Vural, İ. M., Gündüz, M.G., Sarıoğlu, Y., Şafak, C. (2008). Synthesis and calcium modulatory activity of 3-alkyloxycarbonyl-4-

- (disubstituted)aryl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives. *Archiv Der Pharmazie*, 341(1), 55-60.
23. Rose, U. (1990). 5-Oxo-1,4-Dihydroindenopyridines-Calcium modulators with partial calcium agonistic activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27(2), 237-242.
 24. Tu, S., Miao, C., Fang, F., Youjian, F., Li, T., Zhuang, Q. ve diğeri. (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(6), 1533-1536.
 25. 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. *Arzneimittelforschung-Drug Research*, 53(3), 159-166.
 26. Gündüz, M.G., Doğan, A.E., Şimşek, R., Erol, K., Şafak, C. (2008). Substituted 9-aryl-1,8-acridinedione derivatives and their effects on potassium channels, *Medicinal Chemistry Research*, 18, 317-325.
 27. Öztürk, G.S., Vural, M., Gündüz, M.G., Şimşek, R., Sarıoğlu, Y., Şafak, C. (2008). Synthesis of 2-methyl-4-aryl-4,6,7,8-tetrahydro-5(H)-quinolane derivatives and their effects on potassium channels. *ArzneimForsch Drug Research*, 58(12), 659-665.
 28. Gündüz, M.G., Şafak, C., Kaygısız, B., Koşar, B.Ç., Şimşek, R., Erol, K., Linden, A. (2012). Synthesis of cyclopentapyridine and thienopyridine derivatives as potential calcium channel modulators. *Arzneimittelforschung*, 62, 167-175.
 29. Şafak, C., Gündüz M. G., İlhan S.Ö., Şimşek, R., İşli, F., Yıldırım, Ş., Fincan, G.S.Ö., Sarıoğlu, Y., Linden, A. (2012). Synthesis and myorelaxant activity of fused 1,4-dihydropyridines on isolated rabbit gastric fundus. *Drug Development Research*, 73,332-342.
 30. Leonardi, A., Motta, G., Penninia, R., Testab, R., Sironi, G., Cattoe, A., Zappa, C.M., Bianchif, G., Nardig, D. (1998). Asymmetric N-(3,3-diphenylpropyl)aminoalkyl esters of 4-aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-

- 3,5-dicarboxylic acid with antihypertensive activity, *Eur J Med Chem* 33, 399-420.
31. Bladen, C., Gadotti V.M., Gündüz, M.G., Berger, N.D., Şimşek, R., Şafak, C., Zamponi, G.W., 1,4-Dihydropyridine derivatives with T-type calcium channel blocking activity attenuate inflammatory and neuropathic pain, *Pflugers Arch - Eur J Physiol* DOI 10.1007/s00424-014-1566-3.
 32. Kuthan, J., Kurfurst, A. (1982). Development in dihydropyridine chemistry. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, 21(2), 191-261.
 33. Beyer, C. (1891). Über den Mechanismus der Hantzsch'schen Pyridinsynthesen. *Chemische Berichte*, 24(1), 1662-1670.
 34. 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(5), 1413-1418.
 35. Hatamjafari, F. (2006). New protocol to synthesize spiro-1,4-dihydropyridines by using a multicomponent reaction of cyclohexanone, ethyl cyanoacetate, isatin, and primary amines under microwave irradiation. *Synthetic Communications*, 36(23), 3563-3570.
 36. Zolfigol, M. A., Salehi, P., Khorramabadi-Zad, A., Shayegh, M. (2007). Iodine-catalyzed synthesis of novel Hantzsch N-hydroxyethyl 1,4-dihydropyridines under mild conditions. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical*, 261(1), 88-92.
 37. Sausins, A., Duburs, G. (1988). Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocondensation reactions. *Heterocycles*, 27(1), 269-289.
 38. Stout, D. M., Meyers, A. I. (1982). Recent advances in the chemistry of dihydropyridines. *Chemical Reviews*, 82(2), 223-243.
 39. Singh, H., Singh, K., Kaur, P., Sarin, P. (1993). Carbon-transfer reactions with heterocycles. 7. A facile synthesis of unsymmetrically substituted 1,4-dihydropyridines. *Journal of Chemical Researchs*, (3), 120-121.
 40. Carroll, W. A., Altenbach, R. J., Bai, H., Brioni, J. D., Brune, M. E., Buckner, S. A. ve diğerleri. (2004). Synthesis and structure-activity relationships of a

- novel series of 2,3,5,6,7,9-hexahydrothieno[3,2-b]quinolin-8(4H)-one 1,1-dioxide K-ATP channel openers: Discovery of (-)-(9S)-9-(3-bromo-4-fluorophenyl)-2,3,5,6,7,9-hexahydrothieno[3,2-b]quinolin-8(4H)-one 1,1-dioxide (A-278637), a potent K-ATP opener that selectively inhibits spontaneous bladder contractions. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(12), 3163-3179.
41. Şafak, C., Şimşek, R., Altaş, Y., Boydağ, S., Erol, K. (1997). 2-methyl-3-acetyl-4-aryl-5-oxo-1,4-dihydro-5H-indeno(1,2-b) pyridine derivatives studies and their calcium antagonistic activities. *Boll. Chim. Pharma.* 136(11) 665-669.
 42. Rose, U. (1991). Synthesis and pharmacological activities of calcium modulatory hexahydroquinolinones. *Arzneimittelforschung-Drug Research*, 41 (3), 199-203.
 43. Rose, U. (1989). Calcium modulators with anellated dihydropyridine structure-synthesis and pharmacological action. *Arzneimittelforschung/Drug Research*, 39-2(11), 1393-1398.
 44. Rose, U. and Drager, 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 (12), 2238-2243.
 45. 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-trimethyl-quinoline-3-carboxylates and amides. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 33(6), 526-531.
 46. Eisner, U., Kuthan, J. (1972). Chemistry of dihydropyridines. *Chemical Reviews*, 72(1), 1-42.
 47. Bohlmann, F., Rahtz, D. (1957). Über Eine Neue Pyridinsynthese. *Chemische Berichte-Recueil*, 90(10), 2265-2272.
 48. Heydari, A., Khaksar, S., Tajbakhsh, M., Bijanzadeh, H. R. (2009). One-step, synthesis of Hantzsch esters and polyhydroquinoline derivatives in fluoro alcohols. *Journal of Fluorine Chemistry*, 130(7), 609-614.

49. Yamada, S., Kuramoto, M., Kikugawa, Y. (1969). Reaction of cyanopyridines with sodium borohydride in aprotic solvents. *Tetrahedron Letters*, 36, 3101-3104.
50. Wallenfels, K., Schüly, H. (1958). Zum Mechanismus der Reduktion von Pyridiniumsalzen mit Natriumdithionit. Isolierung eines kristallinen Intermediärproduktes. *Angewandte Chemie*, 70(15), 471-477.
51. Carelli, V., Liberatore, F., Scipione, L., Di Rienzo, B., Tortorella, S. (2005). Dithionite adducts of pyridinium salts: regioselectivity of formation and mechanisms of decomposition. *Tetrahedron*, 61(43), 10331-10337.
52. Lindquis, R. M., Cordes, E. H. (1968). Secondary valence force catalysis .4. Rate and equilibrium constants for addition of cyanide ion to N-substituted 3-carbamoylpyridinium ions. *Journal of the American Chemical Society*, 90(5), 1269-1274.
53. Anderson, A.G., Berkelhammer, G. (1958). Action of base on certain pyridinium salts. *Journal of Organic Chemistry*, 23(8), 1109-1112.
54. Kellogg, R. M., van Bergen, T. J., Wynberg, H. (1969). Photochemical ring contraction, reduction, and solvent addition in pyridines. *Tetrahedron Letters*, 59, 5211-5214.
55. Young, S. D. (1984). Facile conversion of Hantzsch type 4-aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-carboxylates into 4-aryl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridine-3-carboxylates. *Synthesis*, 7, 617-618.
56. De Lucas, A. I., Fernandez-Gadea, J., Martin, N., Seoane, C. (2001). A new synthetic approach to N-substituted 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron*, 57(26), 5591-5595.
57. Sobolev, A., Franssen, M. C. R., Duburs, G., De Groot, A. (2004). Chemoenzymatic synthesis of enantiopure 1,4-dihydropyridine derivatives. *Biocatalysis and Biotransformation*, 22(4), 231-252.
58. Jorgensen, K. A., Franke, P. T., Johansen, R. L., Bertelsen, S. (2008). Organocatalytic enantioselective one-pot synthesis and application of

- substituted 1,4-dihydropyridines-Hantzsch ester analogues. *Chemistry Asian Journal*, 3(2), 216-224.
59. Maheswara, M., Siddaiah, V., Damu, G.L.V. ve Rao, C.V. (2006). An efficient one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch condensation using a heterogeneous catalyst under solvent-free condition. *ARKIVOC*, (ii) 201-206.
 60. Ko, S. Ve Yao, C. (2006). Ceric Ammonium Nitrate (CAN) catalyzes the one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch reaction. *Tetrahedron*, 62(31), 7293-7299.
 61. Debache, A., Ghalem, W., Boulcina, R., Belfaitah, A., Rhouati, S. ve Bertrand, C. (2009). An efficient one-step synthesis of 1,4-dihydropyridines via a triphenylphosphine-catalyzed three-component Hantzsch reaction under mild conditions. *Tetrahedron Letters*, 50 (37) 5248-5250.
 62. Wang, J., Liu, B., Yin, C., Wu, Q. and Lin, X., (2011) Candida Antarctica lipase B-catalyzed the unprecedented three-component Hantzsch-type reaction of aldehyde with acetamide and 1,3-dicarbonyl compounds in non-aqueous solvent. *Tetrahedron*, 67 (14) 2689-2692.
 63. Kumar, A., and Maurya, R.A. (2007) Bakers' yeast catalyzed synthesis of polyhydroquinoline derivatives via an unsymmetrical Hantzsch reaction. *Tetrahedron Letters*, 48 (22) 3887-3890.
 64. Yamamoto, T., Ohno, S., Niwa, S., Tokumasu, M., Hagihara, M., Koganei, H., et al. (2011) Asymmetric synthesis and biological evaluations of (+)- and (-)-6-dimethoxymethyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid derivatives blocking N-type calcium channels. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (11), 3317-3319.
 65. Evans, C.G. and Gestwicki, J.E. (2009) Enantioselective organocatalytic Hantzsch synthesis of polyhydroquinolines. *Organic Letters*, 11 (14), 2957-2959.
 66. Zhang, B.L., He, W., Shi, X., Huan, M.L., Huang, Q.J. and Zhou, S.Y. (2010) Synthesis and biological activity of the calcium modulator (R) and (S)-3-methyl 5-pentyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (3), 805-808.

67. Ghosh, P.P., Paul, S. and Das. A.R. (2013) Light induced synthesis of symmetrical and unsymmetrical dihydropyridines in ethyl lactate-water under tunable conditions *Tetrahedron Letters*, 54 (2) 138-142.
68. Ghosh, S., Saikh, F., Das, J. and Pramanik, A.P. (2013) Hantzsch 1,4-dihydropyridine synthesis in aqueous ethanol by visible light. *Tetrahedron Letters*, 54 (1) 58-62.
69. Ruiz, E., Rodriguez, H., Coro, J., Salfran, E., Suarez, M., Martinez-Alvarez, R., et al. (2011) Ultrasound-assisted one-pot, four component synthesis of 4-aryl 3,4-dihydropyridone derivatives. *Ultrasonics Sonochemistry*, 18 (1), 32-36.
70. Ruiz, E., Rodriguez, H., Coro, J., Niebla, V., Rodriguez, A., Martinez-Alvarez, R., et al. (2012) Efficient sonochemical synthesis of alkyl 4-aryl-6-chloro-5-formyl-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate derivatives. *Ultrasonics Sonochemistry*, 19 (2), 221-226.
71. Chhillar, A.K., Arya, P., Mukherjee, C., Kumar, P., Yadav, Y., Sharma, A.K., et al. (2006) Microwave-assisted synthesis of antimicrobial dihydropyridines and tetrahydropyrimidin-2-ones: novel compounds against aspergillosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (4), 973-981.
72. Ladani, N.K., Mungra, D.C., Patel, M.P. and Patel. R.G. (2011) Microwave assisted synthesis of novel Hantzsch 1,4-dihydropyridines, acridine-1,8-diones and polyhydroquinolines bearing the tetrazolo[1,5-a]quinolone moiety and their antimicrobial activity assess. *Chinese Chemical Letters*, 22 (12) 1407-1410.
73. Kuraitheerthakumaran, A., Pazhamalai, S. and Gopalakrishnan, M. (2011) An efficient and solvent-free one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation. *Chinese Chemical Letters*, 22 (10) 1199-1202.
74. Ojha, K. G., Mithlesh, S., Pareek, P. K., Kant, R. (2009). Conventional- and microwave-induced synthesis of biologically active 1,4-dihydropyridine derivatives containing benzothiazolyl moiety. *Main Group Chemistry*, 8(4), 323-335.
75. Chavan, S. P., Kharul, R. K., Kalkote, U. R. And Shivakumar, I. (2003) An efficient Co(II) catalyzed auto oxidation of 1,4-dihydropyridines. *Synthetic Communications*, 33 (8), 1333-1340.

76. Heravi, M. M., Behbahani, F. K., Oskooie, H. A. and Shoar, R. H. (2005) Catalytic aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by ferric perchlorate in acetic acid. *Tetrahedron Letters*, 46 (16), 2775-2777.
77. Cheng, D. P. and Chen, Z. C. (2002) Hypervalent iodine in synthesis. An efficient oxidation of 1,4-dihydropyridines to pyridines using iodobenzene diacetate. *Synthetic Communications*, 32 (5), 793-798.
78. Tung, C. H., Wang, D. H., Liu, Q. A., Chen, B., Zhang, L. P. and Wu, L. Z. (2010) Photooxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by molecular oxygen. *Chinese Science Bulletin*, 55 (25), 2855-2858.
79. Kumar, P., Kumar, A. and Hussain, K. (2012) Iodobenzenediacetate (IBD) catalyzed an quick oxidative aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines to pyridines under ultrasonic irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*, 19 (4) 729-735.
80. Kosower, E.M. and Sorensen, T.S. (1962) Synthesis and properties of some simple 1,4-dihydropyridines. *Journal of Organic Chemistry*, 27 (11), 3764-3771.
81. Craig, D. (1949) Hydrogenation products of N-phenyl-3,5-diethyl-2-propyl-dihydropyridine. *US2479815*.
82. Cortes, M. P., Cardenas, A. M., Hidalgo, M. E., Glenda, C., Fernandez, E., Sunkel, C. (1993). New 4-alkyl-1,4-dihydropyridines-Evaluation of photostability and phototoxic potential. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*, 19(2), 135-138.
83. Jaroszkiewicz, E., Marciniak, B., Ogrodowczyk, M. (2002). The effect of ionizing radiation on some derivatives of 1,4-dihydropyridine in the solid state. *International Journal of Pharmaceutics*, 233(1-2), 207-215.
84. Fasani, E., Albini, A., Mella, M. (2008). Photochemistry of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and pyridines. *Tetrahedron*, 64(14), 3190-3196.
85. Ilavsky, D., Milata, V. (1997). Synthesis and Spectral Properties of Unsymmetrically 3,5-Disubstituted 2,6-Dimethyl-1,4-dihydropyridines. *ChemInform*, 28(9), 123-130.

86. Miri, R., Khoshneviszadeh, M., Edraki, N., Javidnia, K., Alborzi, A., Pourabbas, B. ve diğeri. (2009). Synthesis and biological evaluation of some new 1,4-dihydropyridines containing different ester substitute and diethyl carbamoyl group as anti-tubercular agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(4), 1579-1586.
87. Suarez, M., Molero, D., Salfran, E., Rodriguez, H., Coro, J., Saez, E. ve diğeri. (2011). NMR Study of 1,4-dihydropyridine derivatives endowed with long alkyl and functionalized chains. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 22(1), 166-171.
88. Suarez, M., Martin, N., Martinez, R., Verdecia, Y., Molero, D., Alba, L. ve diğeri. (2002). H-1 and C-13 spectral assignment of o-chloroformyl substituted 1,4-dihydropyridine derivatives. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 40(4), 303-306.
89. Wang, B. J. S., Thornton, E. R. (1968). Mass spectral mechanisms. N-Alkyl-3-cyano-1,4-dihydropyridine fragmentation. Kinetic isotope effects for expulsion of deuterium from 4 position and transition from quantal to purely classical isotope effect. *Journal of the American Chemical Society*, 90(5), 1216-1228.
90. Aydın M., Şimşek, R., Gündüz, M.G.,Osmanoğlu, Y.E. (2013). ESR study of some gamma irradiated amino acids and condensed 1,4-dihydropyridines, *Journal of Molecular Structure*. 1035: 378-382.
91. Prokai, L., Hsu, B. H., Farag, H., Bodor, N. (1989). Desorption chemical ionization, thermospray and fast atom bombardment mass-spectrometry of dihydropyridine-reversible-pyridinium salt-type redox systems. *Analytical Chemistry*, 61(15), 1723-1728.
92. Lopez-Alarcon, C., Squella, J. A., Nunez-Vergara, L. J., Baez, H., Camargo, C. (2002). Gas chromatography/mass spectrometric study of non-commercial C-4-substituted 1,4-dihydropyridines and their oxidized derivatives. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 16(24), 2229-2238.
93. Suarez, M., de Armas, M., Ramirez, O., Alvarez, A., Martinez-Alvarez, R., Kayali, N. ve diğeri. (2005) A study of electrospray mass spectrometry of new

- 1,4-dihydropyridines endowed with long alkyl chains. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 19(13), 1906-1910.
94. Fossheim, R., Joslyn, A., Solo, A. J., Luchowski, E., Rutledge, A., Triggle, D. J. (1988) Crystal-structures and pharmacologic activities of 1,4-dihydropyridine calcium-channel antagonists of the isobutyl methyl 2,6-dimethyl-4-(substituted phenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (Nisoldipine) series. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31(2), 300-305.
 95. Linden, A., Gündüz, M. G., Şimşek, R., Şafak, C. (2006) Cocrystals of diastereoisomers of 1,4-dihydropyridine derivatives. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, 62, 227-230.
 96. Wollmann, J., Baumeister, U., Hilgeroth, A. (2005). Topochemical characterization of photostable 4-hydroxyaryl-1,4-dihydropyridines by X-ray crystal structure analysis. *Journal of Molecular Structure*, 743(1-3), 169-175.
 97. Fossheim, R. (1986). X-Ray-analysis of Ca²⁺ antagonists-3,5-Bis-(methoxycarbonyl)-2,6-dimethyl-4-(2-aminophenyl)-1,4-dihydropyridine hydrate. *Acta Chemica Scandinavica Series B-Organic Chemistry and Biochemistry*, 40(9), 776-778.
 98. 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 Section C-Crystal Structure Communications*, 58, 436-438.
 99. Anandalwar, S. M., Naveen, S., Prasad, J. S., Manvar, D., Mishra, A., Shah, A. (2008). Synthesis and structural conformation studies of a potent unsymmetrical 1,4-dihydropyridine. *Journal of Chemical Crystallography*, 38(4), 315-319.
 100. Mahendra, M., Doreswamy, B. H., Sridhar, M. A., Prasad, J. S., Parecha, A. R., Patel, J. A. ve diğerleri. (2006). Synthesis and structural conformation of N-substituted 1,4-dihydropyridine derivatives. *Crystal Research and Technology*, 41(1), 92-97.
 101. Mahendra, M., Doreswamy, B. H., Sridhar, M. A., Prasad, J. S., Patel, G. R., Patel, J. A. ve diğerleri. (2004). Crystal and molecular structure of 2,6-dimethyl-3-acetyl-5-carbomethoxy-4-(4'-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridine. *Journal of Chemical Crystallography*, 34(7), 441-445.

102. Fleckenstein, A. (1977). Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac-pacemakers, and vascular smooth-muscle. *Annual Review Pharmacology and Toxicology*, 17, 149-166.
103. Triggle, D. J. (1999). The pharmacology of ion channels: with particular reference to voltage-gated Ca^{2+} channels. *European Journal of Pharmacology*, 375(1-3), 311-325.
104. Janis, R. A., Triggle, D. J. (1983). New developments in Ca^{2+} channel antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 26(6), 775-785.
105. Bean, B. P. (1989). Classes of calcium channels in vertebrate cells. *Annual Review of Physiology*, 51, 367-384.
106. Zamponi, G. W. (1997). Antagonist binding sites of voltage-dependent calcium channels. *Drug Development Research*, 42(3-4), 131-143.
107. Murakami, A., Murakami, M., Yamamura, H., Suzuki, T., Kang, M.G., Ohya, S. ve diğ erleri. (2003). Modified cardiovascular L-type channels in mice lacking the voltage-dependent Ca^{2+} channel β -3 subunit. *Journal of Biological Chemistry*, 278(44), 43261-43267.
108. Ertel, E.A., Campbell, K.P., Harpold, M.M., Hofmann, F., Mori, Y., Perez-Reyes, E., et al. (2000) Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron*, 25(3), 533-535.
109. Bourinet, E., Soong, T.W., Sutton, K., Slaymaker, S., Mathews, E., Monteil, A., et al. (1999) Splicing of alpha 1A subunit gene generates phenotypic variants of P- and Q-type calcium channels. *Nature Neuroscience*, 2 (5), 407-415.
110. Hillyard, D.R., Monje, V.D., Mintz, I.M., Bean, B.P., Nadasdi, L., Ramachandran, J., et al. (1992) A new conus peptide ligand for mammalian presynaptic Ca^{2+} channels. *Neuron*, 9 (1), 69-77.
111. Zhang, J.F., Randall, A.D., Ellinor, P.T., Horne, W.A., Sather, W.A., Tanabe, T., et al. (1993) Distinctive pharmacology and kinetics of cloned neuronal Ca^{2+} Channels and their possible counterparts in mammalian CNS neurons. *Neuropharmacology*, 32 (11), 1075-1088.
112. Tottene, A., Moretti, A. and Pietrobon, D. (1996) Functional diversity of P-type and R-type calcium channels in rat cerebellar neurons. *The Journal of Neuroscience*, 16(20), 6353-6363.

113. Albillos, A., Neher, E. and Moser, T. (2000) R-Type Ca^{2+} channels are coupled to the rapid component of secretion in mouse adrenal slice chromaffin cells. *The Journal of Neuroscience*, 20(22), 8323-8330.
114. Wu, L.G., Borst, J.G.G. and Sakmann, B. (1998) R-type Ca^{2+} currents evoke transmitter release at a rat central synapse. *Proceedings of the National Academy of Sciences.U.S.A.*, 95(8), 4720-4725.
115. Vajna, R., Klockner, U., Pereverzev, A., Weiergraber, M., Chen, X., Miljanich, G., et al. (2001) Functional coupling between 'R-type' Ca^{2+} channels and insulin secretion in the insulinoma cell line INS-1. *European Journal of Biochemistry*, 268(4), 1066-1075.
116. Varadi, G., Mori, Y., Mikala, G. and Schwartz, A. (1995) Molecular determinants of Ca^{2+} channel function and drug action. *Trends in Pharmacological Sciences*, 16(2), 43-49.
117. Takahashi, M., Seagar, M.J., Jones, J.F., Reber, B.F. and Catterall, W.A. (1987) Subunit structure of dihydropyridine-sensitive calcium channels from skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences.U.S.A.*, 84(15), 5478-5482.
118. Tanabe, T., Takeshima, H., Mikami, A., Flockerzi, V., Takahashi, H., Kangawa, K., et al. (1987) Primary structure of the receptor for calcium channel blockers from skeletal muscle. *Nature*, 328(6128), 313-318.
119. Ellis, S.B., Williams, M.E., Ways, N.R., Brenner, R., Sharp, A.H., Leung, A.T., et al. (1988) Sequence and expression of mRNAs encoding the alpha 1 and alpha 2 subunits of a DHP-sensitive calcium channel. *Science*, 241(4873), 1661-1664.
120. Ruth, P., Rohrkasten, A., Biel, M., Bosse, E., Regulla, S., Meyer, H.E., et al. (1989) Primary structure of the beta subunit of the DHP-sensitive calcium channel from skeletal muscle. *Science*, 245 (4922), 1115-1118.
121. Jay, S.D., Ellis, S.B., McCue, A.F., Williams, M.E., Vedvick, T.S., Harpold, M.M., et al. (1990) Primary structure of the gamma subunit of the DHP-sensitive calcium channel from skeletal muscle. *Science*, 248(4954), 490-492.
122. Borsotto, M., Barhanin, J., Norman, R.I. and Lazdunski, M. (1984) Purification of the dihydropyridine receptor of the voltage-dependent Ca^{2+} channel from skeletal muscle transverse tubules using (+)[3H]PN 200-110. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 122(3), 1357-1366.

123. Catterall, W.A. (1988) Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science*, 242(4875), 50-61.
124. Gorlitzer, K., Schmidt, E. (1991). Synthesis and chemical characterization of the calcium agonist Bay-K-8644 and the by-products of the Hantzsch-synthesis. *Archiv Der Pharmazie*, 324(10), 785-796.
125. Epstein, S. E., Rosing, D. R., Conti, C. R. (1985). Calcium-channel blockers - Present status and future directions. *American Journal of Cardiology*, 55(3), 673-676.
126. Lee, H.R., Roeske, W.R. and Yamamura, H.I. (1984) High affinity specific [3H](+)PN 200-110 binding to dihydropyridine receptors associated with calcium channels in rat cerebral cortex and heart. *Life Sciences*, 35 (7), 721-732.
127. Garcia, M.L., King, V.F., Siegl, P.K., Reuben, J.P. and Kaczorowski, G.J. (1986) Binding of Ca²⁺ entry blockers to cardiac sarcolemmal membrane vesicles. Characterization of diltiazem-binding sites and their interaction with dihydropyridine and aralkylamine receptors. *The Journal of Biological Chemistry*, 261 (18), 8146-8157.
128. Huber, I., Wappl, E., Herzog, A., Mitterdorfer, J., Glossmann, H., Langer, T., et al. (2000) Conserved Ca²⁺-antagonist-binding properties and putative folding structure of a recombinant high-affinity dihydropyridine-binding domain. *Biochemical Journal*, 347 Pt 3, 829-836.
129. Bladen, C., Gündüz, M.G., Şimşek, R., Şafak, C., Zamponi, G.W. (2014). Synthesis and Evaluation of 1,4-Dihydropyridine Derivatives with Calcium Channel Blocking Activity, *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 466(7) 1355-1363. DOI 10.1007/s00424-013-1376z.
130. Visentin, S., Rolando, B., Di Stilo, A., Fruttero, R., Novara, M., Carbone, E. ve diğerleri. (2004). New 1,4-dihydropyridines endowed with NO-donor and calcium channel agonist properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(10), 2688-2693.
131. Tabrizchi, R. (2003). Amlodipine and endothelial nitric oxide synthase activity. *Cardiovascular Research*, 59(4), 807-809.
132. Vanhoutte, P. M. (1985). Calcium-entry blockers, vascular smooth-muscle and systemic hypertension. *American Journal of Cardiology*, 55(3), 17-23.

133. Matsubara, M., Akizuki, O., Inayoshi, A., Kitayama, T., Yao, K., Shirakura, S. ve diğeri. (2008). Blockade of T-type voltage-dependent Ca^{2+} channels by benidipine, a dihydropyridine calcium channel blocker, inhibits aldosterone production in human adrenocortical cell line NCI-H295R. *European Journal of Pharmacology*, 584(2-3), 424-434.
134. Schramm, M., Thomas, G., Towart, R. and Franckowiak, G. (1983) Activation of calcium channels by novel 1,4-dihydropyridines. A new mechanism for positive inotropics or smooth muscle stimulants. *Arzneimittelforschung-Drug Research*, 33(9), 1268-1272.
135. Rampa A, Chiarini A, Bisi A, et al. (1991) 4-heterotricyclic substituted 1,4-dihydropyridines with a potent selective bradycardic effect. *Arzneimittel-Forschung-Drug Research*, 41(7): 705-709.
136. Frol'kis VV, Frol'kis RA, Dubur G, et al. (1983) Anti-arrhythmic action of preparations of the dihydropyridine series. *Farmakologiya Toksikologiya*, 46(6): 20-24
137. Kumar, A., Maurya, R.A., Sharma, S., Kumar, M. and Bhatia, G. (2010) Synthesis and biological evaluation of N-aryl-1,4-dihydropyridines as novel antidiabetic and antioxidant agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2), 501-509.
138. Ali, N. and Palit, P. (2008) Oral therapy with amlodipine and lacidipine, 1,4-dihydropyridine derivatives showing activity against experimental visceral leishmaniasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52 (1), 374-377.
139. Mithlesh, P.K.P., Ravi K., Sanjeev .K. S. and Krishan G. O. (2010) Rapid synthesis and biological evaluation of 1,4-dihydropyridine derivatives containing a benzothiazolyl moiety. *Central European Journal of Chemistry*, 8 (1), 163-173.
140. Raj, M.P.P. and Rao, J. T. (2003) Synthesis of some diimidazolin-5-one carboxamide derivatives of 1,4-dihydropyridine as possible antifungals and insecticides. *Asian Journal of Chemistry*, 15 (1), 492-496.
141. Kumar, R.S., Idhayadhulla, A., Abdul Nasser, A. and Selvin, J. (2011) Synthesis and antimicrobial activity of a new series of 1,4-dihydropyridine derivatives. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 76 (1), 1-11.

142. Kalaria, P.N., Satasia, S.P. and Raval, D.K. (2014) Synthesis, characterization and pharmacological screening of some novel 5-imidazopyrazole incorporated polyhydroquinoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 78, 207-216.
143. Sirisha, K., Achaiah, G. and Reddy, V.M. (2010) Facile synthesis and antibacterial, antitubercular, and anticancer activities of novel 1,4-dihydropyridines. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 343 (6), 342-352.
144. Amini M, N.L. and Shafiee A. (2008) Synthesis and antitubercular activity of new N,N-diaryl-4-(4,5-dichloroimidazole-2-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxamides. *DARU*, 16 (1), 9-12.
145. Neidere Z, Poikans J, Zuka L, et al. (2013). Antiviral efficacy of disodium 2,6-dimethyl-1,4 dihydropyridine-3,5-bis(carbonyloxyacetate) and its derivatives in the treatment of influenza infection. WO 2013050625.
146. Pubulis K, Stonans I, Jonane-Osa I, et al. (2013). Antiviral efficacy of disodium 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-bis(carbonyloxyacetate) and its derivatives in the treatment of influenza infection. EP 2578218.
147. Bisenieks E, Bruvere I, Duburs G, et al. (2010). Derivatives of 1,4-dihydropyridine possessing antiviral efficacy, WO 2012010276
148. Loregian A, Giorgio Palu G, Muratore G, et al. (2013). New inhibitors of influenza A and B viruses acting by disrupting pa and pb1 subunit interactions of heterotrimeric viral RNA polymerase. WO 2013123974.
149. Martin M, Markus F, Alexandros V, (2012). Fluorinated 2,6-dialkyl-3,5-dicyano-4-(1H-indazol-5-yl)-1,4-dihydropyridines and methods of use thereof. US 20120270905.
150. Alexandros V, Martin M, Katja Z, et al. (2013). Fluoro substituted 2-aryl-3,5-dicyano-4-indazolyl-6-methyl-1,4-dihydropyridines and uses thereof. US 20130005773.
151. Martin M, Follmann M, Vakalopoulos A, et al. (2011). Substituted 4-(indazolyl)-1,4-dihydropyridines and methods of use thereof. US 20110207731.
152. Martin M, Briem H, Vakalopoulos A, et al. (2013). Furopyridinyl substituted 1,4-dihydropyridine derivatives and methods of use thereof. US 20130131055.
153. Martin M, Follmann M, Vakalopoulos A, et al. (2009). Annulated 4-(indazolyl)-1,4-dihydropyridine derivatives and methods of use thereof. WO 2009149836.

154. Gunnars D, Grindeks JSC, Eglis B, et al. (2012). Pharmaceutical combination of 5-fluorouracil and derivative of 1,4-dihydropyridine and its use in the treatment of cancer. US 20120022088.
155. Jacques M, Anil N, Nina MA, et al. (2008). 1,4-dihydropyridine-fused heterocycles, process for preparing the same, use and compositions containing them. US20080261969.
156. Catalan, R.E., Martinez, A.M., Aragonés, M.D., Garde, E., Lombardía, M. and Ortega, P. (1993) PAF and thrombin actions in platelets are selectively affected by a new 1,4-dihydropyridine derivative. *Journal of Biochemistry*, 113 (4), 450-455.
157. Sunkel, C.E., Fau de Casa-Juana, M., Cillero, F.J., Priego, J.G. and Ortega, M.P. (1988) Synthesis, platelet aggregation inhibitory activity, and in vivo antithrombotic activity of new 1,4-dihydropyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31 (10), 1886-1890.
158. Kaminski, R.M., Mazurek, M., Turski, W.A., Kleinrok, Z. and Czuczwar, S.J. (2001) Amlodipine enhances the activity of antiepileptic drugs against pentylenetetrazole-induced seizures. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 68(4), 661-668.
159. Moron, M.A., Stevens, C.W. and Yaksh, T.L. (1990) The antiseizure activity of dihydropyridine calcium channel antagonists in the conscious rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 252(3), 1150-1155.
160. Shashikant, R.P., Nachiket, S.D., Deepak, S.M., Snehalata, K.T., Suwarna, H.K., Vinayak, M.G., et al. (2010) Synthesis and evaluation of some new substituted 1,4-dihydropyridine derivatives and their anticonvulsant activity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(1), 246-252.
161. Navidpour, L., Shafaroodi, H., Miri, R., Dehpour, A.R. and Shafiee, A. (2004) Lipophilic 4-imidazolyl-1,4-dihydropyridines: synthesis, calcium channel antagonist activity and protection against pentylenetetrazole-induced seizure. *Farmaco*, 59 (4), 261-269.
162. Fernandes, M.A., Santos, M.S., Moreno, A.J., Chernova, L., Krauze, A., Duburs, G., et al. (2009) Effects of 5-acetyl(carbamoyl)-6-methylsulfanyl-1,4-dihydropyridine-5-carbonitriles on rat liver mitochondrial function. *Toxicology in Vitro*, 23 (7), 1333-1341.

163. Letelier, M.E., Entrala, P., Lopez-Alarcon, C., Gonzalez-Lira, V., Molina-Berrios, A., et al. (2007) Nitroaryl-1,4-dihydropyridines as antioxidants against rat liver microsomes oxidation induced by iron/ascorbate, nitrofurantoin and naphthalene. *Toxicology in Vitro*, 21 (8), 1610-1618.
164. Vijesh, A.M., Isloor, A.M., Peethambar, S.K., Shivananda, K.N., Arulmoli, T. and Isloor, N.A. (2011) Hantzsch reaction: synthesis and characterization of some new 1,4-dihydropyridine derivatives as potent antimicrobial and antioxidant agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (11), 5591-5597.
165. Bourinet, E., Altier, C., Hildebrand, M.E., Trang, T., Salter, M.W., Zamponi, G.W. (2014). Calcium-permeable ion channels in pain signaling. *Physiol Rev.* 94(1),81–140. doi:10.1152/physrev.00023.2013
166. Dogrul, A., Gardell, L.R., Ossipov, M.H., Tulunay, F.C., Lai, J., Porreca, F. (2003). Reversal of experimental neuropathic pain by T-type calcium channel blockers. *Pain.* 105(1–2):159–168
167. Gadotti, V.M., You, H., Petrov, R.R., Berger, N.D., Diaz, P., Zamponi, G.W. (2013). Analgesic effect of a mixed T-type channel inhibitor/CB2 receptor agonist. *Mol Pain.* 9:32.doi:10.1186/1744-8069-9-32
168. Jevtovic-Todorovic, V., Todorovic, S.M. (2006). The role of peripheral T- type calcium channels in pain transmission. *Cell Calcium.* 40(2):197– 203. doi:10.1016/j.ceca.2006.04.024
169. Todorovic, S., Jevtovic-Todorovic, V. (2014). Targeting of CaV3.2 T- type calcium channels in peripheral sensory neurons for the treatment of painful diabetic neuropathy. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 466(4): 701–706. doi:10.1007/s00424-014-1452-z
170. Todorovic, S.M., Jevtovic-Todorovic, V. (2011). T-type voltage-gated calcium channels as targets for the development of novel pain therapies. *Br J Pharmacol.* 163(3):484–495. doi:10.1111/j.1476-5381. 2011.01256.x
171. Jain, S.M., Parmar, N. S. and Santani, D. D. (1994) Gastric antiulcer activity of calcium channel blockers in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 26(1), 29-34.
172. Subudhi, B.B., Panda, P. K. and Bhatta, D. (2009) Synthesis and antiulcer activity study of 1,4-dihydropyridines and their Mannich bases with

- sulfanilamide. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 48(5), 725-728.
173. Liscovitch, M. and Lavie, Y. (2002) Cancer multidrug resistance: a review of recent drug discovery research. *IDrugs*, 5 (4), 349-355.
174. Tsuruo, T., Iida, H., Nojiri, M., Tsukagoshi, S. and Sakurai, Y. (1983) Circumvention of vincristine and adriamycin resistance in vitro and in vivo by calcium influx blockers. *Cancer Research*, 43 (6), 2905-2910.
175. Philip, P.A., Joel, S., Monkman, S.C., Dolega-Ossowski, E., Tonkin, K., Carmichael, J., et al. (1992) A phase I study on the reversal of multidrug resistance (MDR) in vivo: nifedipine plus etoposide. *British Journal of Cancer*, 65 (2), 267-270.
176. Radadiya, A., Khedkar, V., Bavishi, A., Vala, H., Thakrar, S., Bhavsar, D., et al. (2014) Synthesis and 3D-QSAR study of 1,4-dihydropyridine derivatives as MDR cancer reverters. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74, 375-387.
177. Tasaka, S., Ohmori, H., Gomi, N., Iino, M., Machida, T., Kiue, A., et al. (2001) Synthesis and structure--activity analysis of novel dihydropyridine derivatives to overcome multidrug resistance. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11 (2), 275-277.
178. Tanabe, H., Tasaka, S., Ohmori, H., Gomi, N., Sasaki, Y., Machida, T., et al. (1998) Newly synthesized dihydropyridine derivatives as modulators of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6 (11), 2219-2227.
179. Kiue, A., Sano, T., Suzuki, K., Inada, H., Okumura, M., Kikuchi, J., et al. (1990) Activities of newly synthesized dihydropyridines in overcoming of vincristine resistance, calcium antagonism, and inhibition of photoaffinity labeling of P-glycoprotein in rodents. *Cancer Research*, 50 (2), 310-317.
180. Zhou, X.F., Coburn, R.A. and Morris, M.E. (2005) Effects of new 4-aryl-1,4-dihydropyridines and 4-arylpyridines on drug efflux mediated by multidrug resistance-associated protein 1. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94 (10), 2256-2265.

181. Voigt, B., Coburger, C., Monar, J. and Hilgeroth, A. (2007) Structure-activity relationships of novel N-acyloxy-1,4-dihydropyridines as P-glycoprotein inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (15), 5110-5113.
182. Ferenc F, Laszio V, Zsolt T. et al. (2013). 1,4-dihydropyridine with heat shock protein modulating activity. WO 2013076516.
183. Segatori L, Wang F. (2012). Methods for treating lysosomal storage diseases using L-type Ca²⁺ channel blockers with a 1,4-dihydropyridine structure and inhibitors of endoplasmic reticulum-associated degradation. WO 2012094600.
184. Leon, R., de Los Rios, C., Marco-Contelles, J., Lopez, M.G., Garcia, A.G. and Villarroya, M. (2008) Synthesis of 6-amino-1,4-dihydropyridines that prevent calcium overload and neuronal death. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (3), 668-674.
185. Ilijic, E., Guzman, J.N. and Surmeier, D.J. (2011) The L-type channel antagonist isradipine is neuroprotective in a mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 43 (2), 364-371.
186. Srinivas, G., Kumat, V.S.N., Poduri, R. (2002). Role of ca channels on hypothermic response produced by activation of κ -opioid receptors. *Pharmacol Biochem and Behav.* 72, 93-99.
187. Das, P., Bell-Horner, C.L., Huang, R.Q. et al. (2004). Inhibition of type A GABA receptors by L-type calcium channel blockers. *Neuroscience*. 124(1), 195-206.
188. Jiang, J.L., van Rhee, A.M., Melman, N. et al. (1996). 6-phenyl-1,4-dihydropyridine derivatives as potent and selective A₃ adenosine receptor antagonists. *J Med Chem.*39(23), 4667-4675.
189. van Rhee, A.M., Jiang, J.L., Melman, N. et al. (1996). Interaction of 1,4-dihydropyridine and pyridine derivatives with adenosine receptors: selectivity for A₃ receptors. *J Med Chem.*39(15), 2980-2989.
190. Pillai, N.P. and Ross, D.H. (1986) Interaction of kappa receptor agonists with Ca²⁺ channel antagonists in the modulation of hypothermia. *European Journal of Pharmacology*, 132 (2-3), 237-244.
191. Hilgeroth, A., Tykarska, E., Jaskolski, M. (2002). Crystal structure of a novel synthetic inhibitor of HIV-1 protease. *Journal of Molecular Structure*, 605(1), 63-70.

192. Hilgeroth, A., Billich, A., Lilie, H. (2001). Synthesis and biological evaluation of first N-alkyl syn dimeric 4-aryl-1,4-dihydropyridines as competitive HIV-1 protease inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36(4), 367-374.
193. Kaeter C, Kramer A. (2013). Inhibitors of the notch signalling pathway and secretion for use in medicine. WO 2013178821.
194. Wojewodzka, M., Gradzka, I., Buraczewska, I., Brzoska, K., Sochanowicz, B., Goncharova, R. ve diğerleri. (2009). Dihydropyridines decrease X-ray-induced DNA base damage in mammalian cells. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 671(1-2), 45-51.
195. Gorlitzer, K., Kramer, C. (2000). Potential antiallergics - Part 3: Synthesis and transformations of 1,4-dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid esters. *Pharmazie*, 55(9), 645-650.
196. Mason, R. P. (1994). Probing membrane bilayer interactions of 1,4-dihydropyridine calcium-channel blockers-Implications for aging and Alzheimers-disease. *Calcium Hypothesis of Aging and Dementia*, 747, 125-139.
197. Atwal, K. S., Rovnyak, 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(5), 1510-1515.
198. Hofmann, H.J. and Cimiraglia, R. (1988) Conformation of 1,4-dihydropyridine-planar or boat-like, *FEBS Letters*, 241 (1-2), 38-40.
199. Kritchevsky, D., Tepper, S. A., Klurfeld, D. M. (1988). Flordipine, a calcium-channel blocker, which does not influence lipidemia or atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*, 69(1), 89-92.
200. 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(14), 4842-4849.
201. Şimşek, R., Şafak, C., Erol, K., Sırmagül, B. (2001). Studies on calcium antagonist activities of 2-ethyl-3-carbomethoxy-4-aryl-5-oxo-6,6-dimethyl-

- 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives. *Arzneimittelforschung-Drug Research*, 51(12), 959-963.
202. Alker, D., Burges, R. A., Campbell, S. F., Carter, A. J., Cross, P. E., Gardiner, D. G. ve diğerleri. (1992). Long-acting dihydropyridine calcium-antagonists. 8. A comparison of the pharmacological and pharmacokinetic properties of amlodipine with its carba and thio-bioisosteres. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions*, 7, 1137-1140.
203. 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(1), 109-117.
204. Kobayashi, T., Inoue, T., Kita, Z., Yoshiya, H., Nishino, S., Oizumi, K. ve diğerleri. (1995). Novel 2-amino-1,4-dihydropyridine calcium-antagonists .1. Synthesis and antihypertensive effects of 2-amino-1,4-dihydropyridine derivatives having nitroxyalkoxycarbonyl groups at 3-position and/or 5-position. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 43(5), 788-796.
205. 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-[(heterocyclymethoxy)methyl] derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32(10), 2381-2388.
206. Christiaans, J. A. M., Vandergoot, H., Menge, W. M. P. B., Timmerman, H. (1995). Synthesis and in vitro pharmacology of dimaprit analogs with histamine H₂-agonistic and H₁-antagonistic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30(9), 673-678.
207. 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(2), 585-591.
208. Meguro, K., Aizawa, M., Sohda, T., Kawamatsu, Y., Nagaoka, A. (1985). New 1,4-dihydropyridine derivatives with potent and long-lasting hypotensive effect. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 33(9), 3787-3797.

209. Cho, H., Ueda, M., Mizuno, A., Ishihara, T., Aisaka, K., Noguchi, T. (1989). Synthesis of novel 2-chloro-1,4-dihydropyridines by Chlorination of 2-hydroxy-1,4-dihydropyridines with phosphorus oxychloride. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 37(8), 2117-2121.
210. Satoh, Y., Ichihashi, M., Okumura, K. (1991). Studies on nilvadipine .1. Synthesis and structure-activity-relationships of 1,4-dihydropyridines containing novel substituents at the 2-position. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 39(12), 3189-3201.
211. 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(1), 19-24.
212. Mahmoudian, M. and Richards, G.W. (1986) A conformational distinction between dihydropyridine calcium agonists and antagonists. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 10, 739-741.
213. Hof, R. P., Ruegg, U. T., Hof, A., Vogel, A. (1985). Stereoselectivity at the calcium-channel-opposite action of the enantiomers of a 1,4-dihydropyridine. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 7(4), 689-693.
214. Erne, P., Burgisser, E., Buhler, F. R., Dubach, B., Kuhn, H., Meier, M. ve diğeri. (1984). Enhancement of calcium influx in human-platelets by Cgp-28392, a novel dihydropyridine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 118(3), 842-847.
215. Gaudio, A. C., Korolkovas, A., Takahata, Y. (1994). Quantitative structure-activity-relationships for 1,4-dihydropyridine calcium-channel antagonists (Nifedipine analogs) - a Quantum chemical/classical approach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83(8), 1110-1115.
216. 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. *Pharmazie*, 61(8), 655-659.

217. Yagupolskii, L. M., Maletina, I. I., Petko, K. I., Fedjuk, D.V., Handrock, R., Shavaran, S. S. ve diğeri. (2001). New fluorine-containing hypotensive preparations. *Journal of Fluorine Chemistry*, 109(1), 87-94.
218. Kastron, V. V., Vitolin, R. O., Dubur, G. Y. (1990). Synthesis and pharmacological activity of 1,4-dihydropyridines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 24(6), 394-403.
219. Altenbach, R. J., Agrios, K., Drizin, I., Carroll, W. A. (2004). 5-Amino-2H-pyran-3(6H)-one, a convenient intermediate in the synthesis of pyran containing 1,4-dihydropyridines. *Synthetic Communications*, 34(4), 557-565.
220. Shafiee, A., Amini, M., Golabchifar, A. A., Dehpour, A. R., Pirali, H. M. (2002). Synthesis and calcium channel antagonist activity of new 1,4-dihydropyridine derivatives containing dichloroimidazolyl substituents. *Arzneimittel-Forschung-Drug Research*, 52(1), 21-26.
221. Natale, N. R., Zamponi, G. W., Stotz, S. C., Staples, R. J., Andro, T. M., Nelson, J. K. ve diğeri. (2003). Unique structure-activity relationship for 4-isoxazolyl-1,4-dihydropyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(1), 87-96.
222. Rimoli, M. G., Avallone, L., Zanarone, S., Abignente, E., Mangoni, A. (2002). Research on heterocyclic compounds. XLIII. Synthetic studies on 1,4-dihydropyridine derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 39(6), 1117-1122.
223. Ioan, P., Budriesi, R., Bisi, A., Rampa, A., Gobbi, S., Belluti, F. ve diğeri. (2005). 1,4-Dihydropyridine derivatives as calcium channel modulators: the role of 3-methoxy-flavone moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(10), 3423-3430.
224. Bisi, A., Budriesi, R., Rampa, A., Fabbri, G., Chiarini, A., Valenti, P. (1996). Synthesis and pharmacological profile of some chloroxanthone-1,4-dihydropyridine derivatives. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 46(9), 848-851.
225. Lavilla, R., Gotsens, T., Santano, M. C., Bosch, J., Camins, A., Arnau, N. ve diğeri. (1997). Synthesis and calcium channel blocking activity of 4-indolyl-1,4-dihydropyridines. *Bioorganic Chemistry*, 25(3), 169-178.

226. Ermondi, G., Visentin, S., Boschi, D., Fruttero, R., Gasco, A. (2000). Structural investigation of Ca^{2+} antagonists benzofurazanyl and benzofuroxanyl-1,4-dihydropyridines. *Journal of Molecular Structure*, 523, 149-162.
227. Valenti, P., Rampa, A., Budriesi, R., Bisi, A., Chiarini, A. (1998). Coumarin 1,4-dihydropyridine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6(6), 803-810.
228. Perumal, P. T., Sridhar, R. (2005). A new protocol to synthesize 1,4-dihydropyridines by using 3,4,5-trifluorobenzeneboronic acid as a catalyst in ionic liquid: synthesis of novel 4-(3-carboxyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron*, 61(9), 2465-2470.
229. Rampa, A., Budriesi, R., Bisi, A., Chiarini, A., Valenti, P. (1992). Fluorenone and Benzophenone 1,4-Dihydropyridine Derivatives with Cardiodepressant Activity. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 42(11), 1284-1287.
230. Funaki, T., Soons, P. A., Guengerich, F. P., Breimer, D. D. (1989). In vivo oxidative cleavage of a pyridine-carboxylic acid ester metabolite of nifedipine. *Biochemical Pharmacology*, 38(23), 4213-4216.
231. Guengerich, F. P., Peterson, L. A., Bocker, R. H. (1988). Cytochrome P-450-catalyzed hydroxylation and carboxylic acid ester cleavage of Hantzsch pyridine esters. *Journal of Biological Chemistry*, 263(17), 8176-8183.
232. Meyer, H., Wehinger, E., Bossert, F., Scherling, D. (1983). Nimodipine - Synthesis and metabolic Ppathway. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 33(1), 106-112.
233. Snedden, W., Fernandez, P. G., Nath, C. (1986). The metabolism of nifedipine during long-term therapy. *Clinical Research*, 9(4), 244-9.
234. Wsol, V., Suchanova, B., Sispera, L. (2006). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry in chiral study of amlodipine biotransformation in rat hepatocytes. *Analytica Chimica Acta*, 573, 273-283.
235. Allen, F.H. (2002). The Cambridge structure database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallographica*, B, B58, 380-388.

236. El-Khouly, A., Yıldırım S.O., Butcher, R.J., Simsek, R., Safak, C. (2012). 9-(5-Bromo-1H-Indol-3-yl)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione dimethylsulfoxide mono solvate, *Acta Cryst. E*, 68(2): 3337.
237. Yıldırım S.O., Butcher, R.J., El-Khouly, A., Safak, C., Simsek, R. (2012). 3,3,6,6-tetramethyl-9-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione, *Acta Cryst. E*, 68(2): 3365-3366.
238. Gündüz, M. G., Butcher, R.J., Yıldırım S.O., El-Khouly, A., Safak, C., Simsek, R. (2012). Ethyl 4-(5-brom-1H-indol-3-yl)-2,6,6-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate, *Acta Cryst. E*, 68(2): 3404-3405.
239. Yıldırım, S.O., Butcher, R.J., Gündüz, M.G., El-Khouly, A., Simsek, R., Safak, C. (2013). Ethyl 2,7,7-trimethyl-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate, *Acta Cryst. E*, 69, o40-o41.
240. Yıldırım, S.O., Butcher, R.J., R. Simsek, R., El-Khouly, A., Safak, C. (2013). 2,7,7,7-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoline-1,8-dione, *Acta Cryst. E*, 69, o88-o89.

EKLER

EK 1: Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Kararı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : 66332047-604.01.02-09-1938
KONU :

23.01.2013

Sayın

Prof.Dr.Cihat ŞAFAK
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Cihat ŞAFAK, Yusuf SARIOĞLU, Rahime ŞİMŞEK, Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN, Fatma İŞLİ ve Emine ALBAYRAK'tan oluşan, G.Ü.ET-13.001 kod numaralı ve "*Kondanse 1,4-dihidropiridin-3-karboksilat Türevleri ve Kalsiyum Modülatör Etkileri*" başlıklı araştırma öncünüz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

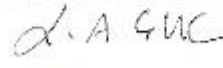






It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-13.001 and entitled "*Condensed 1,4-dihydropyridine-3-carboxylate derivatives and their calcium modulatory effects*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 L.stc


Prof.Dr. Leyla AÇIK
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 16.01.2013		TOPLANTI SAYISI : 01	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Leyla AÇIK (Başkan)			
Uzman Dr.Seyda DİKER (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU			
Prof.Dr.Tuncay PEKER			
Prof.Dr.Şule COŞKUN CEVHER			
Doç.Dr.Esra AKKOL		KATILMADI	
Yrd.Doç.Dr.İhsan YIKILGAN			
Dr.Kadir BAŞAR			
İlknur ALKAN		KATILMADI	

L. AÇIK
Aşlı Çiğdem
E.C.Ü. HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURULU BAŞKANI
Prof. Dr. Leyla Açık
Kurul Başkanı

EK 2: Özgeçmiş

1988 yılında Turhal'da doğdu. İlköğretimini Amasya Özel İpekyolu İlköğretim Okulu'nda tamamladı. 2005 yılında Ankara Fen Lisesi'nden mezun olduktan sonra başladığı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni 2010 yılında tamamladı. 2012 yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Eğitimi'ne başladı. Halen Ankara'da bulunan Keyif Eczanesi'nin sahip ve mesul müdürüdür.