

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KALSİYUM MODÜLATÖR ETKİLİ TİYENOPİRİDİN VE
SİKLOPENTAPİRİDİN TÜREVLERİ

Uzm. Ecz. Miyase Gözde GÜNDÜZ

Farmasötik Kimya Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA
2012

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KALSİYUM MODÜLATÖR ETKİLİ TİYENOPİRİDİN VE
SİKLOPENTAPİRİDİN TÜREVLERİ

Uzm. Ecz. Miyase Gözde GÜNDÜZ

Farmasötik Kimya Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cihat ŞAFAK

ANKARA
2012

Anabilim Dalı: Farmasötik Kimya

Program: Farmasötik Kimya

Tez Başlığı: Kalsiyum Modölatör Etkili Tiyenopiridin ve Siklopentapiridin Türevleri

Öğrenci Adı-Soyadı: Uzm. Ecz. Miyase Gözde Gündüz

Savunma Sınavı Tarihi: 15.06.2012

Bu çalışma jürimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Erhan Palaska

Hacettepe Üniversitesi

Tez danışmanı:

Prof. Dr. Cihat Şafak

Hacettepe Üniversitesi

Üye:

Prof. Dr. Doğu Nebioğlu

Ankara Üniversitesi

Üye:

Prof. Dr. Fügen Özkanlı

Hacettepe Üniversitesi

Üye:

Prof. Dr. Rahime Şimşek

Hacettepe Üniversitesi

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Mustafa Kadri ALTUNDAĞ

Müdür Y.

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bana destek olan, yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Cihat Şafak'a,

Çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan Prof. Dr. Rahime Şimşek'e,

Anabilim Dalı olanaklarından yararlanmamı sağladığı için Prof. Dr. Erhan Palaska'ya,

NMR spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Hakan Göker'e,

NMR spektrumlarının değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. İhsan Çalış'a,

Eleman analizi çalışmalarını yapan Dr. Mehmet Alp'e,

Bileşiklerin farmakolojik aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Prof. Dr. Kevser Erol'a,

Her koşulda yanımda olduklarını hissettiren aileme,

Sonsuz teşekkürlerimle.

ÖZET

Gündüz, M. G. Kalsiyum modülatör etkili tiyenopiridin ve siklopentapiridin türevleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Doktora Tezi, Ankara, 2012. Bu çalışmada, alkil 2-metil-4-(2,3-disübstitüe fenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]-piridin-3-karboksilat (Bileşik **1-21**) ve alkil 5-metil-7-(2,3-disübstitüe fenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik **22-42**) yapısına sahip kırk iki bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bileşikler, *Hantzsch* reaksiyonuna göre siklopentan-1,3-dion ya da tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, 2,3-disübstitüe benzaldehit, uygun asetoasetat bileşiği ve amonyum asetatın metanol içerisindeki reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları; IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, HETCOR, DEPT, X-ışınları analizi ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle kanıtlanmış olup, eleman analizleri yardımıyla da bileşiklerin yapıları doğrulanmıştır. Bileşiklerin kalsiyum modülatör aktivite çalışmaları, nikardipin standart alınarak izole sıçan ileumu ve sıçan torasik aortunda gerçekleştirilmiştir. İzole sıçan ileumu üzerinde yapılan testlerde Bileşik **2**, **7**, **11**, **12** ve **15**'in nikardipinden etkili bulunduğu saptanmıştır. Sonuçlar, EC₅₀ değerleri açısından incelendiğinde, Bileşik **7**'in en düşük EC₅₀ değerine sahip olduğu gözlenmiştir. Sıçan torasik aortu üzerinde yapılan testlerde ise, 2,3-diklorofenil ve 2,3-difluorofenil sübstitüentlerinin aktiviteyi olumlu etkilediği belirlenmiştir. Siklopentanon halkası taşıyan bileşiklerin, tetrahidrotiyofen-1,1-dioksit halkası taşıyan türevlere göre daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Elde edilen bulgular incelendiğinde, bileşiklerin vazodilatör etkilerinin yanında, ileumda yüksek spazmolitik aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tiyenopiridin, siklopentapiridin, kalsiyum kanal antagonist aktivite, sentez

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (Proje no: 1713) ve TÜBİTAK-Yurt İçi Doktora Burs Programı tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Gündüz, M. G. Thienopyridine and cyclopentapyridine derivatives having calcium modulator effect. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Ph. D. Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2012. In this study, the synthesis of forty two compounds, having alkyl 2-methyl-4-(2,3-disubstituted phenyl)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-cyclopenta[b]-pyridine-3-carboxylate (Compound **1-21**) and alkyl 5-methyl-7-(2,3-disubstituted phenyl)-2,3,4,7-tetrahydrothieno[3,2-b]pyridine-6-carboxylate-1,1-dioxide structure (Compound **22-42**) was realised. The compounds were synthesized by the reaction of cyclopentane-1,3-dione or tetrahydrothiophene-3-one-1,1-dioxide, 2,3-disubstituted benzaldehyde, appropriate acetoacetate compound and ammonium acetate in methanol according to the Hantzsch reaction. The structures of the compounds were proved by IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, COSY, HETCOR, DEPT, X-ray analysis and mass spectroscopy, the structures were verified by the help of elemental analysis. The calcium modulator activity studies of the compounds were performed on isolated rat ileum and rat thoracic aorta, by using nicardipine as a standart. It was determined that Compounds **2**, **7**, **11**, **12** and **15** were found more active than nicardipine in the tests performed on isolated rat ileum. When the results are examined from the point of view of EC_{50} values, it was observed that Compound **7** had the lowest EC_{50} value. In the tests on rat thoracic aorta, it was determined that 2,3-dichlorophenyl and 2,3-difluorophenyl substituents enhanced the activity positively. It has been observed that the compounds carrying cyclopentanone rings have higher activity than the derivatives bearing tetrahydrothiophen-1,1-dioxide rings. When the obtained data were analysed, it was found that the compounds have high spasmolytic activity on ileum in addition to their vasodilator effect.

Keywords: Thienopyridine, cyclopentapyridine, calcium channel antagonist activity, synthesis

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research and Development Office (Project no: 1713) and TÜBİTAK-National Scholarship Programme for PhD Students.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Dihidropiridinler	5
2.1.1 Sentezleri	6
2.1.2. Kimyasal Özellikler	15
2.1.3. Spektral Özellikler	18
2.1.4. 1,4-DHP Türevlerinin Kalsiyum Kanallarına Etkileri ve Diğer Kalsiyum Kanal Blokörü Bileşikler	24
2.1.5. 1,4-DHP Türevlerinin Diğer Farmakolojik Etkileri	29
2.1.6. 1,4-DHP Türevlerinde Yapı-Aktivite İlişkileri	36
2.1.7. 1,4-DHP Türevlerinin Biyotransformasyonları	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Kimyasal Çalışmalar	44
3.1.1. Sentez Yöntemleri	44
3.1.2. Analitik Yöntemler	45
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	46
3.2.1. Sıçan İleumu ile Yapılan Çalışmalar	46
3.2.2. Sıçan Torasik Aortu ile Yapılan Çalışmalar	47
4. BULGULAR	48
4.1. Kimyasal Çalışmalar	48
4.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	90
5. TARTIŞMA	93

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	108
KAYNAKLAR	109
EKLER	
EK 1: Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Kararı	
EK 2: 3 rd European Conference on Chemistry for Life Sciences, September 2-5, 2009, Frankfurt am Main-Almanya’da sunulan posterin özeti	
EK 3: 7 th International Conference on Medicinal Chemistry/Drug Discovery and Selection, 6-8 July 2011, Lyon-Fransa’da sunulan posterin özeti	
EK 4: Arzneimittelforschung / Drug Research dergisine yayın kabul yazısı	
EK 5: Özgeçmiş	

SİMGELER VE KISALTMALAR

COSY	2D ^1H - ^1H -Homonükleer Korelasyonlu Spektrum
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DHP	Dihidropiridin
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
EI	Elektron iyonizasyon
ESI	Elektron spray iyonizasyon
HETCOR	2D ^1H - ^{13}C Heteronükleer korelasyonlu spektrum
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IR	İnfrared
LC	Likit kromatografisi
NADH	İndirgenmiş nikotinamit adenin dinükleotit
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NO	Nitrik oksit
SS	Standart sapma
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Amlodipinin sıçan hepatositindeki metabolitleri	43
5.1. Bileşik 20'nin IR spektrumu	95
5.2. Bileşik 21'in DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	96
5.3. Bileşik 42'nin DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	97
5.4. Bileşik 42'nin D ₂ O ilavesiyle DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu	97
5.5. Bileşik 18'in DMSO-d ₆ içinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu	98
5.6. Bileşik 29'un DMSO-d ₆ içinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu	99
5.7. Bileşik 15'in DMSO-d ₆ içinde alınan DEPT-135 spektrumu	100
5.8. Bileşik 36'nın DMSO-d ₆ içinde alınan DEPT-135 spektrumu	100
5.9. Bileşik 15'in DMSO-d ₆ içinde alınan COSY spektrumu	101
5.10. Bileşik 15'in DMSO-d ₆ içinde alınan HETCOR spektrumu	103
5.11. Bileşik 30'un EI yöntemiyle alınan kütle spektrumu	104
5.12. Bileşik 14'ün X-ışınları spektrumu	105

TABLolar

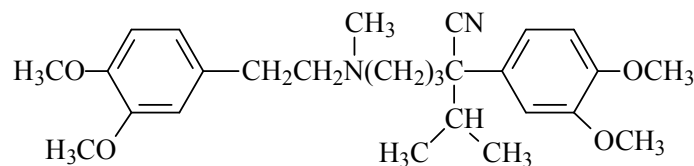
Tablo	Sayfa
1.1. Sentezi yapılan bileşikler	4
2.1. Bazı 1,4-dihidropiridin türevi ilaçlar	28
4.1. Bileşikler ve nikardipinin izole sıçan ileumunda $4 \cdot 10^{-3}$ M baryum klorürle oluşturulan kasılmaların inhibisyonu (% inhibisyon $\pm$ SD)	90
4.2. Bileşikler ve nikardipinin izole sıçan ileumundaki EC_{50} değerleri	91
4.3. Bileşikler ve nikardipinin sıçan torasik aortunda 67 mmol/L potasyum klorürle oluşturulan kasılmaların inhibisyon sonuçları	92
5.1. Bileşik 15'in HETCOR'daki 1H - ^{13}C etkileşimleri	102
5.2. Bileşik 36'nın HETCOR'daki 1H - ^{13}C etkileşimleri	102

1. GİRİŞ

Hücre, kimyasal ve fiziksel uyarılara karşı duyarlı bir yapıya sahip olup, membranındaki kanal adı verilen özgün yapılar aracılığıyla Na^+ , K^+ , Ca^{2+} gibi iyonların geçişine olanak sağlar. İyonların hücre içi ve hücre dışına hareketleri spesifik fizyolojik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (1).

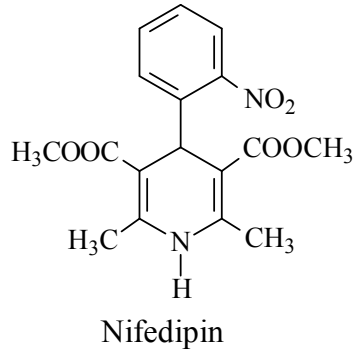
Kalsiyum iyonlarının hücre membranı boyunca kendine özgü kanallar (kalsiyum kanalları) aracılığıyla hücre içine ve/veya dışına hareketleri, kalp kası ve düz kas başta olmak üzere birçok sistemde bazı fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinden sorumludur. Ca^{2+} iyonlarının kalsiyum kanalları aracılığıyla hücre içine girişi, damar düz kası ve kalp kasında kasılmalara neden olmaktadır (2-4). Kalsiyum antagonistleri, kalsiyum kanalları aracılığıyla hücre içine kalsiyum girişini bloke ederek etki gösteren ilaçlardır. Kalsiyum kanallarının, kalsiyum kanal antagonisti (kalsiyum kanal blokörü) etkiye sahip ilaçlar tarafından seçici inhibisyonu, angina pectoris ve hipertansiyon başta olmak üzere; ateroskleroz, atriyal fibrilasyon, kardiyopleji, serebral yetmezlik, vazospazm, hipertrofik kardiyomiyopati, migren, miyokardiyal iskemi, periferik vasküler hastalıklar, Raynaud's sendromu, subaraknoid hemoraji, supraventriküler ve ventriküler taşikardi, venöz yetmezlik gibi birçok kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde rol oynamaktadır (5-10). Bu etkiye sahip ilaçların, kardiyovasküler sistem dışında; astım, intestinal spazm ve üriner sistem rahatsızlıklarında da kullanımları olduğu bilinmektedir (11, 12).

Kalsiyum kanal blokörleri, kimyasal bakımdan farklı ilaç gruplarından oluşmaktadır. Verapamil, bu grup ilaçların ilk örneği olarak, 1960'lerde tedaviye β -adrenoreseptör blokörü olarak girmiş, ancak 1970'lerin başında kalsiyum kanalları üzerine etkisi bulunmuştur (3, 13).



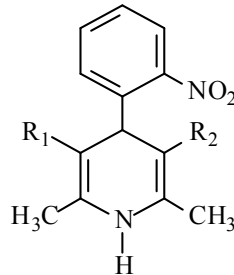
Verapamil

1,4-Dihidropiridin (DHP) türevi ilaçlar, günümüzde kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde en sık kullanılan kalsiyum antagonistlerdir. Bu bileşiklerin ilk sentezi 1882’de Arthur Hantzsch tarafından bildirilmiş olmasına rağmen, grubun prototipi olan nifedipin, Almanya’da Bayer tarafından “Adalat” ticari adıyla 1975 yılında tedaviye sokulmuştur (14, 15).



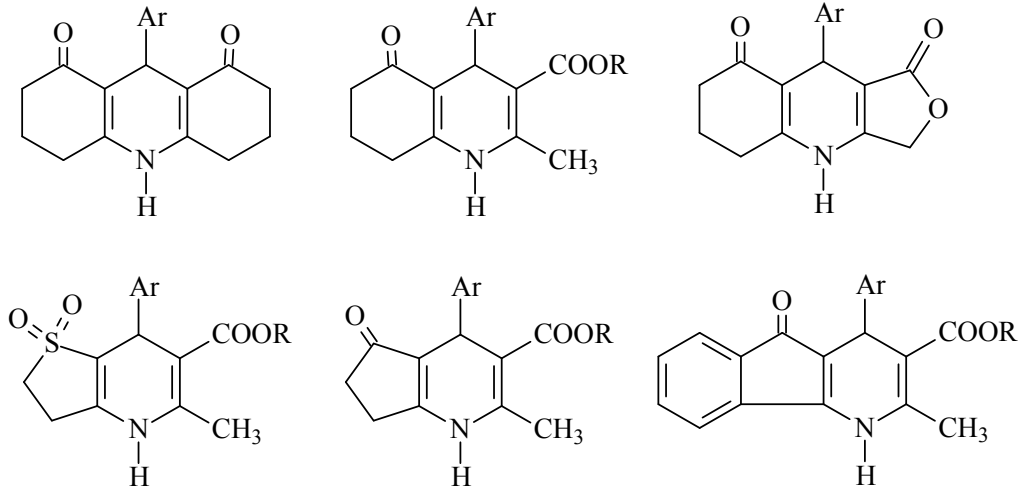
1,4-DHP türevi ilaçlar, etkilerini voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından kardiyak ve vasküler hücreler içine kalsiyum iyonlarının girişini engelleyerek gösterirler (16, 17). Bu grup bileşikler, sadece farmakolojik etkileri nedeniyle değil, aynı zamanda kalsiyum kanallarının özelliklerini araştırabilme açısından da değerlidir. Tedaviye girişlerinden bugüne kadar, en etkili kalsiyum kanal blokörleri olma özelliklerini yitirmemişlerdir. Bu ilaçların klinik başarıları üzerine, daha iyi biyoyararlanıma ve doku selektivitesine sahip, çok sayıda ikinci ve üçüncü kuşak türevlerin geliştirilmesine çalışılmıştır (15, 18, 19).

1,4-DHP türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda, grubun prototipi olan nifedipin molekülü esas alınarak, bir takım modifikasyonlara gidilmiştir. Bu yapısal değişikliklerden bazıları, nifedipinin yapısındaki ester gruplarının, açıl, karbamoil ve alkil sülfonil gibi gruplarla değiştirilmesidir (4, 11, 20, 21).

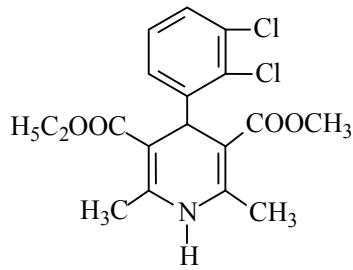


R_1, R_2 : COOR, COR, CONR₂, SO₂R

DHP yapısının, akridin, heksahidrokinolin, furokinolin, tiyenopiridin, siklopentapiridin ve indenopiridin gibi kondanse bir halka sistemi içerisine alındığı türevlerde de kalsiyum antagonistik etkiler bildirilmiştir (11, 22-25).



1,4-DHP türevlerinde, halkanın dört numaralı konumundaki fenil halkasına birden fazla elektron çekici grup sokulması da üzerinde durulan konulardan olmuştur. Bu tür grupları içeren bileşikler tedaviye girmiş ve ilaç olarak kullanılmaktadır (19, 26).



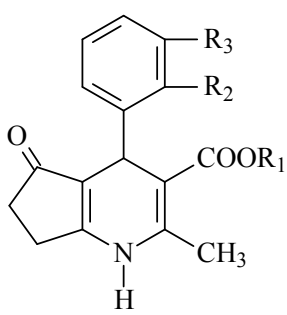
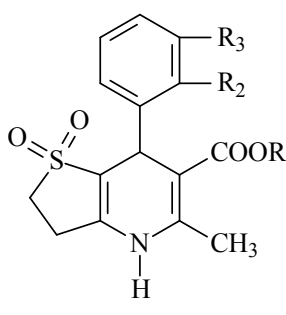
Felodipin

Yukarıdaki literatür verileri ve yapı-aktivite ilişkileri göz önünde bulundurularak;

- 1,4-DHP yapısına sahip kalsiyum kanal blokörlerindeki temel gereksinimleri yapısında barındıran,
- Nifedipin analoglarındaki açıl gruplarından birini tiyenopiridin veya siklopentapiridin halka sistemi içinde bulunduran,

- Fenil halkasının iki ve üç numaralı konumlarında iki elektronegatif süstitüent taşıyan bileşiklerin sentezlenmesi ve bunların kalsiyum modülatör etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler Tablo 1.1’de gösterilmiştir.

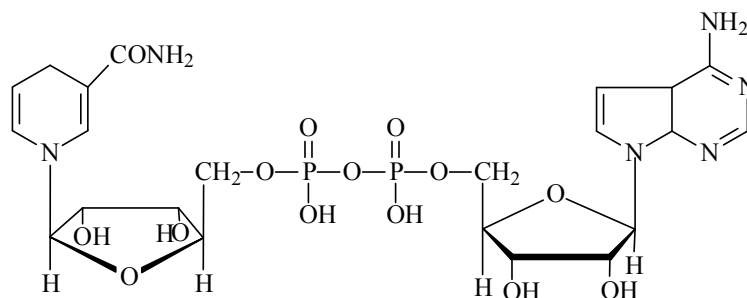
Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşikler

							
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
1	CH ₃	F	F	22	CH ₃	F	F
2	C ₂ H ₅	F	F	23	C ₂ H ₅	F	F
3	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F	F	24	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F	F
4	CH ₂ -CH=CH ₂	F	F	25	CH ₂ -CH=CH ₂	F	F
5	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	F	F	26	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	F	F
6	C(CH ₃) ₃	F	F	27	C(CH ₃) ₃	F	F
7	CH ₂ -C ₆ H ₅	F	F	28	CH ₂ -C ₆ H ₅	F	F
8	CH ₃	F	Cl	29	CH ₃	F	Cl
9	C ₂ H ₅	F	Cl	30	C ₂ H ₅	F	Cl
10	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F	Cl	31	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F	Cl
11	CH ₂ -CH=CH ₂	F	Cl	32	CH ₂ -CH=CH ₂	F	Cl
12	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	F	Cl	33	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	F	Cl
13	C(CH ₃) ₃	F	Cl	34	C(CH ₃) ₃	F	Cl
14	CH ₂ -C ₆ H ₅	F	Cl	35	CH ₂ -C ₆ H ₅	F	Cl
15	CH ₃	Cl	Cl	36	CH ₃	Cl	Cl
16	C ₂ H ₅	Cl	Cl	37	C ₂ H ₅	Cl	Cl
17	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Cl	Cl	38	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Cl	Cl
18	CH ₂ -CH=CH ₂	Cl	Cl	39	CH ₂ -CH=CH ₂	Cl	Cl
19	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	Cl	40	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	Cl
20	C(CH ₃) ₃	Cl	Cl	41	C(CH ₃) ₃	Cl	Cl
21	CH ₂ -C ₆ H ₅	Cl	Cl	42	CH ₂ -C ₆ H ₅	Cl	Cl

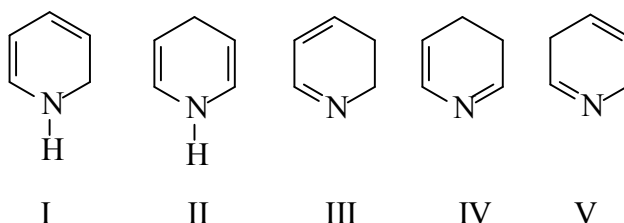
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dihidropiridinler

Dihidropiridin kimyası, 1882 yılında Hantzsch'ın kendi adıyla anılan, dihidropiridin sentezini yayınlamasıyla başlamıştır (14). Sonraki elli yıl, orjinal sentez üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapılmış ve dihidropiridinlerin bazı reaksiyonları araştırılmıştır. 1930'lu yıllarda, indirgenmiş nikotinamid türevi olan, hidrojen transfer edici koenzimin bulunuşundan sonra, çalışmalar N-süstitüe dihidronikotinamidler üzerinde yoğunlaşmıştır. 1950'li yılların sonunda ise, koenzim NADH (indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit)'in yapısında, 1,4-dihidronikotinamid taşıdığı bulunmuştur (27, 28).



Dihidropiridin, piridin halkasının kısmi redüksiyonuyla oluşan bir halka sistemidir. Piridin halkasına iki hidrojen katımıyla, teorik olarak beş izomerik dihidropiridin türevi oluşumu söz konusudur (27).



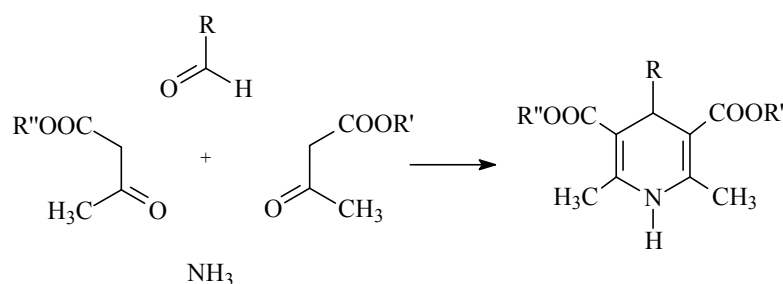
Bu izomerlerden, 1,2-dihidro (I) ve 1,4-dihidro (II) izomerleri, azot atomunun elektronlarının, π elektron sistemine katılmasından dolayı en kararlı izomerlerdir. Kararlı izomerlerde, sp^2 hibritleşen merkez sayısı, diğer izomerlerden fazladır (27, 29).

2.1.1. Sentezleri

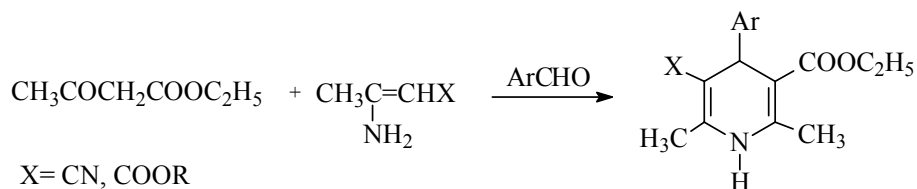
1,4-Dihidropiridinler (DHP) çeşitli yollarla kazanılabilmektedir. Bunlar,

- *Hantzsch* sentezi
- Piridin türevlerinden hareketle yapılan sentezler
- Diğer yöntemler olarak sıralanabilir.

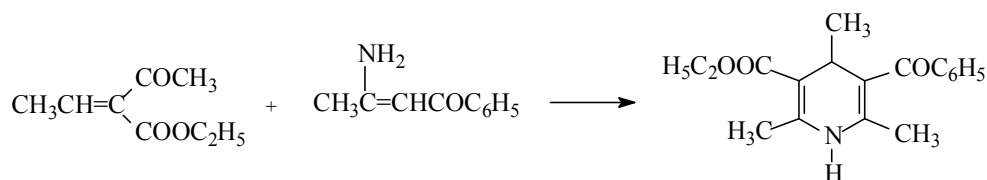
Dihidropiridinlerin elde edilmesinde en sık kullanılan yöntem, 1882'de *Arthur Hantzsch* tarafından geliştirilmiş olup, iki mol etil asetoasetat, bir mol aldehit ve amonyanın reaksiyonuna dayanmaktadır (14, 30-32).



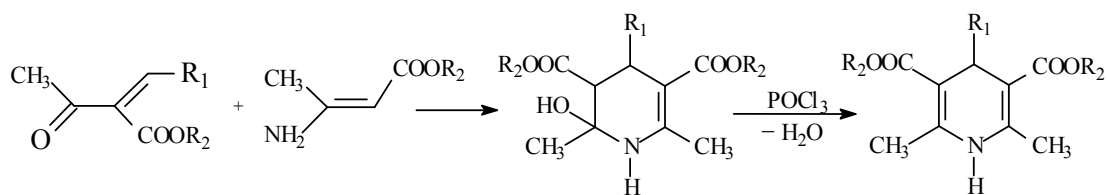
Hantzsch reaksiyonunda, aktif metilen bileşiği doğrudan kullanılabildiği gibi, karbonil bileşiği enamin şekline dönüştürülerek de reaksiyona sokulabilir (44-46).



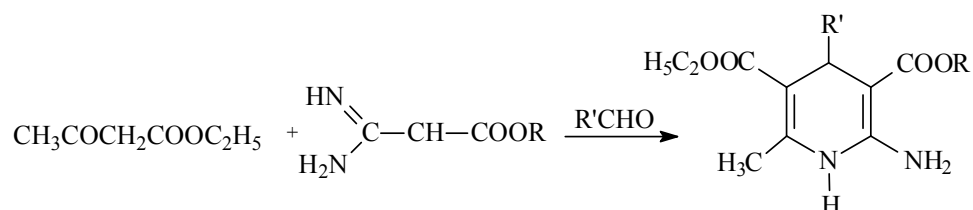
Enaminlerin α,β -doymamış ketonlarla reaksiyonu sonucu 1,4-DHP türevleri hazırlanabilmektedir (33).



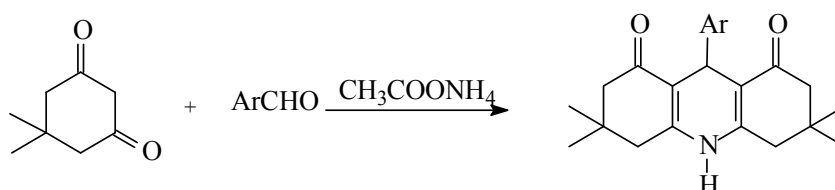
α -Alkoksikarbonil- α,β -doymamış ketonların, β -aminokrotonoatlarla reaksiyonu sonucu oluşan 1,2,3,4-tetrahidropiridinlerin, fosfor oksiklorür ile moleküler dehidratasyonu ile 1,4-DHP yapısı elde edilmektedir (34).



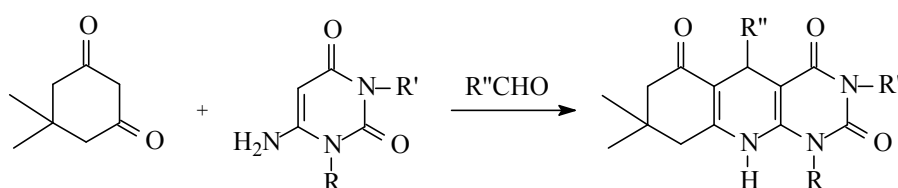
1,4-DHP bileşiklerinin elde edilmesinde; enamin bileşikleri yerine, amidin türevleri kullanılabilir (30).



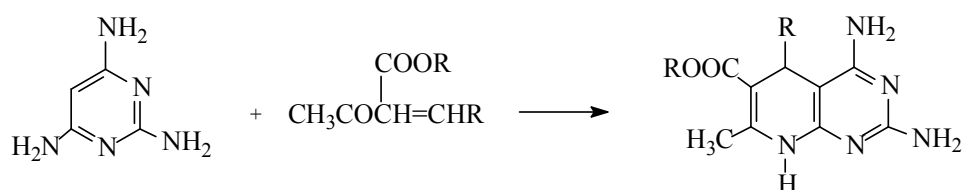
1,4-DHP türevlerinin sentezinde, azot kaynağı olarak amonyanın dışında; amonyum asetat, formamit ve aldehit-amonyak katım bileşikleri kullanılabilir (27, 29).



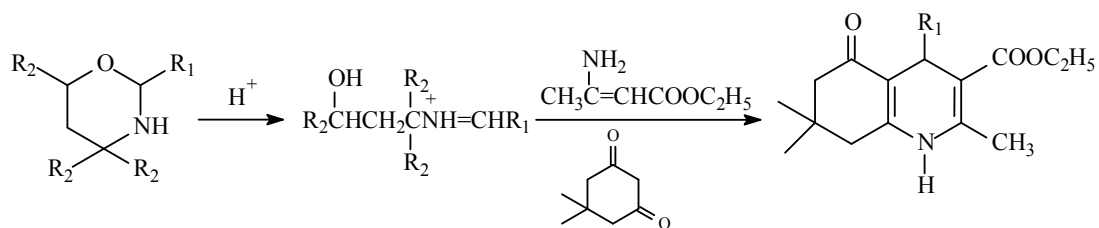
Simetrik olmayan 1,4-DHP türevleri, 4-aminourasil ve siklik 1,3-diketonların reaksiyonuyla hazırlanabilir (27).



α,β -Doymamış ketonların 2,4,6-triaminopirimidinle reaksiyonu sonucu kondanse 1,4-DHP türevleri elde edilmektedir (30).

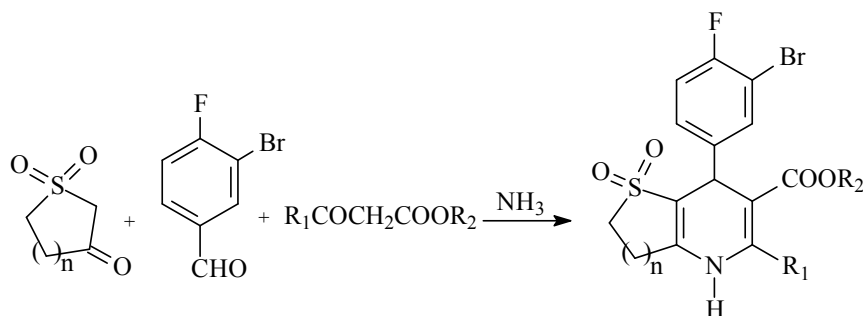


1,3-Oksazinlerin, etil β -aminokrotonoat ve 1,3-sikloheksadionla 1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin türevlerini verdiği gösterilmiştir (35).



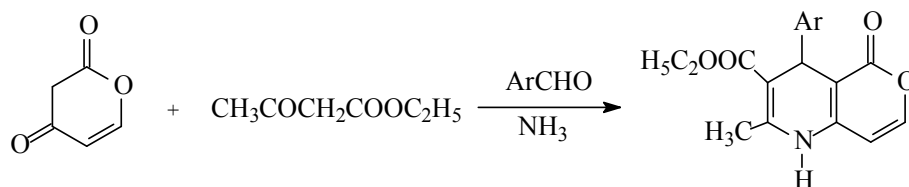
R₁: Aril
R₂: Alkil

Carroll ve diğerleri (36), tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit veya dihidro-2*H*-tiyopiran-3-on-1,1-dioksit, süstitüe benzaldehit, uygun asetoasetat bileşiği ve amonyak kullanarak beş veya altı üyeli siklik sülfon halkasına kondanse 1,4-DHP halkası taşıyan bileşikler sentezlemişlerdir.

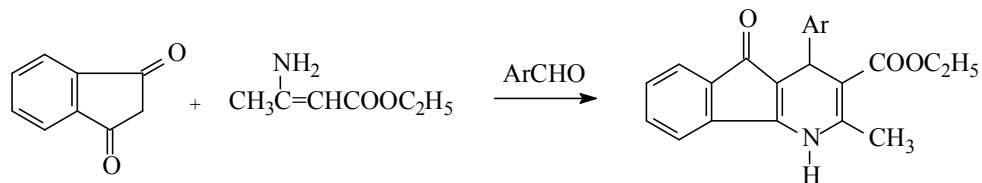


n: 1, 2
R₁: CH₃, CF₃
R₂: CH₃, C₂H₅

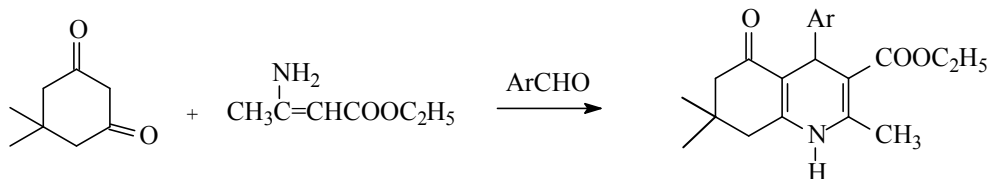
3*H*-Piran-2,4-diondan hareketle pirano-1,4-DHP türevlerini elde etmek mümkündür (30).



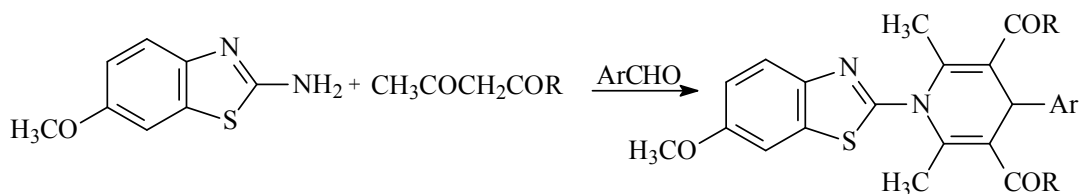
1,3-İndandionun, etil 3-aminokrotonoat ve aromatik aldehitlerle reaksiyonu sonucu indeno[1,2-*b*]piridin türevlerinin kazanılmaktadır (37).



Dimedon, etil β -aminokrotonoat ve aldehitin reaksiyonu sonucu hekzahidrokinolin türevleri elde edilmektedir (25, 38-41).

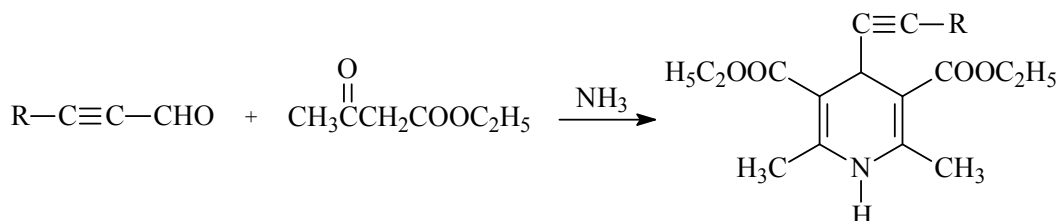


Ojha ve diğerleri (42), N-(6-metoksibenzotiyazol)-2,3,5,6-tetrasüstitüe-4-aril-1,4-DHP türevlerinin sentezini hem konvansiyonel yöntemle hem de katı destekle mikrodalga yardımıyla gerçekleştirmiş; mikrodalga yardımıyla yapılan reaksiyonun çok daha kısa sürede ve yüksek verimle gerçekleştiğini göstermişlerlerdir.



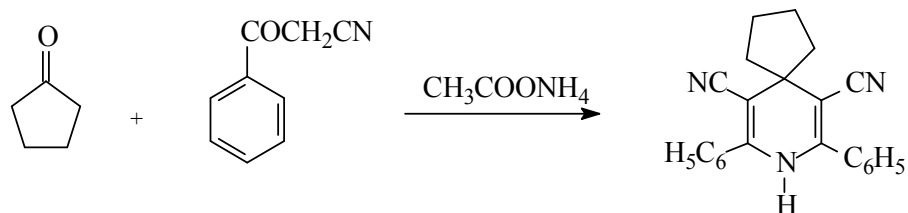
R: CH₃, OC₂H₅

α,β -Asetilenik aldehitler, dört numaralı konumunda asetilenik grup taşıyan 1,4-DHP türevlerini verirler (43).

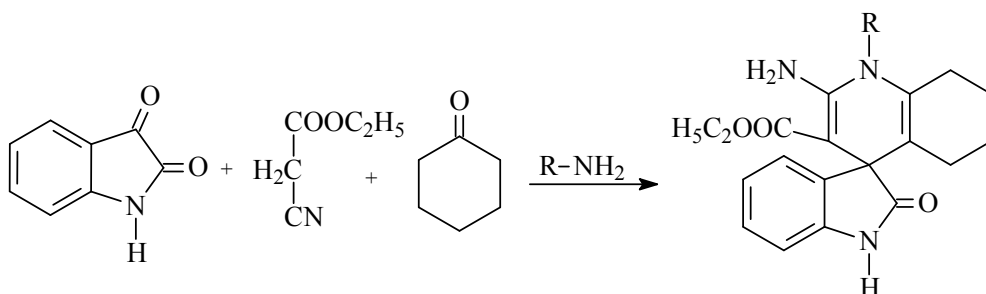


Dördüncü konumda süstitüent içermeyen 1,4-DHP türevlerinin elde edilmesinde aldehit türevi olarak formaldehit; 4,4-disüstitüe-1,4-DHP türevlerini hazırlamak için ise keton türevleri kullanılmaktadır (43, 44).

2'-Siyanoasetofenonun amonyum asetat varlığında siklopentanon ile reaksiyonu, spiro-1,4-DHP türevlerini vermektedir (27).

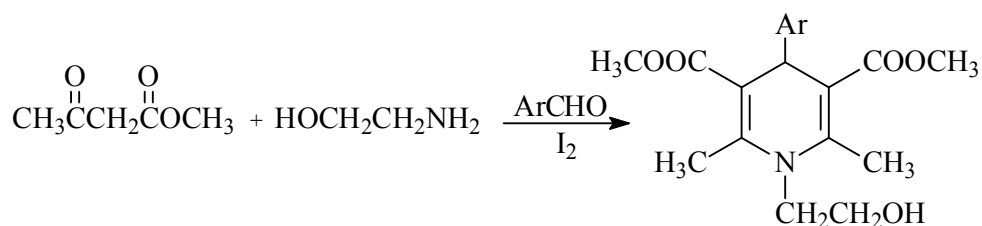


İzatin, primer amin, etil siyanoasetat ve sikloheksanonun katı destek üzerinde mikrodalga yardımıyla gerçekleşen reaksiyonu, spiroindolin-1,4-DHP'leri vermektedir (45).

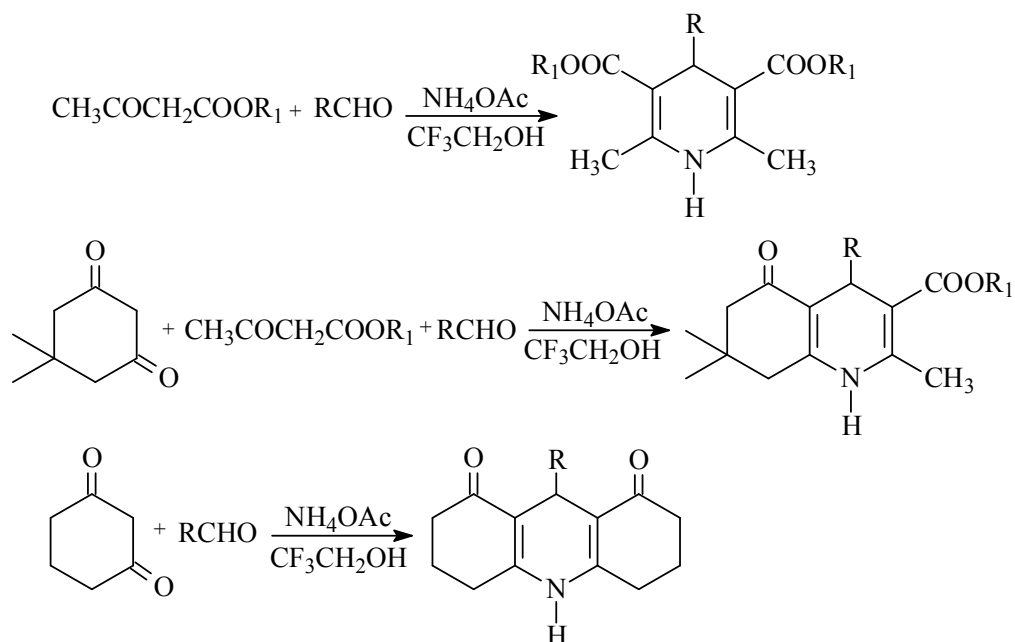


R: Alkil

Metil asetoasetat, etanolamin ve aldehit türevlerinin, iyot katalizörlüğünde reaksiyona sokulmasıyla, N-hidroksietil-1,4-DHP'ler elde edilmektedir. İyotun, bu reaksiyonun süresini kısalttığı ve verimi arttırdığı gösterilmiştir (46).

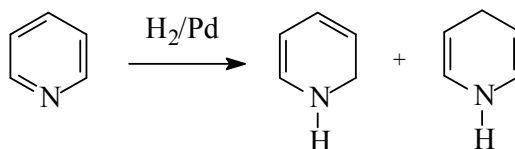


Heydari ve diğerleri (47), 1,4-DHP, heksahidrokinolin ve 1,8-dioksodekahidroakridinlerin sentezinin trifluoroetanol içerisinde yüksek verimle yürüdüğünü göstermişlerdir.



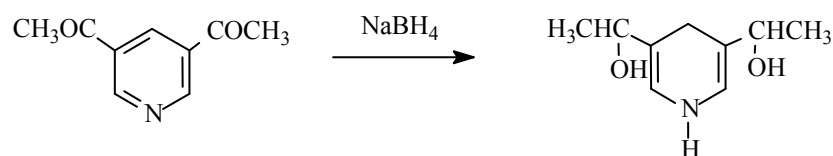
R: Alkil, aril
R₁: CH₃, C₂H₅

Piridin türevlerinin katalitik hidrojenlenmesi ile 1,2- ve 1,4-DHP türevi bileşikler oluşmaktadır (48).

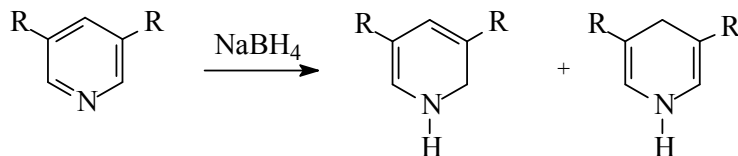


DHP'ler, piridin türevleri veya piridinyum tuzlarının kompleks metal hidrürlerle redüksiyonu sonucu elde edilmektedir. Reaksiyon, lityum alüminyum hidrürle yürümezken sodyum borohidrürle 1,2- ve 1,4-DHP türevleri oluşmaktadır (49).

3,5-Diasetilpiridinin sodyum borohidrürle 1,4-DHP-diol türevi verdiği bildirilmiştir (27, 49).

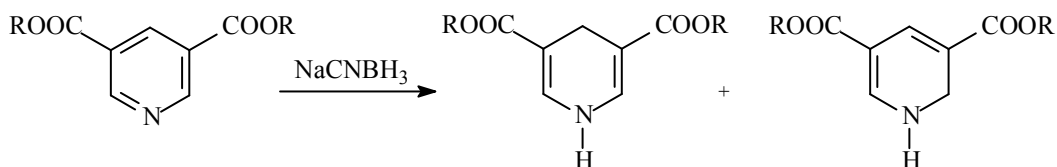


Üç ve beş numaralı konumlarında nitril, asit ve ester grupları taşıyan piridin türevleri, sodyum borohidrürlle 1,2- ve 1,4-DHP türevlerini verirler. Oluşan 1,2- ve 1,4-DHP izomerlerinin oranları, kullanılan çözücüye göre farklılık göstermektedir (50-52).

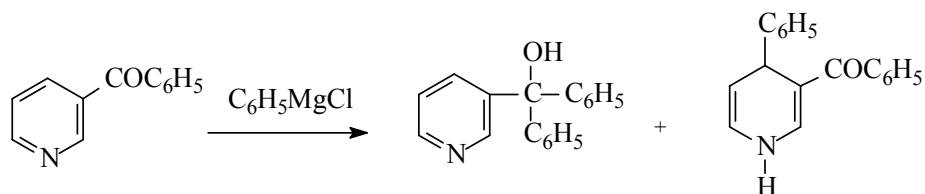


R: CN, COOH, COOR

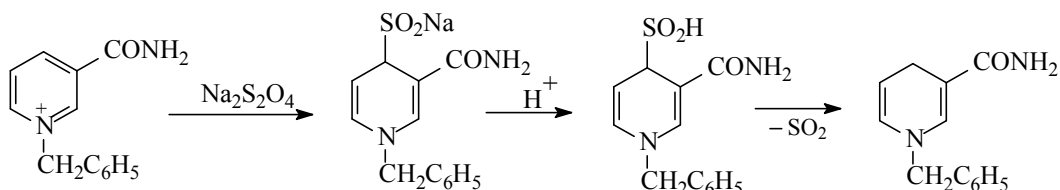
Piridin-3,5-dikarboksilatlar, sodyum siyanoborohidrürlle redüklendiğinde yüksek verimle 1,4-DHP, az miktarda 1,2-DHP türevinin oluştuğu bildirilmiştir (29).



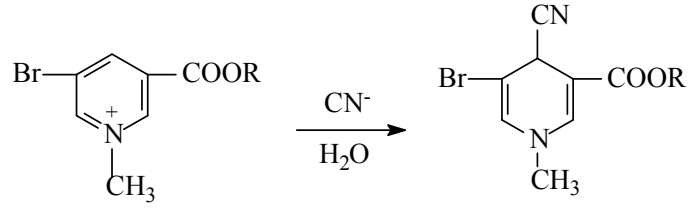
3-Benzoilpiridine fenilmagnezyum klorürün etkisiyle, 3-piridildifenil-karbinolün yanı sıra, 3-benzoil-4-fenil-1,4-DHP de oluşmaktadır (53, 54).



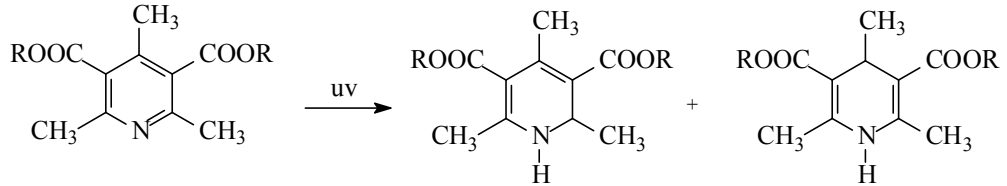
Piridinyum tuzlarının alkali ortamda sodyum ditiyonit ile redüksiyonu, 1,4-DHP türevlerini vermektedir. Reaksiyon, ditiyonit redüksiyonu olarak bilinir ve piridin türevlerinin kararlı sodyum sülfonat türevine dönüşümü ve bunun dekompozisyonu sonucu 1,4-DHP yapısı oluşumuna dayanmaktadır (55, 56).



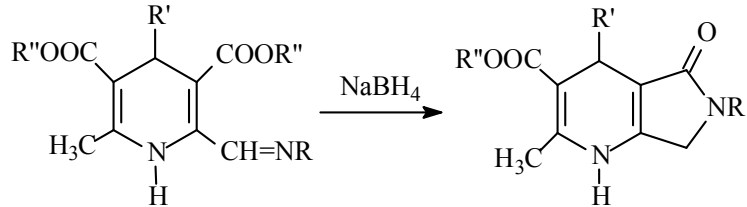
Siyanür iyonu, piridinyum tuzlarına etki ederek 1,4-DHP türevlerinin oluşumuna neden olmaktadır (57, 58).



Süstitüe piridin türevlerinin UV ışımayla 1,2- ve 1,4-DHP türevlerine dönüştüğü bildirilmiştir (59).

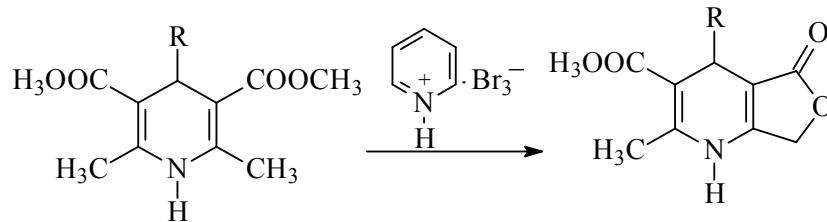


2-İminometil-1,4-DHP türevlerinin sodyum borohidürle redüksiyonu sonucu kondanse 1,4-DHP türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (48).

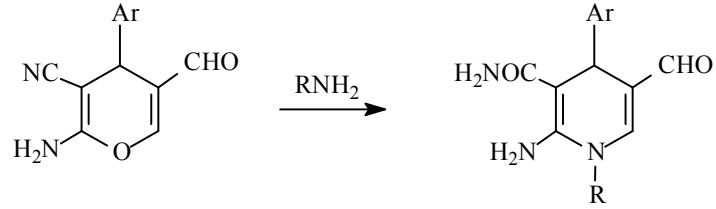


R: Alkil

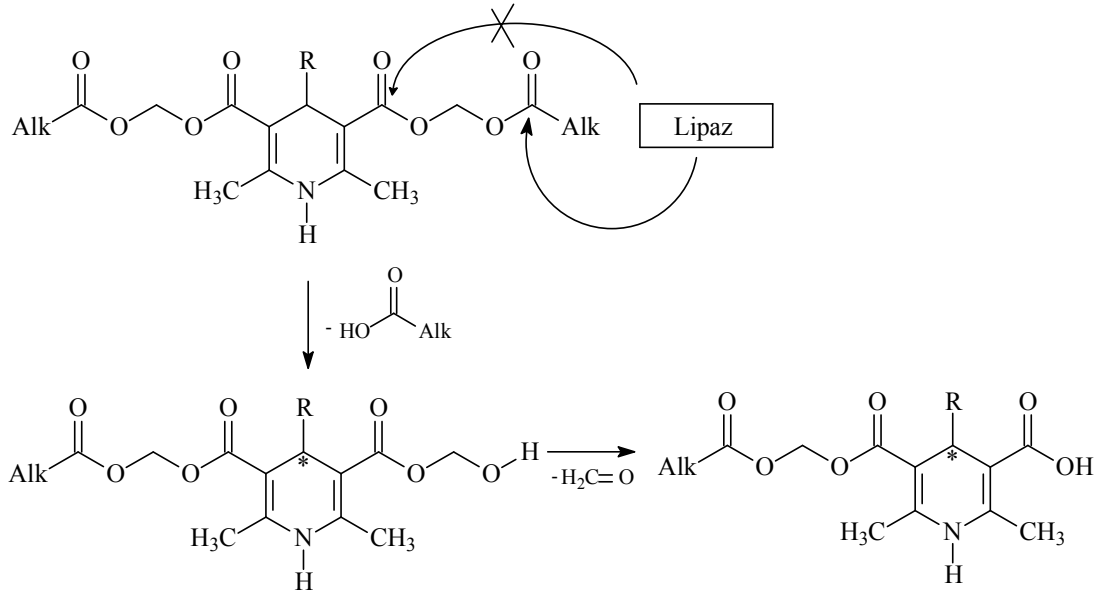
2,6-Dimetil-3,5-dikarbalkoksi-1,4-DHP türevleri, piridinyum bromür perbromür ile lakton türevine dönüşmektedirler. Bu reaksiyon, 1,4-DHP türevlerinin biyotransformasyonunda da gözlenmektedir (60).



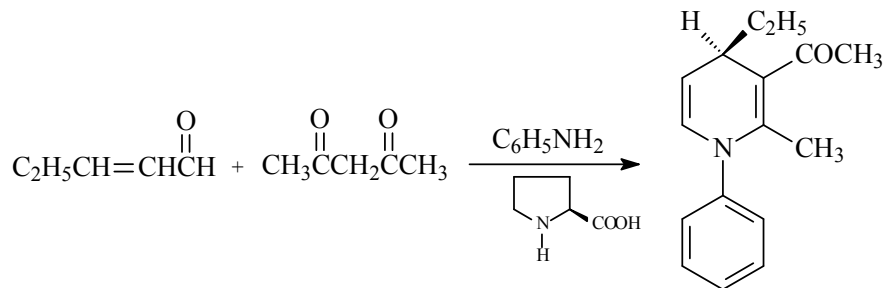
Uygun piran türevlerinin primer aminlerle reaksiyonu sonucu 1,4-DHP türevleri elde edilmektedir (29, 61).



1,4-DHP'lerin enansiyomerik saflıktaki sentezleri için, lipaz enzimi kullanılmaktadır. Açiloksimetil ester 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 ise R izomerinin elde edilmesine yol açarlar (62).



α,β -Doymamış aldehytler, dikarbonil bileşikleri ve şıral sekonder aminlerin toluen içerisinde reaksiyonunda, ortama anilin eklenmesi enansiyoselektif DHP türevlerinin kazanılmasına yol açar (63).

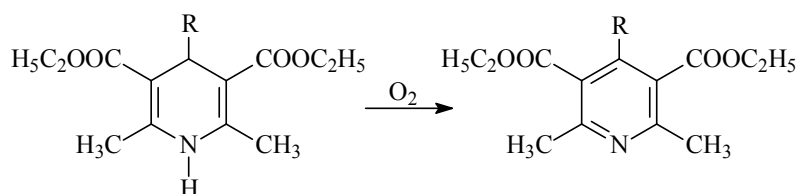


2.1.2. Kimyasal Özellikler

Oksidasyon

1,4-DHP türevlerinin, çeşitli oksidanlarla piridin türevlerine dönüştüğü bilinmektedir (27).

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 da oksidasyon amacıyla kullanılmaktadır (64-67).



R: H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅

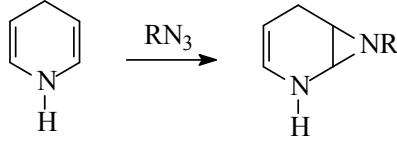
İndirgenme

DHP'lerin katalitik hidrojenlenmesi, uygun tetrahidro veya heksahidro türevlerini vermektedir. Hidrojenleme ile 1,4-DHP türevleri piperidin analoglarına dönüşürken, 1,2-DHP türevlerinden tetrahidropiridinler elde edilmektedir (68, 69). 1,4-DHP'lerde dört numaralı konumdaki hacimli grupların hidrojenlenmeyi engellediği belirtilmiştir (27).

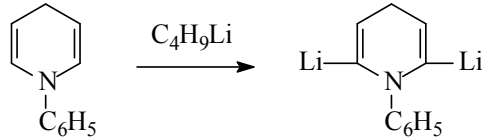
Piridinyum tuzlarının sodyum borohidür redüksiyonu, 1,2-DHP'ler üzerinden gerçekleşmektedir (52). 1,4-DHP'ler ise borohidür indirgemesine karşı daha dirençlidir (27).

Katım Reaksiyonları

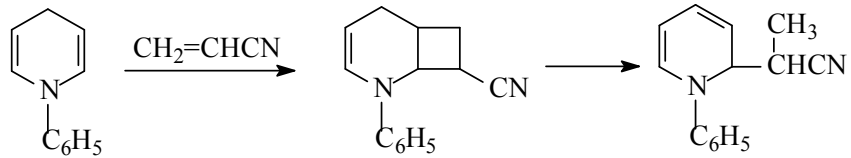
1,4-DHP'ye azitlerin katımı sonucu bisiklotetrahidropiridin türevleri elde edilmektedir (48).



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 (15).

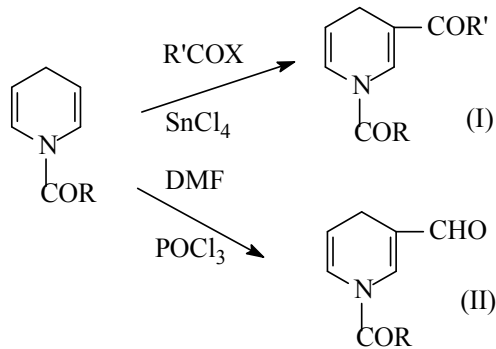


1,4-DHP'lerin akrilonitril ile reaksiyonu sonucu oluşan siklobutatetrahidropiridin bileşiği, yeniden düzenlenerek 2-sübstitüe-1,2-DHP türevinin oluşumuna yol açar (29).

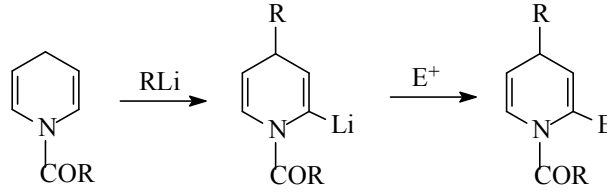


Sübstitüsyon Reaksiyonları

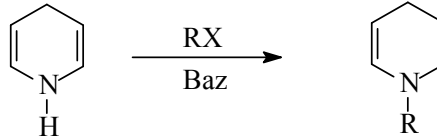
1-Açıl-1,4-DHP'ler, kalay klorür varlığında *Friedel-Crafts* açılleme reaksiyonu ile 3-açıl (I); fosfor oksiklorür varlığında dimetilformamitle *Vilsmeier-Haack* reaksiyonuna göre 3-formil (II) türevini verirler (48).



1,4-DHP halkasının alkil lityumla reaksiyonu sonucu halkaya metal bağlandıktan sonra iki numaralı konuma elektrofiller sokulabilmektedir (48).



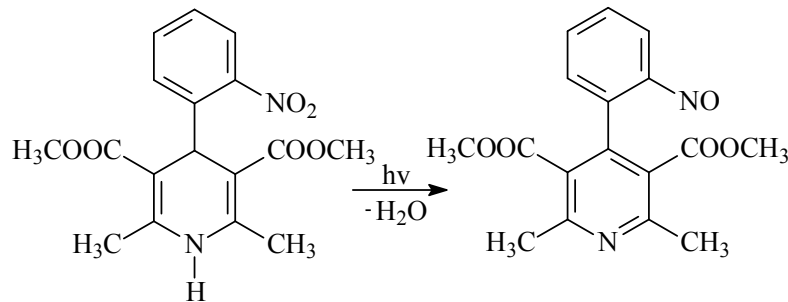
Azot üzerinde süstitüent içermeyen 1,4-DHP'ler, alkil halojenürler, sodyum hidrür veya sodyum hidroksitle muamele edildiği zaman 1-alkil-1,4-DHP'ler oluşur (29).



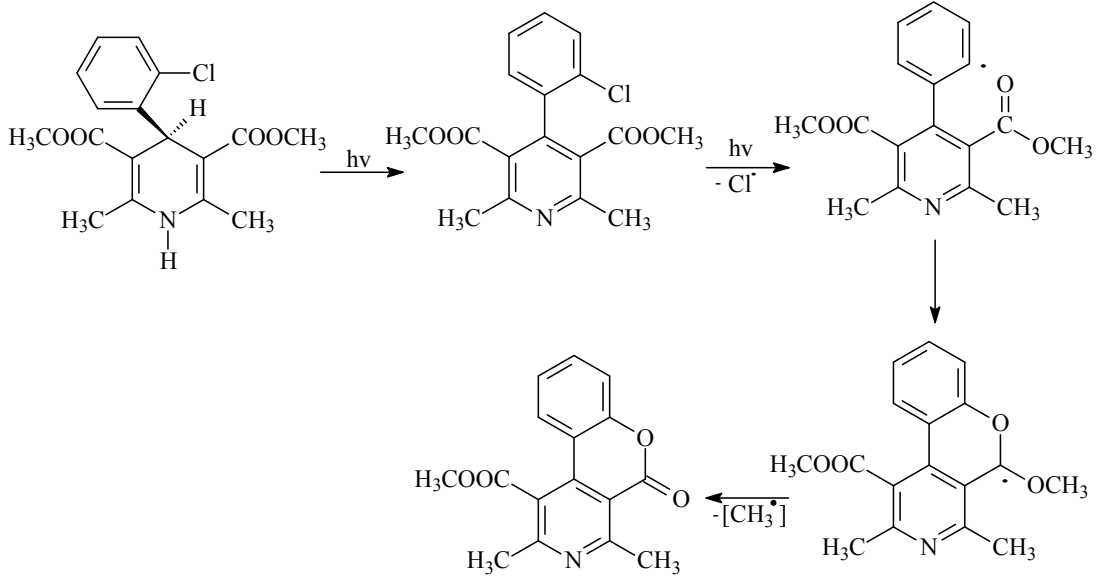
Fotokimyasal Reaksiyonlar

1,4-DHP'ler, ışığa çok duyarlı olup ışık etkisiyle bozunurlar (70). Fotostabilite çalışmaları oksijenli ve oksijensiz koşullarda denenmiş, oksijenin fotodegradasyon hızını artırdığı ve oluşan yıkım ürünlerinin, hücrede toksik etkilere neden olduğu saptanmıştır (71).

4-Aril-1,4-DHP-3,5-dikarboksilat yapısına sahip bileşikler için fotosensitivite önemli bir problemdir. Bu bileşikler, fotokimyasal açıdan incelendiğinde; 4-(2'-nitrofenil) süstitüentini taşıyan nifedipin, nisoldipin gibi türevlerin hem çözelti hem de katı halde 4-(2'-nitrosofenil)piridinlere dönüştüğü gösterilmiştir (72).



Dört numaralı konumda 2–klorofenil süstitüenti taşıyan türevlerde, karbon-klor bağının homolitik olarak kırıldığı ve daha sonra oluşan ester grubunun lakton yapısına dönüştüğü gösterilmiştir (72).



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 (27).

2.1.3. Spektral Özellikler

Elektronik Spektrumları

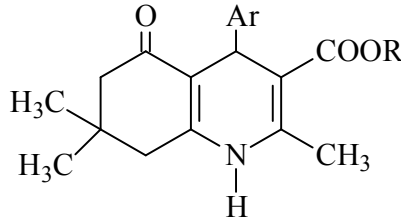
1,4-DHP'lerin, konjüge yapıları nedeniyle 240 nm üzerindeki ışığı absorbe ettikleri ve 200-240 nm (bant I) ve 300-400 nm (bant III) civarında iki absorpsiyon bantı verdikleri bilinmektedir (27).

1,4-DHP'lerde dört numaralı konumdaki çeşitli süstitüentler, elektronik etki sonucu maviye doğru kaymaya neden olurken, molekül üzerindeki elektron çeken ve iten gruplar, maksimum dalga boyunda çok fazla bir kaymaya neden olmamaktadır (27, 33).

İnfrared Spektrumları

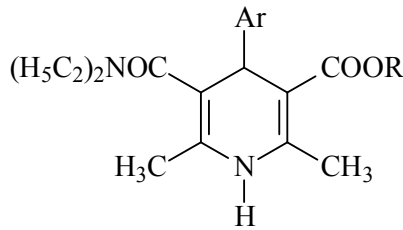
1,4-DHP'lerin infrared spektrumlarında karakteristik olarak; 1430-1600 cm^{-1} 'de C=C, 1140-1190 cm^{-1} 'de C-N gerilim, azot atomu üzerinde sübstitüent içermeyen 1,4-DHP'lerde 1600 cm^{-1} civarında N-H bükülme bantları gözlenmektedir (73).

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 (47).



R: CH₃, C₂H₅

Alkil/aril 5-(dietilkarbamoyl)-2,6-dimetil-4-aril-1,4-DHP-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 (74).

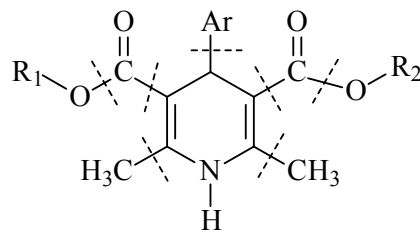


Nükleer Manyetik Rezonans Spektrumları

1,4-DHP türevi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında, N-H protonu DMSO-*d*₆ içinde 8.76-9.19 ppm aralığında, CDCl₃ 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*-sübstitüe fenil halkası

Kütle Spektrumları

1,4-DHP türevlerinin kütle spektrumlarında en önemli parçalanmanın, molekülden hidrojen ayrılmasıyla veya dört numaralı konumdaki süstitüentün radikal olarak kaybıyla aromatik piridinyum iyonu oluşumu olduğu bilinmektedir (27, 78). 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 (79).

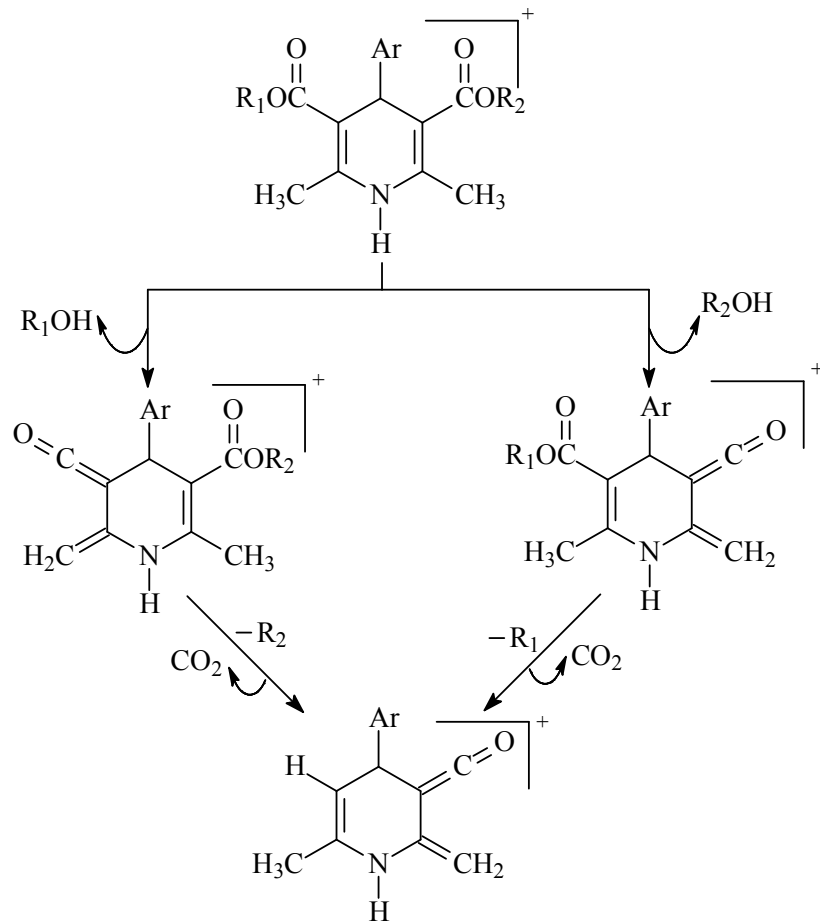


4-Aril-1,4-DHP'lerde, elektron iyonizasyon tekniğiyle alınan kütle spektrumlarında, yapıdan aril grubunun ayrılmasıyla temel pikin oluştuğu gözlenmiştir (80).

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 (81).

Rose ve Drager (82), 2,7,7-trimetil-3-asetil-4-aril-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin ya-pısındaki bileşiklerin kütle spektrumunda, aril grubunun kopması ve siklohekzen halkasının açılmasıyla oluşan iyonların varlığını göstermiştir

Dört numaralı konumda aril grubu ve ester yapısında uzun alkil zinciri içeren 1,4-DHP'lerin kütle spektrumundaki parçalanmaları, elektron spray iyonizasyon (ESI) yöntemiyle incelenmiştir. Elektron iyonizasyonu (EI) yönteminin aksine, bu teknikte aril grubunun yapıdan ayrılmadığı gösterilmiştir. Alkil zincirlerinin, alkol veya olefin molekülü olarak yapıdan ayrıldığı belirtilmiştir. Son olarak yapıdan bir ester grubunun tamamen ayrıldığı, diğerinin ise keten yapısına dönüştüğü bildirilmiştir (83).

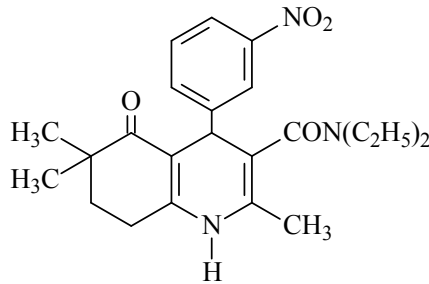


X Işınları Analizleri

X-Işınları analizleri, 1,4-DHP türevlerinin yapılarının aydınlatılmasında, sık kullanılan yöntemlerden biridir (84-86).

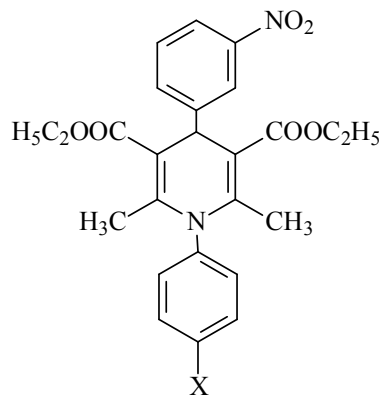
1,4-DHP türevlerinde halkanın uzaysal konformasyonu, dört numaralı konumda süstitüent olup olmamasına göre değişiklik gösterir. DHP halkası, uygun 4-aril veya heteroaril süstitüenti taşıdığında kayık konformasyonunda iken, süstitüent içermeyen türevlerde düzlemsel, spiro DHP'lerde ise düzlemsel olmayan konformasyondadır (15, 29, 87).

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 (88).



Metil 2,6-dimetil-5-(fenilkarbamoyl)-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° açığına 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 (89).

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 (90).



X: H, OCH₃

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 $\cdots$ O ve N-H $\cdots$ O tipinde molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarının oluştuğu, bunun da kristal yapısını daha kararlı hale getirdiği vurgulanmıştır (91).

2.1.4. 1,4-Dihidropiridin Türevlerinin Kalsiyum Kanallarına Etkileri ve Diğer Kalsiyum Kanal Blokörü Bileşikler

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). Kalsiyum iyonlarının kalp ve düz kas hücrelerinde hayati bir rol oynadığı, ilk olarak Ringer tarafından kurbağa kalbi üzerinde yapılan deneylerde kalbin kasılmasıyla Ca^{2+} iyonları arasındaki ilişkinin açıklanmasıyla gösterilmiştir (16).

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. Kalsiyum iyonları, hücre içi depolara (sarkoplazmik retikulum) transport mekanizması ile geri döner veya hücre dışına Ca-ATPaz ve $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ değişimi ile taşınır (15). 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).

Kalp kasındaki kasılma, aktin-miyozin etkileşmesiyle gerçekleşmektedir. Kardiyak potansiyelle sağlanan akım sonucu, sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} 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 (92).

Damar düz kası hücrelerinde ise kasılma iki mekanizmayla düzenlenir:

- Elektromekanik etkileşmede, hücre membranındaki depolarizasyon sonucu voltaja-bağımlı kalsiyum kanallarından hücre içine Ca^{2+} girişi olur ve bunun sonucunda kasılma gerçekleşir.

- Farmakomekanik etkileşmede ise; kasılma, depolarizasyon olmadan agonist-membran etkileşmesi sonucu gerçekleşir. Etkileşme sonucu sarkoplazmik retikulumdan salıverilen Ca^{2+} , 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 (93).

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 (16). 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 (15, 94). Birçok hücrel cevap hücre dışı kalsiyuma bağımlı olup, hücre dışı kalsiyumun uzaklaştırılmasıyla veya kalsiyum antagonist olarak adlandırılan bileşikler ile kalsiyum kanallarının inhibe edilmesiyle oluşur. Bazı DHP türevleri, bu açıdan oldukça kuvvetli aktiviteye sahip olup, etkileri stereospesifiktir (15).

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 (95). 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, 96, 97).

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 (92). Kalsiyum kanal modülasyonu gösteren ilaçlar, kalsiyum agonistleri ve kalsiyum antagonistleri olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Reseptör yöresi ile etkileşerek kalsiyum akışını uyaran 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 (13, 98, 99). Kalsiyum antagonistleri, Ca^{2+} kullanan yolları seçici olarak antagonize eder (100).

Kalsiyum kanal blokörleri, farmakolojik anlamda antagonist değildir. 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 (92).

Tedavide kullanılan kalsiyum antagonistleri, kimyasal yapılarına bağlı olarak üç ana gruba ayrılır:

- Fenilalkilaminler (Verapamil)
- 1,4-DHP türevleri (Nifedipin)
- Benzotiyazepinler (Diltiazem)

Kalsiyum antagonistlerinin, bu 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.

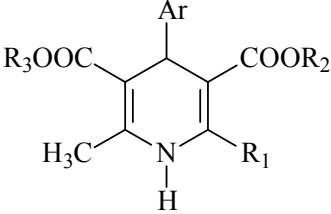
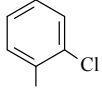
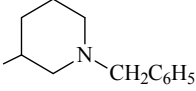
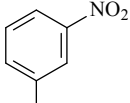
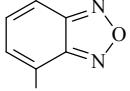
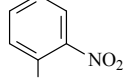
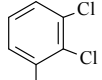
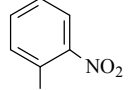
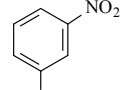
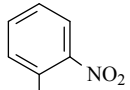
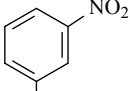
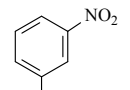
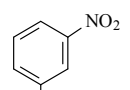
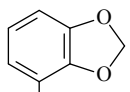
Kalsiyum kanal blokörleri, vasküler düz kasta L-tipi kanalların blokajı ile vazodilatasyona neden olur. DHP'ler bir çok dokunun membranında bulunan spesifik reseptörlere bağlanır. DHP reseptörlerinin aktivasyonu ile kanalın açık kalma süresi ve sıklığı azalır. Verapamil, diltiazem ve sinnarizin gibi DHP yapısı taşımayan kalsiyum antagonistleri, DHP bağlanma yöresi ile allosterik olarak etkileşme gösterirler. Bu bileşikler, tek bir yöreyi kapatarak etkileşir, fakat bu yöre, DHP bağlanma yöresinden farklıdır (22).

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 (101). Amlodipinin, nitrik oksit sentetazın aktivitesini artırarak NO salımına yol açtığı, böylelikle düz kaslarda vazodilatasyonun ve dokuların oksijenlenmesinin arttığı gösterilmiştir. 1,4-DHP'lerin, bu özellikleri sayesinde kardiyovasküler bozukluklara bağlı ölümleri azaltarak yararlı olabilecekleri düşünülmektedir (102).

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 (103). 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 (104, 105).

Kalsiyum kanal antagonistlerinin en önemli grubunu oluşturan 1,4-DHP türevlerinin bazı örnekleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

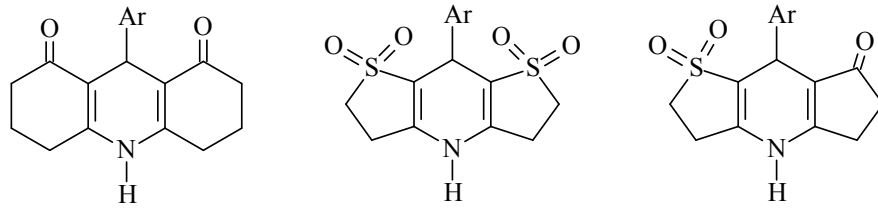
Tablo 2.1. Bazı 1,4-dihidropiridin türevi ilaçlar

				
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Ar
Amlodipin	CH ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	
Benidipin	CH ₃	CH ₃		
İsradipin	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	
Nifedipin	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
Felodipin	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	
Manidipin	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂ -N-piperidine-N-CH(C ₆ H ₅) ₂	
Nikardipin	CH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	
Nisoldipin	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
Nitrendipin	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
Nilvadipin	CN	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	
Nimodipin	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	
Oksodipin	CH ₃	CH ₃	CH ₃	

2.1.5. 1,4-DHP Türevlerinin Diğer Farmakolojik Etkileri

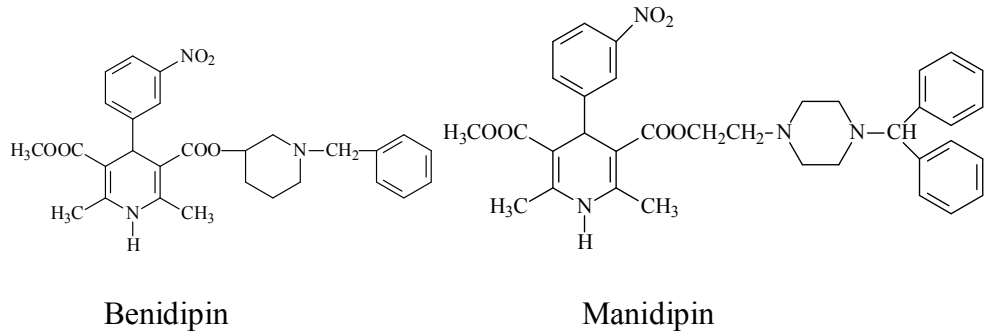
Potasyum Kanallarına Etkileri

1,4-DHP halkasını, kondanse halka sistemi içerisinde taşıyan türevlerin, ATP-duyarlı potasyum kanalları üzerine etkili oldukları gösterilmiştir (36, 76, 106). K_{ATP} kanal açıcıların düz kasları, kalsiyum girişini inhibe ederek ve membran potansiyelini düşürerek gevşettikleri bilinmektedir (36).



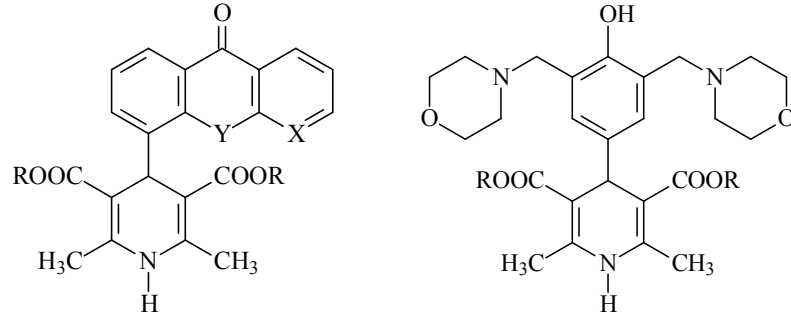
Kardiyoprotektif Etkileri

Benidipin ve manidipinin oral kullanım sonucu, özellikle iskemik reperfüzyon hasarına karşı, kardiyoprotektif etkileri gösterilmiştir (107, 108).



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 (109-111).



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

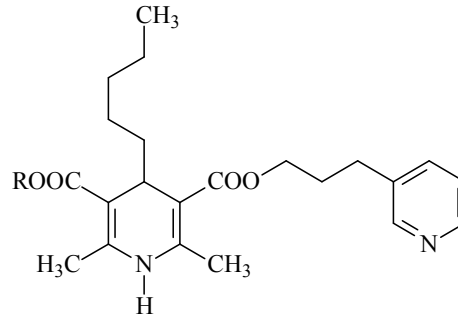
Antisklerotik Etkileri

Aterosklerotik lezyonların oluşumunda kalsiyum-bağımlı süreçlerin rol oynadığı bilinmektedir. Manidipinin, tavşanlarda kolesterolle indüklenen aterosklerotik lezyonların oluşumunu, plazma kolesterol düzeyini düşürmeden azalttığı ve kolesterole bağlı olarak artmış arteriyel kalsiyum düzeyinde de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (112, 113).

Kanser Tedavisinde Kullanımları

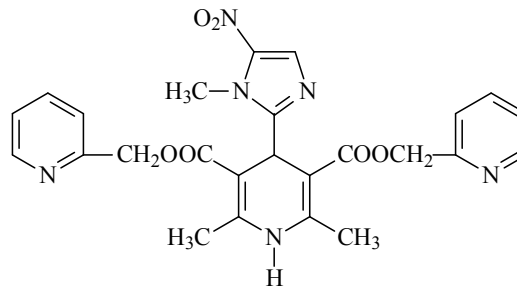
Çoklu ilaç direnci, tümör hücrelerinin farklı yapıda olan ve değişik şekilde etki gösteren çok sayıda ilaca karşı kemoterapi sırasında geliştirdiği direnç olup, tedavi sırasında ortaya çıkan en önemli problemdir (114).

Tasaka ve diğerleri (115, 116), dört numaralı konumda pentil grubu, üç numaralı konumunda 3-piridilpropilkarboksilat taşıyan 1,4-DHP'lerin insan kanser hücrelerinde gelişen dirence karşı etkili olduklarını göstermişlerdir. Bu etkileri, 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.



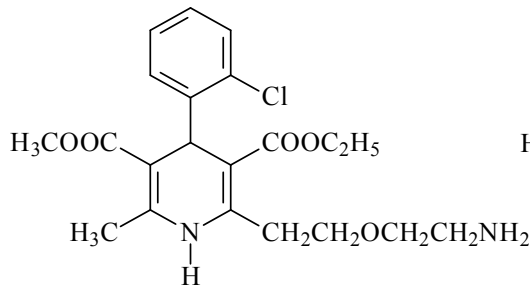
R: Alkil

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 bileşiğin, çok zayıf kalsiyum kanal blokörü aktivite gösterirken, direnç gelişimini etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (117).

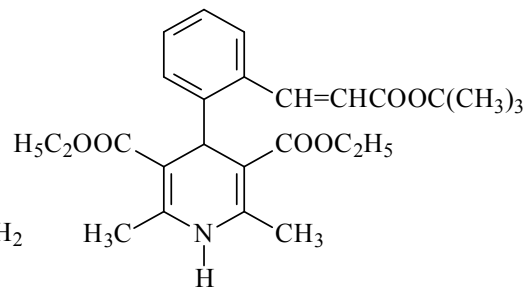


Antimikrobiyal-Antifungal Etkileri

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan amlodipin ve lasidipinin, *Leishmania donovani*'nin neden olduğu enfeksiyonları inhibe ettiği gösterilmiştir (118).

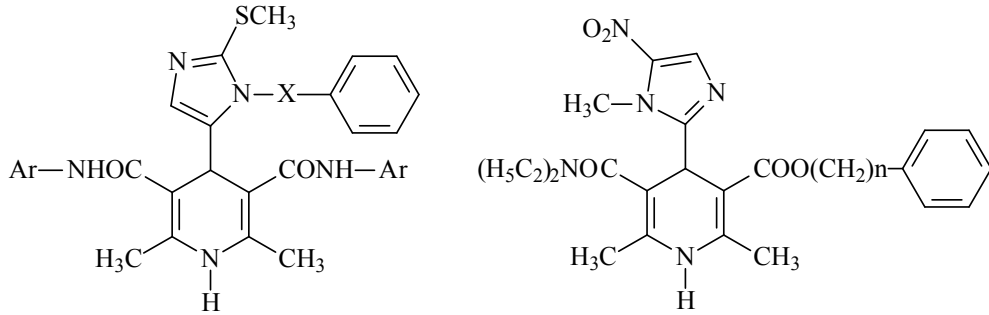


Amlodipin



Lasidipin

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 antitüberküler aktivite gözlenmiştir (74, 119).

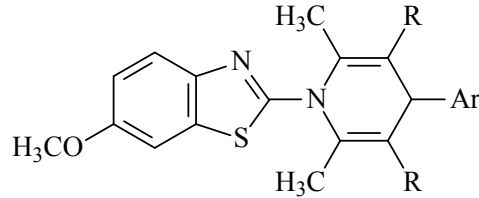


Ar: Süstitüe fenil, piridil

n: 1-5

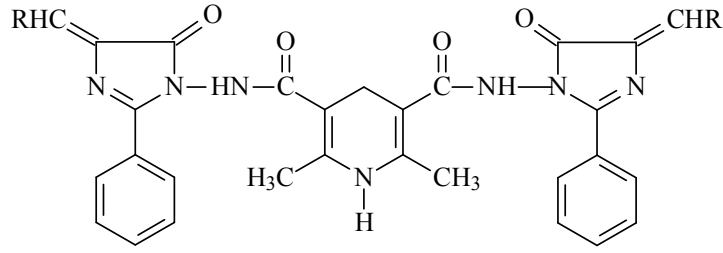
X: CH₂, NH

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 *Aspergillus candidus*'a karşı antifungal aktivite gözleendiği bildirilmiştir (42).



R: COOC₂H₅, COCH₃

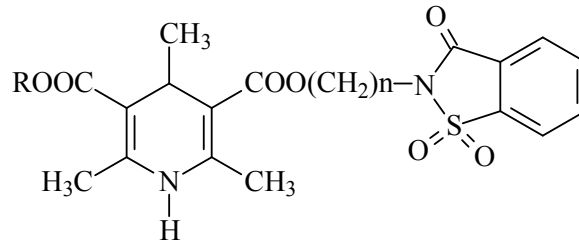
Çeşitli 1,4-DHP türevlerinin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'ye karşı giraz inhibitör etkileri bildirilmiştir (120). Raj ve diğerleri (121), 1,4-DHP yapısı taşıyan diimidazolin-5-on karboksamit türevlerinde, antifungal ve insektisit etkiler gözleendiğini bildirmişlerdir.



R: Fenil, sübstütie fenil

Antitrombositik Etkileri

Bazı 1,4-DHP türevlerinin beyin ödeminde mediyatör olarak rol oynayan platelet aktive edici faktör antagonisti ve antitrombositik aktiviteleri bilinmektedir. Kalsiyum antagonistleri, beyin iskemisinde de kullanılır. İskemik beyin hasarının, hücre içi kalsiyum derişimindeki artışa bağı olduğu öne sürülmektedir (122, 123).



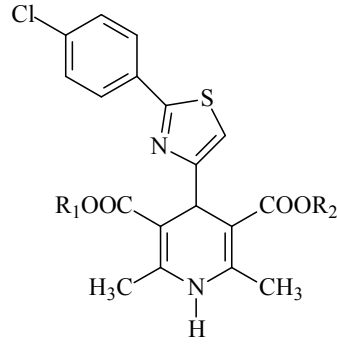
n: 1, 2

R: Alkil

Antikonvülsan Etkileri

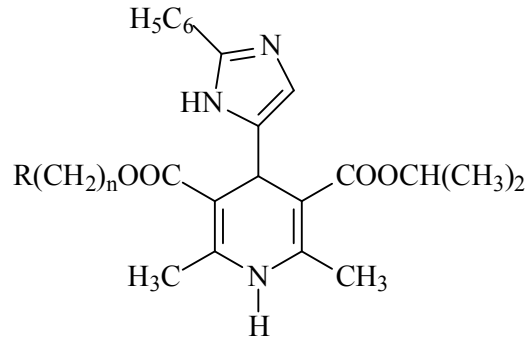
Epilepsi nöbetleri sırasında beyin dokularında Ca^{2+} miktarı artmaktadır. 1,4-DHP türevlerinin, elektroşok, pentilentetrazol ve pikrotoksin-indüklenmiş nöbetlere karşı nöronal kalsiyum kanal blokajıyla koruma sağladığı belirtilmiştir (124, 125).

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 (126).



R_1, R_2 : Alkil, aril

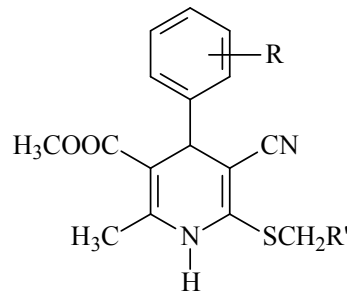
Nifedipinin dört numaralı konumda imidazolil süstitüenti taşıyan analoglarının kobaylarda pentilentetrazol ile indüklenmiş nöbetlerde etkili olduğu; üç ve beş numaralı konumlardaki ester grubundaki alkil zincirinin uzamasının aktiviteye olumlu katkısının olduğu gösterilmiştir (127).



n : 0-4

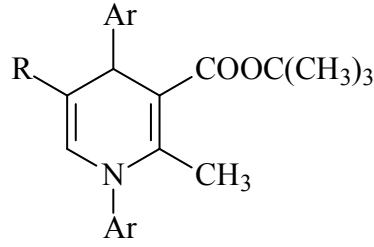
Antiradikal-Antioksidan Etkileri

2-Alkiltiyo-1,4-DHP'lerde antiradikal aktivite gösterilmiştir. En yüksek aktivitenin, 4-dihidroksifenil grubu taşıyan türevlerde olduğu görülmüştür (128).



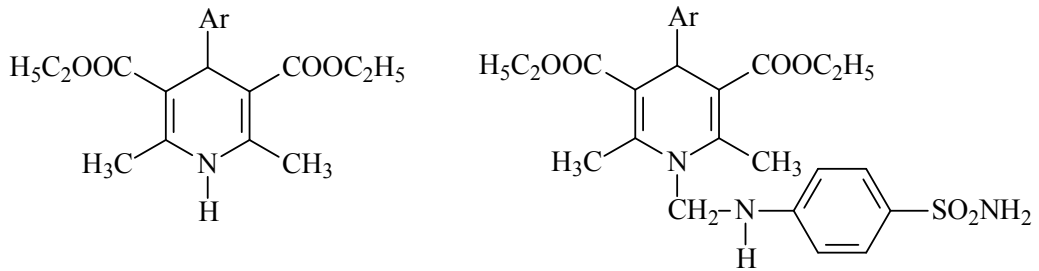
4-Nitrofenil-1,4-DHP türevlerinin, nitrofurantoin gibi lipofilik yapıdaki ilaçların biyotransformasyonu ile oluşan oksidatif stresi önlediği gösterilmiştir (129).

Kumar ve diğeri (130), N-aril-1,4-DHP türevlerinin t-butil esterlerinde antioksidan aktivite olduğunu göstermişlerdir.



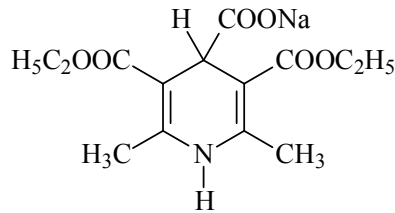
Antiülser Etkileri

Asetilkolin, histamin ve gastrinin, mide paryetal hücrelerinden asit sekresyonunu kalsiyum iyonları yoluyla stimüle ettikleri, dolayısıyla kalsiyum kanal blokörlerinin antiülser etki gösterdikleri bilinmektedir (131). Subudhi ve diğeri (132), 2,6-dimetil-3,5-dietoksikarbonil-4-süstitüefenil-1,4-DHP yapısındaki bileşiklerde ve bunların gastrik asit salınımında rol oynayan, karbonik anhidraz enzim inhibitörü sülfanilamit yapısıyla birleştirilen yeni türevlerinde antiülser aktivite göstermişlerdir.



Diğer Etkiler

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 (133).



Dimerik 4-aril-1,4-DHP türevlerinin HIV-1 proteaz inhibitör etkileri bildirilmiştir (134, 135).

Çeşitli kondanse 1,4-DHP türevlerinin antiallerjik etkileri bildirilmiştir (136).

Bazı 1,4-DHP türevlerinin *Alzheimer* tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (137).

2.1.6. 1,4-DHP Türevlerinde Yapı-Aktivite İlişkileri

1,4-DHP'ler için yapı-aktivite ilişkilerini ortaya koymak amacıyla, halkanın her bir konumunun ayrı ayrı incelendiği pek çok çalışma yapılmıştır.

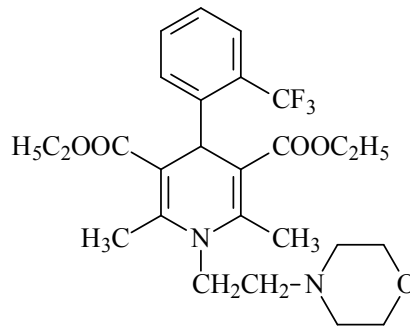
1,4-Dihidropiridin Halkasında Yapılan Değişiklikler

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, 15).

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 (138, 139).

Bir Numaralı Konumda Yapılan Değişiklikler

1,4-DHP türevlerinde aktivite için, hidrojen bağı oluşturmaları nedeniyle bir numaralı konumdaki azot atomunun, nonsüstitüe olması gereklidir. Azot atomunun süstitüsyonu ile aktivitenin çok azalacağı ya da yok olacağı bilinmektedir (9, 15). Bir istisna olarak, bir numaralı konumda süstitüent taşıyan fluordipinin, kalsiyum kanal blokörü etkisi bilinmektedir (140).



Fluordipin

İki ve Altı Numaralı Konumlarda Yapılan Değişiklikler

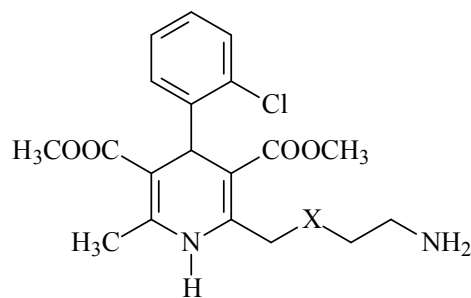
İki ve altı numaralı konumlarında süstitüent içermeyen DHP türevlerinde kalsiyum agonist aktivite bildirilmiştir (15).

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, 141).

1,4-DHP çekirdeğinin iki ve altı numaralı konumunda küçük alkil grupları ile alkoksimetil, hidroksimetil, siyano ve diğer alkil süstitüentlerin aktiviteye olumlu katkı yaptıkları gözlenmiştir (20, 142-144).

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 (145-147).

İki numaralı konuma lipofilik süstitüentler getirilerek etki sürelerinin uzatılmasının amaçlandığı türevler sentezlenerek, farmakokinetik özelliklerin geliştirilmesi amaçlanmıştır (148, 149).



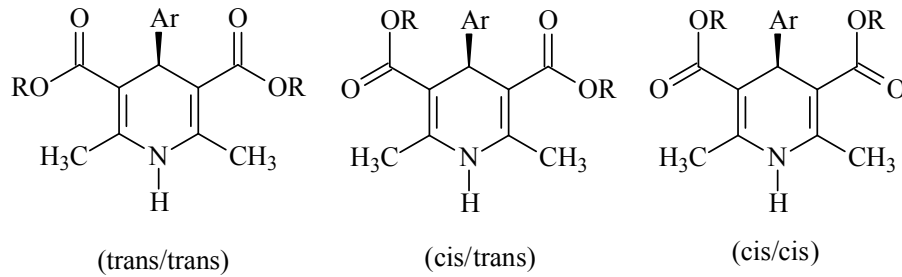
X: O (Amlodipin), S, CH₂

2-Kloro-1,4-DHP türevlerinde klor atomunun metabolize olmamasının, etki süresini uzatması üzerinde durulmuştur. Bu bileşiklerde vazodilatör etkinin arttığı gösterilmiştir (150).

İki ve dört numaralı konumdaki sübstitüentlerin, 1,4-DHP yapısının piridin halkasına oksidasyonundan sorumlu sitokrom P450 enzimine bağlanmayı engellediği bildirilmiştir (151, 152).

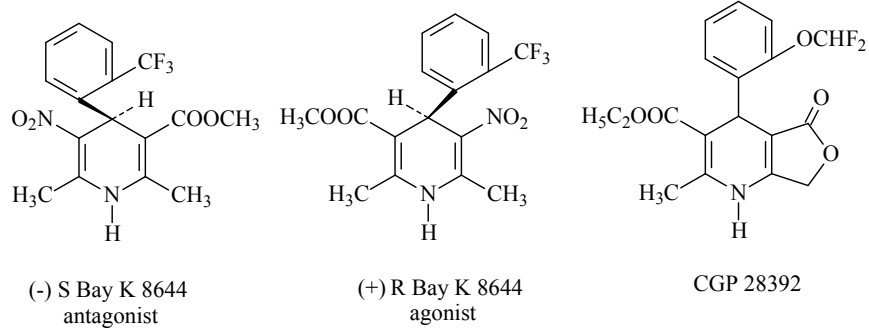
Üç ve Beş Numaralı Konumlarda Yapılan Değişiklikler

1,4-DHP türevlerinde üç ve beş numaralı konumlardaki sübstitüentlerin, aktivite ve doku seçiciliği açısından önemli olduğu belirtilmiştir. Bu konumlarda farklı sübstitüentlerin bulunmasının aktiviteyi arttırdığı bilinmektedir (141). 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 (153).



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 sübstitüentler taşıyan 1,4-DHP türevlerinde dört numaralı konumda şiral merkez ortaya çıkmakta ve bileşiğin agonist veya antagonist aktivite göstereceği bu konumun kofigürasyonuna 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 (98, 154, 155).

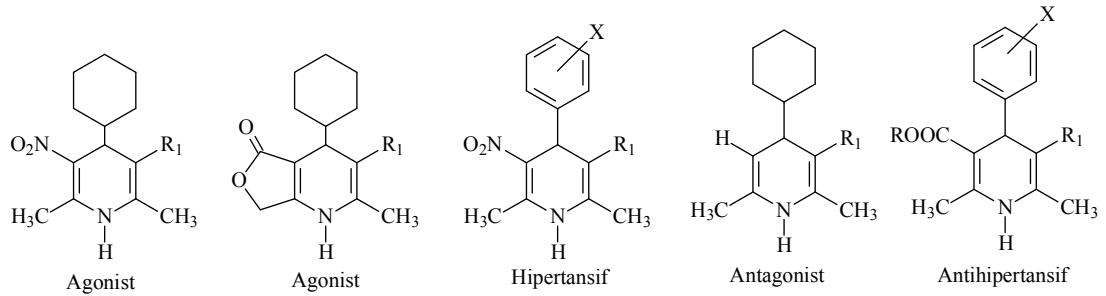


Üç ve beş numaralı konumlarında ester grubu taşıyan bir bileşik hipotansif ve negatif inotropik etki gösterirken bu gruplardan birinin nitro grubu ile değiştirilmesi, hipertansif ve pozitif inotrop aktiviteye yol açar. Kalsiyum antagonistleri, agonistler ile yapısal olarak karşılaştırıldığında, agonistlerde 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 (15).

DHP türevi kalsiyum agonistleri, iki grupta incelenebilir:

- Aktif agonistler: Nitro, lakton, tiyolakton türevleri
- Pasif agonistler: Dördüncü konumdaki aromatik halkanın π elektronlarının negatif potansiyelinin gölgelenmediği türevler (15).



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 (15). 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).

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 (11, 20, 25, 142).

Ester yan zincirlerinden birine tersiyer amino grubu sokulmasının antihipertansif etki süresini uzattığı bildirilmiştir (145).

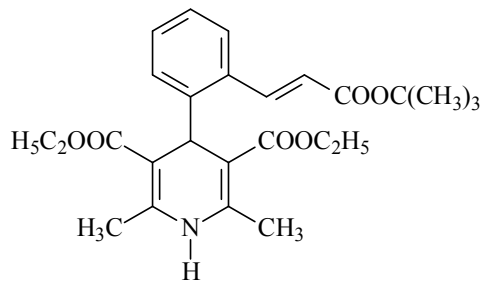
Dört Numaralı Konumda Yapılan Değişiklikler

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

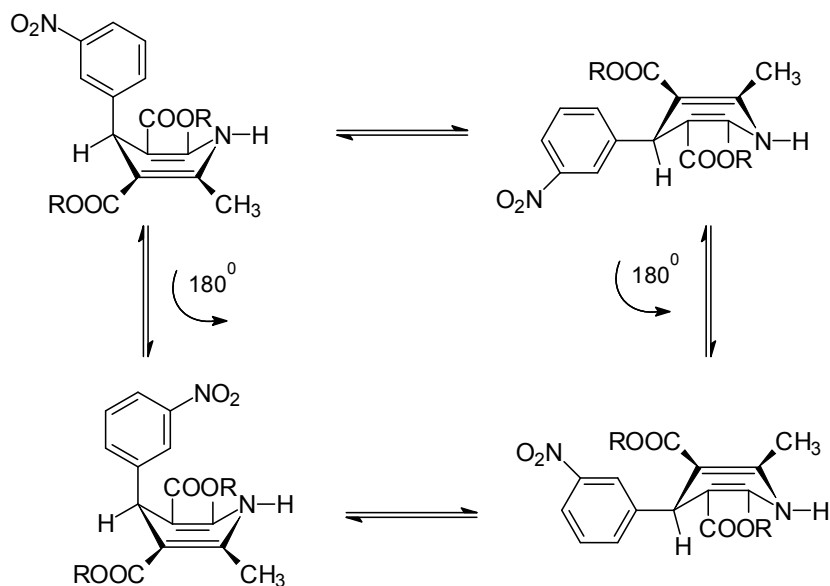
1,4-DHP halkasının dört numaralı konumunda süstitüe aril yapısı taşıyan bileşikler, aktivite açısından idealdir. Bu bileşiklerde farklı süstitüentlerin aktivite üzerine etkisi incelenmiştir. Orto süstitüe fenil türevlerinin meta süstitüe analoglarına oranla daha yüksek aktivite gösterdiği açıklanmaktadır. Süstitüentin tipine bakılmaksızın para konumunda aktivitenin kaybolduğu bildirilmiştir (9,156). Fenil halkasının orto konumunda; nitro, siyano, trifluorometil ve klor gibi elektron çeken süstitüentlerin, elektron salan gruplara kıyasla aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (157).

Antihipertansif aktiviteyi artırmak için 1,4-DHP'nin dört numaralı konumunda bulunan fenil halkasına iki elektron çekici süstitüent getirilmiştir (158). Fluor taşıyan türevler içerisinde en güçlü ve uzun etkili bileşiklerin 2,3- veya 2,5-difluoro türevleri olduğu gözlenmiştir (159).

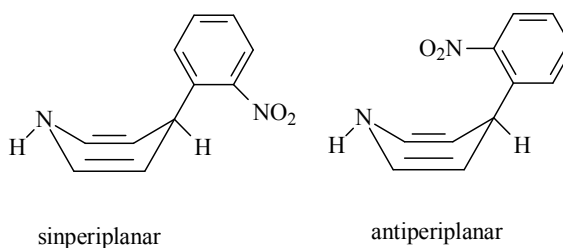
Fenil halkası üzerinde 3-tert-butoksi-3-okso-1-propenil süstitüenti taşıyan lasidipin, etkin ve uzun etkili bir antihipertansif olarak tedavide yer bulmuştur (160).



Aktivite için 1,4-DHP halkası kayak konformasyonda olmalı; 4-aril süstitüenti 1,4-DHP halka düzlemine dik şekilde pseudo-aksiyal olarak konumlanmalıdır. 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 minimuma indirmek için 1,4-DHP halkasına dik konumlanır (9, 94).



Nitro grubu, piridinin dört numaralı konumundaki hidrojen ile sinperiplanardır (153).



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 (161-164). DHP halkasının dört numaralı konumuna trisiklik süstitüentler getirilerek tiyoksanton türevlerine ve 1-azaksanton türevlerine analog bileşiklerin sentezi yapılmış, bu bileşiklerin negatif inotrop ve/veya kronotrop etkileri ile kalsiyum antagonistik aktiviteleri incelenmiştir (109). Dört numaralı konumda flurenon, benzofenon, furoksan, benzofuroksan, ferrosen, kumarin, ksanton, adamantan, imidazol, pirazol ve indol halkası taşıyan 1,4-DHP türevleri kalsiyum antagonist aktivite gösterirler (165-171).

2.1.7. 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 (172, 173).

1,4-DHP'lerin, oksidasyon sonucu inaktif olan piridin türevlerine dönüştükleri bildirilmiştir (174, 175). 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 süstitüenti içeren piridin bileşiği olduğu saptanmıştır. Metabolizma sonucu oluşan bileşiklerde, daha çok agonist etki ön plana çıkmaktadır (176).

4-Süstitüe-3,5-dikarbetoksi-1,4-DHP türevlerinin sitokrom P450 ile gerçekleşen biyotransformasyonlarında dört numaralı konumdaki süstitüent ile P450'nin yıkımı arasında bir ilişki saptanmış, 4-alkil-1,4-DHP'lerin oksidasyon hızının 4-aril analoglarına oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir (177, 178).

2,6,6-Trimetil-3-karbmekoksi-4-(2-bromofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidro kinolin üzerinde yapılan *in vitro* biyotransformasyon çalışmasında molekülün laktonlaşma sonucu furokinolin yapısına dönüştüğü gösterilmiştir (25).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

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

3.1.1. Sentez Yöntemleri

Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit

0,1 mol tetrahidrotiyofen-3-on, 2 mL etanol ve 0,1 mol trietil ortoformat, 0,26 mmol p-toluensülfonik asit ile oda sıcaklığında 20 saat karıştırılmıştır. Bu karışıma 4 mmol susuz sodyum asetat ve 0,00085 mmol sodyum tungstat dihidrat içeren 28 ml sulu çözelti ilave edildikten sonra, 28 mL %35'lik hidrojen peroksit çözeltisi sıcaklığın 30°C'nin üstüne çıkmamasına dikkat edilerek damla damla eklenmiştir. Oda sıcaklığında sekiz saat karıştırma sonucu oluşan çökelti süzölmüş ve suyla yıkanmıştır. Elde edilen bileşik, 25 mL su ve 0,5 mL % 37'lik HCl karışımıyla 60°C'de iki saat ısıtıldıktan sonra diklorometanla ekstre edilmiştir. Ayrılan diklorometan tabakasının, magnezyum sülfatla kurutulup, süzölmesi ve uçurulmasıyla elde edilen katı, etanolden kristallendirilmiştir (181).

Alkil 2-metil-4-(2,3-disüstitüe fenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 1-21)

0,002 mol siklopentan-1,3-dion, 0,002 mol uygun alkil asetoasetat, 0,002 mol 2,3-disüstitüe benzaldehit türevi ve 0,01mol amonyum asetat 20 mL metanol içerisinde su banyosunda geri çeviren soğutucu altında reaksiyon tamamlanıncaya kadar ısıtılmıştır. Reaksiyon sonunda çözelti buzlu suya boşaltılmış; oluşan katı süzölerek uygun çözücülerden kristallendirilmiş ya da silika jel 60 (0.040–0.063 mm, Merck) ve etil asetat:metanol (7:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır.

Alkil 5-metil-7-(2,3-disübstitüe fenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 22-42)

0,002 mol tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, 0,002 mol uygun alkil asetoasetat, 0,002 mol 2,3-disübstitüe benzaldehit türevi ve 0,01 mol amonyum asetat 20 mL metanol içerisinde su banyosunda geri çeviren soğutucu altında reaksiyon tamamlanıncaya kadar ısıtılmıştır. Reaksiyon sonunda çözelti buzlu suya boşaltılmış, oluşan katı süzülerek metanolden kristallendirilmiştir.

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 alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

Nükleer Manyetik Rezonans Spektrumları

Bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları, dötero dimetilsülfoksit (DMSO-d_6) içerisinde Ankara Üniversitesi Merkez Laboratuvarı’nda Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR Spektrometre cihazı ile, ^{13}C -NMR spektrumları ise DMSO-d_6 içerisindeki çözeltilerden Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü’nde Bruker 400 MHz Ultra Shield spektrometresinde alınıp δ skalasında değerlendirilmiştir. Bileşiklerin DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), COSY (2D- ^1H - ^1H homonükleer korelasyonlu spektrum) ve HETCOR (2D-heteronükleer korelasyonlu spektrum) spektrumları da Bruker 400 MHz Ultra Shield spektrometresinde alınmıştır.

Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları, elektron iyonizasyon tekniği ile *HPP7-Katı Probe* spektrometrede, *Agilent 5973 Network Mass Selective Detector* kullanılarak alınmıştır.

Eleman Analizleri

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

X-Işınları Analizi

Bileşik 14'ün X-ışınları analizi, Zürih Üniversitesi, Organik Kimya Bölümü'nde, *Nonius Kappa CCD* difraktometresi üzerinde grafit-monokromatize $M_0 K\alpha$ radyasyon ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) kullanılarak Oxford Cryostream 700 Cooler ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin kalsiyum antagonist etkileri, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda, izole sıçan ileumu ve sıçan torasik aortu üzerinde yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir.

3.2.1. Sıçan İleumu ile Yapılan Çalışmalar

Materyal

Bu çalışmada, her iki cinsten 150-200 gram ağırlığında albino sıçanlar kullanılmıştır. Deneylerde izometrik transducer (FDT10-A) yardımı ile Data Acquisition (MAY TDA95) System kullanılarak kayıtlar alınmıştır. Organ banyosunda kullanılan Tyrode çözeltisi, 1000 ml distile suda 136.87 mmol NaCl, 2.68 mmol KCl, 1.80 mmol CaCl_2 , 0.81 mmol MgSO_4 , 4.16 mmol $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 11.9 mmol NaHCO_3 ve 11.1 mmol glukoz içermektedir.

Yöntem

Bir gece aç bırakılan hayvanlar, servikal dislokasyonla öldürüldükten sonra ileumları (terminal kısmından 10-15 cm) çıkarılmış ve 1,5-2 cm uzunluğunda

segmentler, 10 mL'lik izole organ banyosuna asılmıştır. Banyo, Tyrode çözeltisiyle doldurulmuş, sıcaklığı 37 °C'ye ayarlanmış ve % 95 O₂ ve % 5 CO₂ ile gazlandırılmıştır. İki gram gerilim uygulanan preparatların, bir saat süre içinde 15 dakikalık aralıklarla yıkanarak dengeye gelmesi sağlanmıştır. Bileşiklerin kalsiyum antagonistik etkilerini araştırmak için, 4×10^{-3} M baryum klorür ile kasılma sağlanmış ve bu işleme yıkamadan sonra kasılmaların amplitüdü sabit hale gelinceye kadar devam edilmiştir. Araştırma sırasında tek doz tekniği kullanılmış olup, test bileşikleri DMSO içinde 10^{-5} M konsantrasyonda olacak şekilde çözülüp ilave edilmiştir. Her bileşik için tek preparat kullanılmıştır. İzometrik transducer (FDT10-A) yardımıyla MAY TDA95 Transducer Data Acquisition System kullanılarak kayıtlar alınmıştır (82).

3.2.2. Sıçan Torasik Aortu ile Yapılan Çalışmalar

Materyal

Sıçan torasik aortu alınarak 0,3 cm'lik halka preparatlar hazırlanmıştır. Kasılmalar, TDA95 Transducer Data Acquisition System kullanılarak kaydedilmiştir. Organ banyosunda Tyrode çözeltisi kullanılmıştır.

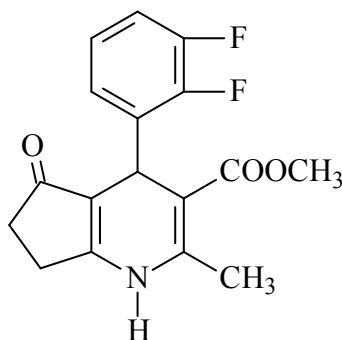
Yöntem

Preparatlar, % 95 O₂ ve % 5 CO₂ ile gazlandırılmış, sıcaklığı 37 °C'nin altında Tyrode çözeltisi içeren 10 mL'lik organ banyosuna asılmış ve 2 g istirahat gerilimi uygulanarak bir saat süre içinde onbeş dakikalık aralarla yıkanmıştır. Dinlenme dönemi sonunda, preparatlar 67 mmol/L potasyum klorürle kasılmıştır. Bu uygulamaya yıkama işleminden sonra kasılmaların amplitüdü sabit hale gelinceye kadar devam edilmiştir. Test edilecek bileşiklerin etkilerinin araştırılması, tek doz tekniği kullanılarak yapılmıştır. Potasyum klorür kasılmaları, test maddesi ile on dakika inkübe edildikten sonra tekrar ölçülmüştür. Bileşiklerin uygulanması sırasında, preparat başlangıçtaki durumuna gelinceye kadar yıkanmıştır. Test maddeleri ile alınan cevaplar arasındaki azalmalar, en son alınan potasyum klorür kasılmalarının % değeri olarak hesaplanmıştır. Her bileşik için tek preparat kullanılmıştır. Kasılmalar, TDA95 Transducer ve Data Acquisition System kullanılarak kaydedilmiştir (82, 182).

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

Metil 2-metil-4-(2,3-difluorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 1)



Siklopentan-1,3-dion, metil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Verim % 45.

Bileşiğin erime derecesi 223 °C'dir.

IR spektrumunda 3288 (N-H gerilim), 3086 (C-H gerilim, aromatik), 2951 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, ester), 1638 (C=O gerilim, keton), 1489 (C=C gerilim), 1228 (C-O gerilim) ve 770, 725 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 2.17-2.56 (4H; m; H-6, H-7), 2.27 (3H; s; 2-CH₃), 3.40 (3H; s; COOCH₃), 4.91 (1H; s; H-4), 6.89-7.15 (3H; m; Ar-H), 9.82 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

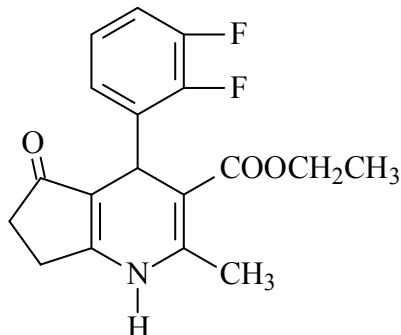
¹³C-NMR spektrumunda 19.2, 24.2, 31.3, 33.8, 51.2, 102.8, 115.1, 124.7, 125.8, 136.7, 147.2, 148.6, 150.9, 151.1, 164.7, 167.3 ve 201.0 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 319, 304, 288, 274, 260, 240, 206 (%100), 174, 146, 118, 67 ve 55'de pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₅F₂NO₃ (M.A. 319.31) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.95	4.73	4.39
Bulunan :	63.49	4.61	4.43

Etil 2-metil-4-(2,3-difluorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 2)



Siklopentan-1,3-dion, etil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Verim % 60.

Bileşiğin erime derecesi 211 °C'dir.

IR spektrumunda 3275 (N-H gerilim), 3091 (C-H gerilim, aromatik), 2993 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, ester), 1634 (C=O gerilim, keton), 1483 (C=C gerilim), 1194 (C-O gerilim) ve 769, 721 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.99 (3H; t; COOCH₂CH₃), 2.19-2.57 (4H; m; H-6, H-7), 2.31 (3H; s; 2-CH₃), 3.90 (2H; q; COOCH₂CH₃), 4.95 (1H; s; H-4), 6.92-7.16 (3H; m; Ar-H), 9.83 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

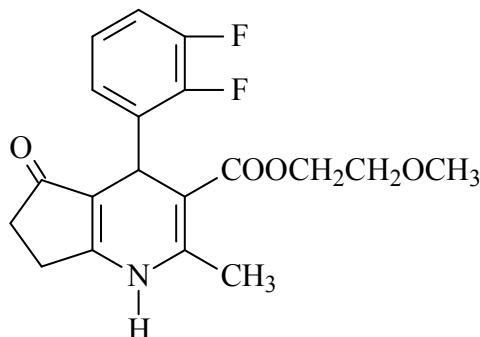
¹³C-NMR spektrumunda 13.6, 18.6, 23.7, 30.7, 33.3, 59.0, 102.4, 114.4, 114.9, 124.2, 125.3, 136.5, 136.6, 146.7, 148.0, 164.2, 166.2 ve 200.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 333, 318, 304, 288, 260, 240, 220 (%100), 207, 192, 174, 146, 118, 79 ve 55'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₇F₂NO₃ (M.A. 333.33) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	64.86	5.14	4.20
Bulunan :	64.67	4.55	4.38

2-Metoksietil 2-metil-4-(2,3-difluorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 3)



Siklopentan-1,3-dion, 2-metoksietil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Verim % 46.

Bileşiğin erime derecesi 156 °C'dir.

IR spektrumunda 3247 (N-H gerilim), 3078 (C-H gerilim, aromatik), 2987 (C-H gerilim, alifatik), 1695 (C=O gerilim, ester), 1638 (C=O gerilim, keton), 1489 (C=C gerilim), 1235 (C-O gerilim) ve 770, 728 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 2.19-2.57 (4H; m; H-6, H-7), 2.31 (3H, s, 2-CH₃), 3.15 (3H; s; OCH₃), 3.31-3.38 (2H; m; CH₂OCH₃), 3.90-4.02 (2H; m; CH₂CH₂OCH₃), 4.95 (1H; s; 4-H), 6.92-7.15 (3H; m; Ar-H) ve 9.85 (1H; s; N-H) ppm'de piker görülür.

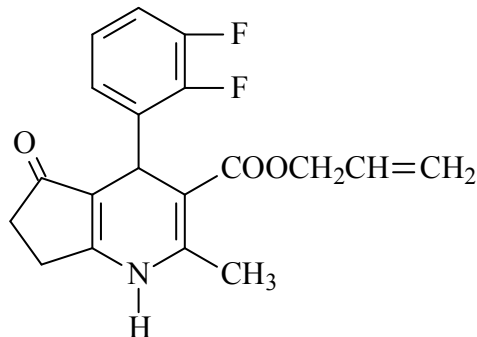
¹³C-NMR spektrumunda 18.7, 23.7, 30.7, 33.3, 57.8, 62.3, 69.6, 102.1, 114.4, 115.0, 124.1, 125.3, 136.3, 145.7, 148.1, 150.5, 164.1, 166.2 ve 200.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 363, 334, 318, 304, 288, 268, 250 (%100), 216, 192, 147, 118 ve 67'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₁₉F₂NO₄ (M.A. 363.36) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	62.81	5.27	3.85
Bulunan :	62.16	4.98	3.98

Allil 2-metil-4-(2,3-difluorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b] piridin-3-karboksilat (Bileşik 4)



Siklopentan-1,3-dion, allil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, benzen/petrol eterinden kristallendirilmiştir. Verim % 41.

Bileşiğin erime derecesi 183 °C'dir.

IR spektrumunda 3223 (N-H gerilim), 3086 (C-H gerilim, aromatik), 2966 (C-H gerilim, alifatik), 1740 (C=O gerilim, ester), 1712 (C=O gerilim, keton), 1490 (C=C gerilim), 1257 (C-O gerilim) ve 770, 726 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.14-2.57 (4H; m; H-6, H-7), 2.23 (3H; s; 2-CH₃), 4.37 (1H; dd; CH_{2A}-CH=CH₂), 4.43 (1H; dd; CH_{2B}-CH=CH₂), 4.97 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2A}), 4.98 (1H; s; H-4), 5.04 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2B}) 5.66-5.75 (1H; m; CH=CH₂), 6.93-7.15 (3H; m; Ar-H), 9.86 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

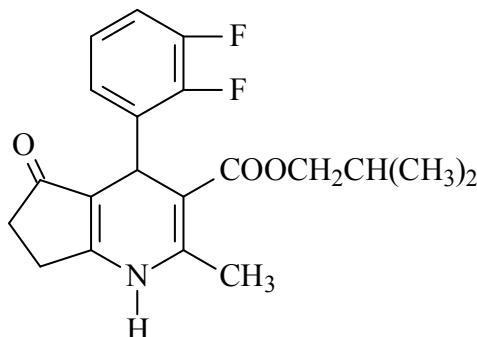
¹³C-NMR spektrumunda 18.8, 23.7, 30.7, 33.3, 63.7, 102.0, 114.7, 115.0, 116.8, 124.2, 125.2, 132.7, 136.3, 136.4, 145.4, 147.3, 164.1, 165.9 ve 200.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 345, 331, 304, 232 (%100), 216, 288, 260, 240, 244, 232, 219, 175, 147, 118, 105 ve 55'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₁₇F₂NO₃ (M.A. 345.35) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.08	4.96	4.06
Bulunan :	65.11	4.60	4.09

İzobutil 2-metil-4-(2,3-difluorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 5)



Siklopentan-1,3-dion, izobutil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, etil asetat/n-heksandan kritallendirilmiştir. Verim % 52.

Bileşiğin erime derecesi 168 °C'dir.

IR spektrumunda 3253 (N-H gerilim), 3076 (C-H gerilim, aromatik), 2965 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, ester), 1631 (C=O gerilim, keton), 1499 (C=C gerilim), 1193 (C-O gerilim) ve 771, 725 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 0.67 (3H, d, COOCH₂CHCH₃), 0.73 (3H, d, COOCH₂CHCH₃), 1.67-1.75 (1H; m; CH(CH₃)₂), 2.15-2.55 (4H; m; H-6, H-7), 2.33 (3H, s, 2-CH₃), 3.63 (1H; dd; CH_ACH(CH₃)₂), 3.71 (1H; dd; CH_BCH(CH₃)₂), 4.97 (1H; s; H-4), 6.93-7.17 (3H; m; Ar-H), 9.79 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

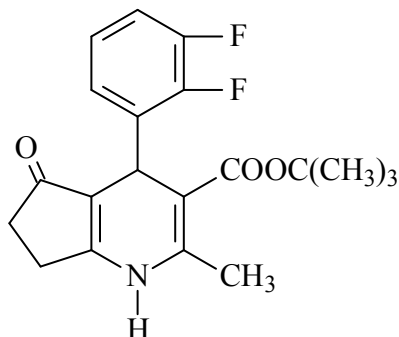
¹³C-NMR spektrumunda 18.6, 18.8, 19.1, 23.6, 27.1, 30.6, 33.3, 69.3, 102.1, 114.4, 124.2, 125.1, 136.4, 145.3, 147.2, 148.2, 150.5, 164.0, 166.3 ve 200.4 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 360, 344, 327, 303, 286, 283 (%100), 267, 247, 219, 192, 174, 147, 118 ve 57'de pikler görülür.

Analiz: C₂₀H₂₁F₂NO₃ (M.A. 361.39) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.47	5.86	3.88
Bulunan :	66.24	5.86	3.94

Tert-butil 2-metil-4-(2,3-difluorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 6)



Siklopentan-1,3-dion, tert-butil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmış, etil asetat/n-heksandan kristallendirilmiştir. Verim % 48.

IR spektrumunda 3285 (N-H gerilim), 3077 (C-H gerilim, aromatik), 2976 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, ester), 1632 (C=O gerilim, keton), 1460 (C=C gerilim), 1215 (C-O gerilim) ve 768, 730 cm^{-1} 'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

Bileşiğin erime derecesi 196 °C'dir.

^1H -NMR spektrumunda, 1.16 (9H; s; $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.12-2.52 (4H; m; H-6, H-7), 2.24 (3H; s; 2- CH_3), 4.88 (1H; s; H-4), 6.89-7.34 (3H; m; Ar-H), 9.67 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

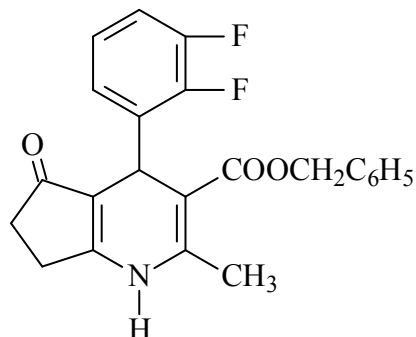
^{13}C -NMR spektrumunda 18.9, 23.9, 24.0, 24.1, 28.0, 31.5, 33.7, 79.4, 104.3, 115.0, 124.6, 125.8, 136.9, 145.9, 146.1, 148.6, 150.9, 164.5, 166.2 ve 200.9 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 360, 326, 314, 281, 259 (%100), 240, 216, 175, 151, 140, 93, 81 ve 55'de pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$ (M.A. 361.39) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.47	5.86	3.88
Bulunan :	66.40	5.80	3.85

Benzil 2-metil-4-(2,3-difluorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 7)



Siklopentan-1,3-dion, benzil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmış, etil asetat/n-heksandan kristallendirilmiştir. Verim % 54.

Bileşiğin erime derecesi 202 °C'dir.

IR spektrumunda 3268 (N-H gerilim), 3080 (C-H gerilim, aromatik), 2976 (C-H gerilim, alifatik), 1703 (C=O gerilim, ester), 1637 (C=O gerilim, keton), 1495 (C=C gerilim), 1218 (C-O gerilim) ve 780, 722 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisubstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 2.19-2.57 (4H; m; H-6, H-7), 2.33 (3H; s; 2-CH₃), 4.93 ve 5.02 (herbiri 1H, AB sistem, J_{AB}=12.8 Hz, COOCH₂C₆H₅), 4.99 (1H; s; H-4), 6.90-7.27 (8H; m; Ar-H), 9.77 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

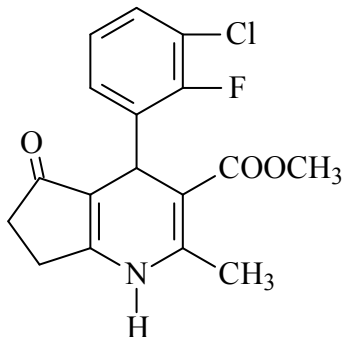
¹³C-NMR spektrumunda 18.8, 23.7, 30.7, 33.3, 64.7, 101.8, 114.5, 115.0, 124.1, 125.2, 127.4, 127.6, 128.1, 136.2, 145.4, 145.6, 147.5, 147.9, 148.1, 150.5, 164.0, 166.1 ve 200.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 394, 379, 368, 334, 302, 283, 240, 216, 175, 138, 91 (%100), 77 ve 51'de pikler görülür.

Analiz: C₂₃H₁₉F₂NO₃ (M.A. 395.41) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	69.87	4.84	3.54
Bulunan :	69.25	4.77	3.61

Metil 2-metil-4-(2-fluoro-3-klorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta [b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 8)



Siklopentan-1,3-dion, metil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmış, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Verim % 52.

Bileşiğin erime derecesi 245 °C'dir.

IR spektrumunda 3268 (N-H gerilim), 3077 (C-H gerilim, aromatik), 2976 (C-H gerilim, alifatik), 1709 (C=O gerilim, ester), 1634 (C=O gerilim, keton), 1490 (C=C gerilim), 1261 (C-O gerilim) ve 767, 720 cm^{-1} 'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisubstitüe benzen) pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda 2.20-2.59 (4H; m; H-6, H-7), 2.30 (3H; s; 2- CH_3), 3.44 (3H; s; COOCH_3), 4.93 (1H; s; H-4), 7.06-7.34 (3H; m; Ar-H), 9.85 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

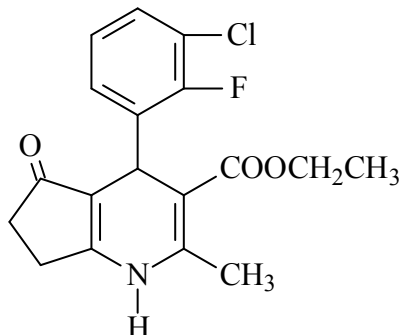
^{13}C -NMR spektrumunda 18.7, 23.7, 31.5, 33.3, 50.6, 102.3, 114.8, 119.2, 124.9, 128.1, 129.2, 135.6, 146.8, 155.5, 164.3, 166.8 ve 200.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 334, 314 (%100), 299, 282, 270, 219, 190, 177, 141, 110, 75 ve 51'de pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFNO}_3$ (M.A. 335.76) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60.81	4.50	4.17
Bulunan :	60.13	4.66	4.29

Etil 2-metil-4-(2-fluoro-3-klorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta [b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 9)



Siklopentan-1,3-dion, etil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Verim % 64.

Bileşiğin erime derecesi 239 °C'dir.

IR spektrumunda 3272 (N-H gerilim), 3090 (C-H gerilim, aromatik), 2923 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, ester), 1632 (C=O gerilim, keton), 1492 (C=C gerilim), 1196 (C-O gerilim) ve 769, 723 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.98 (3H; t; COOCH₂CH₃), 2.20-2.58 (4H; m; H-6, H-7), 2.30 (3H; s; 2-CH₃), 3.87 (2H; q; COOCH₂CH₃), 4.94 (1H; s; H-4), 7.06-7.34 (3H; m; Ar-H), 9.84 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

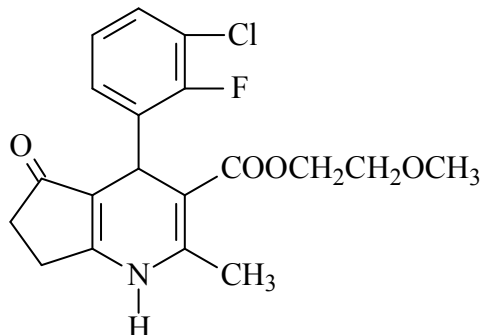
¹³C-NMR spektrumunda 13.6, 18.6, 23.7, 31.2, 33.3, 59.0, 102.4, 114.9, 119.1, 124.9, 129.2, 135.9, 146.7, 152.9, 155.4, 164.2, 166.2 ve 200.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 349, 334, 320, 304, 281, 255, 220 (%100), 207, 192, 174, 147, 129, 105, 73 ve 55'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₇ClFNO₃ (M.A. 349.79) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	61.81	4.90	4.00
Bulunan :	61.37	5.10	4.11

2-Metoksietil 2-metil-4-(2-fluoro-3-klorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 10)



Siklopentan-1,3-dion, 2-metoksietil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Verim % 51.

Bileşiğin erime derecesi 158 °C'dir.

IR spektrumunda 3286 (N-H gerilim), 3078 (C-H gerilim, aromatik), 2969 (C-H gerilim, alifatik), 1686 (C=O gerilim, ester), 1640 (C=O gerilim, keton), 1489 (C=C gerilim), 1222 (C-O gerilim) ve 765, 724 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 2.12-2.57 (4H; m; H-6, H-7), 2.31 (3H, s, 2-CH₃), 3.15 (3H; s; OCH₃), 3.31-3.42 (2H; m; CH₂OCH₃), 3.91-4.02 (2H; m; CH₂CH₂OCH₃), 4.95 (1H; s; 4-H), 6.92-7.17 (3H; m; Ar-H) ve 9.85 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

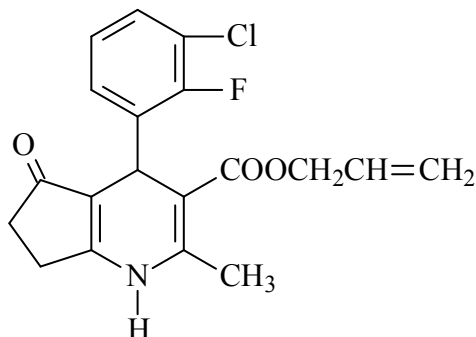
¹³C-NMR spektrumunda 19.2, 24.2, 31.9, 36.4, 58.4, 64.8, 70.1, 102.6, 115.4, 125.3, 128.5, 129.7, 131.8, 136.1, 147.7, 153.6, 156.1, 166.7 ve 200.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 378, 362, 319, 302 (%100), 290, 274, 239, 219, 205, 191, 170, 131, 93 ve 58'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₁₉ClFNO₄ (M.A. 379.82) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60.08	5.04	3.69
Bulunan :	59.99	4.99	3.73

Allil 2-metil-4-(2-fluoro-3-klorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 11)



Siklopentan-1,3-dion, allil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Verim % 49.

Bileşiğin erime derecesi 194 °C'dir.

IR spektrumunda 3265 (N-H gerilim), 3072 (C-H gerilim, aromatik), 2928 (C-H gerilim, alifatik), 1740 (C=O gerilim, ester), 1712 (C=O gerilim, keton), 1498 (C=C gerilim), 1228 (C-O gerilim) ve 769, 720 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.15-2.58 (4H; m; H-6, H-7), 2.32 (3H; s; 2-CH₃), 4.36 (1H; dd; CH_{2A}-CH=CH₂), 4.25 (1H; dd; CH_{2B}-CH=CH₂), 4.96 (1H; s; 4-H), 4.99 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2A}), 5.05 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2B}), 5.65-5.76 (1H; m; CH=CH₂), 7.06-7.33 (3H; m; Ar-H), 9.85 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

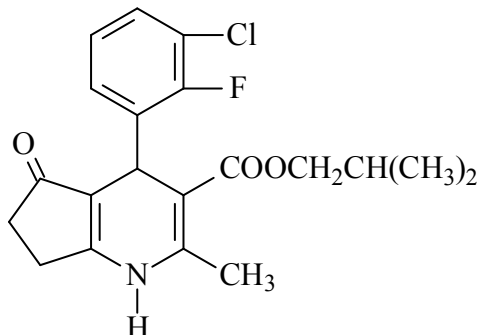
¹³C-NMR spektrumunda 18.8, 23.7, 31.3, 33.3, 63.7, 102.1, 117.0, 119.2, 124.9, 128.0, 129.1, 132.6, 135.7, 147.3, 153.0, 155.4, 164.2, 165.9 ve 200.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 361, 330, 318, 302 (%100), 288, 275, 256, 240, 191, 170, 157, 119, 81 ve 55'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₁₇ClFNO₃ (M.A. 361.80) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.08	4.74	3.87
Bulunan :	62.97	4.89	3.90

İzobutil 2-metil-4-(2-fluoro-3-klorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 12)



Siklopentan-1,3-dion, izobutil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Verim % 56.

Bileşiğin erime derecesi 163 °C'dir.

IR spektrumunda 3254 (N-H gerilim), 3074 (C-H gerilim, aromatik), 2962 (C-H gerilim, alifatik), 1697 (C=O gerilim, ester), 1628 (C=O gerilim, keton), 1454 (C=C gerilim), 1196 (C-O gerilim) ve 766, 726 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 0.65 (3H; d; COOCH₂CHCH₃), 0.72 (3H; d; COOCH₂CHCH₃), 1.66-1.74 (1H; m; CH(CH₃)₂), 2.14-2.57 (4H; m; H-6, H-7), 2.33 (3H; s; 2-CH₃), 3.60 (1H; dd; CH_{2A}CH(CH₃)₂), 3.71 (1H; dd; CH_{2B}CH(CH₃)₂), 4.95 (1H; s; 4-H), 7.07-7.33 (3H; m; Ar-H), 9.86 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

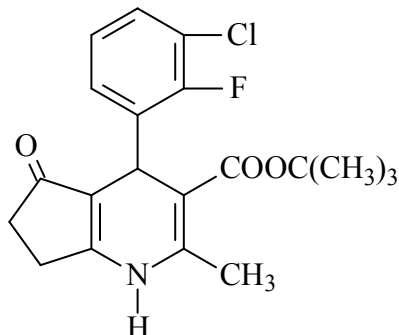
¹³C-NMR spektrumunda 18.5, 18.6, 18.8, 23.7, 27.1, 31.1, 33.3, 69.4, 102.1, 115.0, 119.3, 125.0, 129.0, 135.9, 147.3, 152.8, 155.3, 164.1, 166.3 ve 200.4 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 377, 353, 320, 304, 276, 248 (%100), 232, 192, 174, 147, 129, 117, 95 ve 67'de pikler görülür.

Analiz: C₂₀H₂₁ClFNO₃ (M.A. 377.84) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.58	5.60	3.71
Bulunan :	63.63	5.41	3.81

Tert-butil 2-metil-4-(2-fluoro-3-klorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 13)



Siklopentan-1,3-dion, tert-butil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmış, etil asetat/n-heksandan kristallendirilmiştir. Verim % 49.

Bileşiğin erime derecesi 207 °C'dir.

IR spektrumunda 3266 (N-H gerilim), 3092 (C-H gerilim, aromatik), 2979 (C-H gerilim, alifatik), 1696 (C=O gerilim, ester), 1631 (C=O gerilim, keton), 1498 (C=C gerilim), 1207 (C-O gerilim) ve 766, 721 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 1.16 (9H; s; COOC(CH₃)₃), 2.12-2.52 (4H; m; H-6, H-7), 2.24 (3H; s; 2-CH₃), 4.88 (1H; s; 4-H), 7.07-7.32 (3H; m; Ar-H), 9.63 (1H; s; N-H), ppm'de pikler görülür.

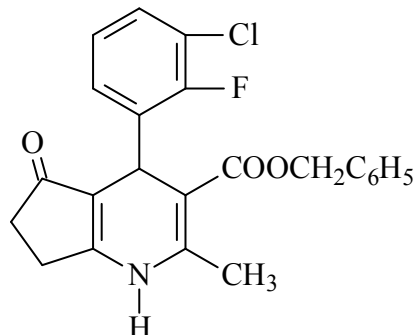
¹³C-NMR spektrumunda 18.9, 24.1, 24.3, 24.5, 28.0, 32.0, 33.7, 79.4, 104.4, 115.0, 125.4, 128.3, 129.7, 136.4, 146.2, 153.3, 155.8, 166.2, 165.9 ve 200.7 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 377, 362, 341, 302, 275, 256, 240, 234, 221, 148 (%100), 73 ve 55'de pikler görülür.

Analiz: C₂₀H₂₁ClFNO₃ (M.A. 377.84) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.58	5.60	3.71
Bulunan :	63.27	5.22	3.84

Benzil 2-metil-4-(2-fluoro-3-klorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta [b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 14)



Siklopentan-1,3-dion, benzil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, etil asetatın kristallendirilmiştir. Verim % 48.

Bileşiğin erime derecesi 172 °C'dir.

IR spektrumunda 3261 (N-H gerilim), 3070 (C-H gerilim, aromatik), 2974 (C-H gerilim, alifatik), 1699 (C=O gerilim, ester), 1633 (C=O gerilim, keton), 1495 (C=C gerilim), 1200 (C-O gerilim) ve 784, 721 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 2.19-2.56 (4H; m; H-6, H-7), 2.32 (3H; s; 2-CH₃), 4.89 ve 4.99 (herbiri 1H, AB sistem, J_{AB}=13.2 Hz, COOCH₂C₆H₅), 4.95 (1H; s; H-4), 7.00-7.36 (8H; m; Ar-H), 9.88 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

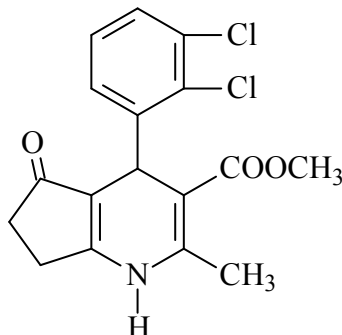
¹³C-NMR spektrumunda 19.3, 24.2, 31.9, 33.8, 65.3, 102.4, 115.5, 119.8, 125.4, 127.9, 128.1, 128.5, 128.6, 129.6, 135.9, 136.1, 136.8, 148.1, 153.5, 155.9, 164.7, 166.6 ve 200.1 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 411, 396, 361, 288, 281, 276, 260, 253, 256, 240, 192, 148, 130, 111, 91 (%100), 75 ve 51'de pikler görülür.

Analiz: C₂₃H₁₉ClFNO₃ (M.A. 411.86) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67.07	4.65	3.40
Bulunan :	66.67	4.67	3.40

Metil 2-metil-4-(2,3-diklorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 15)



Siklopentan-1,3-dion, metil asetoasetat, 2,3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmış, etil asetat/n-heksandan kristallendirilmiştir. Verim % 62.

Bileşiğin erime derecesi 216 °C'dir.

IR spektrumunda 3294 (N-H gerilim), 3078 (C-H gerilim, aromatik), 2986 (C-H gerilim, alifatik), 1741 (C=O gerilim, ester), 1640 (C=O gerilim, keton), 1496 (C=C gerilim), 1231 (C-O gerilim) ve 791, 719 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 2.10-2.57 (4H; m; H-6, H-7), 2.29 (3H; s; 2-CH₃), 3.41 (3H; s; COOCH₃), 5.17 (1H; s; H-4), 7.14-7.37 (3H; m; Ar-H), 9.76 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

¹³C-NMR spektrumunda 19.0, 23.7, 33.2, 36.4, 51.0, 103.1, 115.6, 127.8, 128.3, 129.8, 130.5, 131.2, 146.5, 147.0, 164.0, 166.8 ve 200.4 ppm'de pikler görülür.

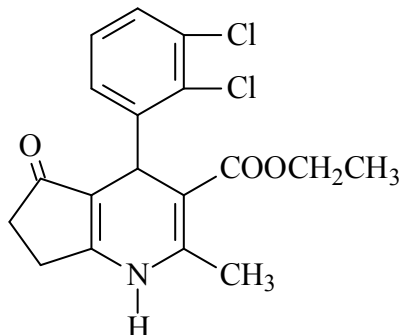
DEPT-135 spektrumunda 19.0 (CH₃), 23.7 (CH₂), 33.2 (CH₂), 36.4 (CH), 51.0 (CH₃), 128.3 (CH), 129.8 (CH) ve 130.5 (CH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 351, 336, 316, 300, 281, 256, 206 (%100), 191, 174, 146, 133 ve 73'de pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₅Cl₂NO₃ (M.A. 352.22) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	57.97	4.29	3.98
Bulunan :	57.91	4.24	3.90

Etil 2-metil-4-(2,3-diklorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 16)



Siklopentan-1,3-dion, etil asetoasetat, 2,3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmış, etil asetatla kristallendirilmiştir. Verim % 56.

Bileşiğin erime derecesi 206 °C'dir.

IR spektrumunda 3380 (N-H gerilim), 3070 (C-H gerilim, aromatik), 2977 (C-H gerilim, alifatik), 1675 (C=O gerilim, ester), 1639 (C=O gerilim, keton), 1497 (C=C gerilim), 1230 (C-O gerilim) ve 769, 720 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.93 (3H; t; COOCH₂CH₃), 2.14-2.56 (4H; m; H-6, H-7), 2.29 (3H; s; 2-CH₃), 3.85 (2H; q; COOCH₂CH₃), 5.71 (1H; s; H-4), 7.15-7.38 (3H; m; Ar-H), 9.80 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

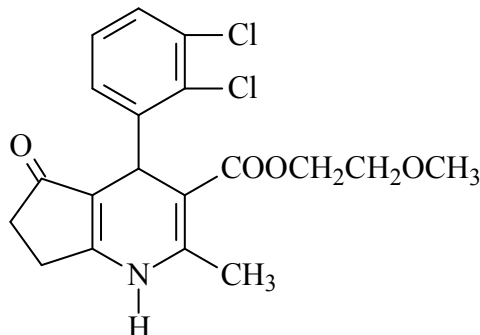
¹³C-NMR spektrumunda 14.2, 19.1, 24.2, 33.7, 36.5, 59.4, 103.8, 116.0, 128.3, 128.8, 129.8, 130.7, 131.7, 147.0, 147.6, 164.4, 166.8 ve 200.8 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 366, 338, 320, 261, 220 (%100), 192, 127, 59 ve 73'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₇Cl₂NO₃ (M.A. 366.24) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	59.03	4.68	3.82
Bulunan :	59.87	4.56	3.74

2-Metoksietil 2-metil-4-(2,3-diklorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 17)



Siklopentan-1,3-dion, 2-metoksietil asetoasetat, 2,3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, benzen/petrol eterinden kristallendirilmiştir. Verim % 57.

Bileşiğin erime derecesi 153 °C'dir.

IR spektrumunda 3263 (N-H gerilim), 3071 (C-H gerilim, aromatik), 2981 (C-H gerilim, alifatik), 1676 (C=O gerilim, ester), 1637 (C=O gerilim, keton), 1497 (C=C gerilim), 1229 (C-O gerilim) ve 767, 720 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 2.12-2.56 (4H; m; H-6, H-7), 2.30 (3H, s, 2-CH₃), 3.12 (3H; s; OCH₃), 3.26-3.34 (2H; m; CH₂OCH₃), 3.89-3.98 (2H; m; CH₂CH₂OCH₃), 5.16 (1H; s; 4-H), 7.15-7.37 (3H; m; Ar-H) ve 9.90 (1H; s; N-H) ppm'de piker görülür.

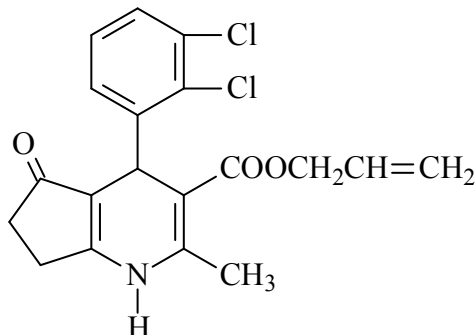
¹³C-NMR spektrumunda 18.7, 23.7, 33.3, 36.0, 57.8, 62.2, 69.5, 102.9, 115.5, 127.7, 127.9, 128.2, 129.4, 130.1, 131.3, 146.8, 147.0, 166.3 ve 200.3 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 396, 358 (%100), 346, 334, 318, 300, 255, 219, 207, 150, 109 ve 59'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₁₉Cl₂NO₄ (M.A. 396.27) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	57.59	4.83	3.53
Bulunan :	57.70	4.68	3.43

Allil 2-metil-4-(2,3-diklorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 18)



Siklopentan-1,3-dion, allil asetoasetat, 2,3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmış, etil asetat/n-heksandan kristallendirilmiştir. Verim % 44.

Bileşiğin erime derecesi 192 °C'dir.

IR spektrumunda 3315 (N-H gerilim), 3074 (C-H gerilim, aromatik), 2925 (C-H gerilim, alifatik), 1711 (C=O gerilim, ester), 1640 (C=O gerilim, keton), 1557 (C=C gerilim), 1228 (C-O gerilim) ve 770, 736 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.10-2.55 (4H; m; H-6, H-7), 2.29 (3H; s; 2-CH₃), 4.32 (1H; dd; CH_{2A}-CH=CH₂), 4.39 (1H; dd; CH_{2B}-CH=CH₂), 4.89 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2A}), 4.98 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2B}), 5.17 (1H; s; 4-H), 5.60-5.69 (1H; m; CH=CH₂), 7.14-7.35 (3H; m; Ar-H), 9.78 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

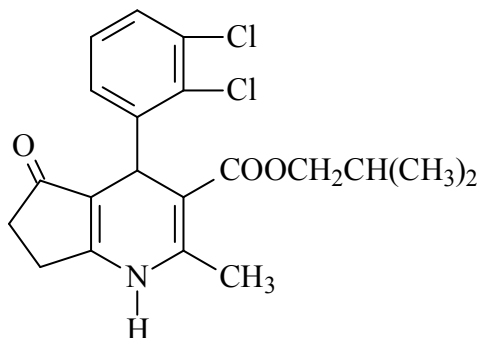
¹³C-NMR spektrumunda 18.5, 23.7, 33.2, 36.7, 79.1, 104.8, 114.7, 127.6, 127.8, 128.2, 129.4, 130.3, 131.3, 132.1, 145.0, 146.6, 164.1, 165.9 ve 200.2 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 377, 340 (%100), 329, 318, 255, 207, 186, 137, 110, 81 ve 55'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₁₇Cl₂NO₃ (M.A. 378.25) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60.33	4.53	3.70
Bulunan :	60.13	4.38	3.83

İzobutil 2-metil-4-(2,3-diklorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta [b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 19)



Siklopentan-1,3-dion, izobutil asetoasetat, 2,3-diklorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, etil asetatın kristallendirilmiştir. Verim % 63.

Bileşiğin erime derecesi 234 °C'dir.

IR spektrumunda 3306 (N-H gerilim), 3071 (C-H gerilim, aromatik), 2973 (C-H gerilim, alifatik), 1699 (C=O gerilim, ester), 1638 (C=O gerilim, keton), 1503 (C=C gerilim), 1250 (C-O gerilim) ve 785, 735 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 0.58 (3H; d; COOCH₂CHCH₃), 0.69 (3H; d; COOCH₂CHCH₃), 1.68-1.76 (1H; m; CH(CH₃)₂), 2.14-2.55 (4H; m; H-6, H-7), 2.32 (3H; s; 2-CH₃), 3.58 (1H; dd; CH_{2A}CH(CH₃)₂), 3.70 (1H; dd; CH_{2B}CH(CH₃)₂), 5.17 (1H; s; 4-H), 7.16-7.37 (3H; m; Ar-H), 9.78 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

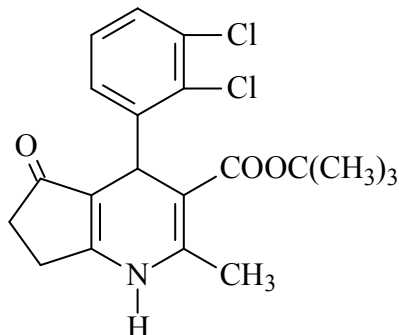
¹³C-NMR spektrumunda 18.6, 18.8, 20.7, 23.7, 27.0, 33.3, 35.9, 69.3, 103.1, 115.7, 127.8, 127.9, 129.1, 130.1, 131.4, 147.0, 147.1, 163.9, 166.4 ve 200.3 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 393, 356 (%100), 334, 300, 255, 220, 175, 141, 110, 81 ve 57'de pikler görülür.

Analiz: C₂₀H₂₁Cl₂NO₃ (M.A. 394.30) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60.92	5.37	3.55
Bulunan :	60.94	5.07	3.69

Tert-butil 2-metil-4-(2,3-diklorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta [b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 20)



Siklopentan-1,3-dion, tert-butil asetoasetat, 2,3-diklorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, etil asetat/n-heksandan kristallendirilmiştir. Verim % 54.

Bileşiğin erime derecesi 193 °C'dir.

IR spektrumunda 3276 (N-H gerilim), 3071 (C-H gerilim, aromatik), 2978 (C-H gerilim, alifatik), 1697 (C=O gerilim, ester), 1634 (C=O gerilim, keton), 1497 (C=C gerilim), 1261 (C-O gerilim) ve 765, 714 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 1.14 (9H; s; COOC(CH₃)₃), 2.11-2.51 (4H; m; H-6, H-7), 2.21 (3H; s; 2-CH₃), 5.08 (1H; s; 4-H), 7.14-7.39 (3H; m; Ar-H), 9.66 (1H; s; N-H), ppm'de pikler görülür.

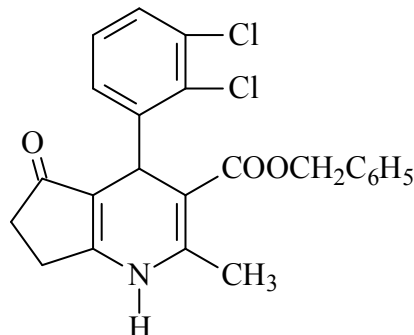
¹³C-NMR spektrumunda 18.7, 23.5, 23.6, 23.7, 33.3, 35.9, 38.8, 63.7, 103.2, 115.6, 127.8, 127.9, 129.3, 130.2, 131.3, 132.7, 147.0, 163.9, 165.9 ve 200.4 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 394 (%100), 363, 341, 338, 311, 276, 235, 219, 194, 159, 101, 73 ve 57'de pikler görülür.

Analiz: C₂₀H₂₁Cl₂NO₃ (M.A. 394.30) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60.92	5.37	3.55
Bulunan :	60.84	5.47	3.59

Benzil 2-metil-4-(2,3-diklorofenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]piridin-3-karboksilat (Bileşik 21)



Siklopentan-1,3-dion, benzil asetoasetat, 2,3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmış, benzen/petrol eterinden kristallendirilmiştir. Verim % 58.

Bileşiğin erime derecesi 129 °C'dir.

IR spektrumunda 3257 (N-H gerilim), 3070 (C-H gerilim, aromatik), 2916 (C-H gerilim, alifatik), 1698 (C=O gerilim, ester), 1632 (C=O gerilim, keton), 1494 (C=C gerilim), 1199 (C-O gerilim) ve 752, 714 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 2.11-2.56 (4H; m; H-6, H-7), 2.30 (3H; s; 2-CH₃), 4.87 ve 4.99 (herbiri 1H, AB sistem, J_{AB}=12.8 Hz, COOCH₂C₆H₅), 5.20 (1H; s; H-4), 6.96-7.35 (8H; m; Ar-H), 9.79 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

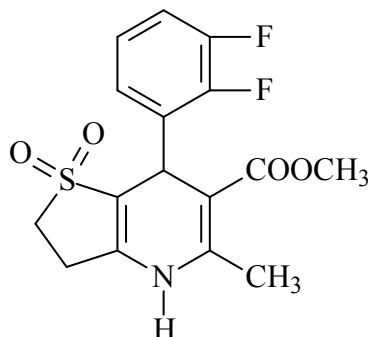
¹³C-NMR spektrumunda 19.3, 24.2, 33.7, 36.4, 65.1, 103.3, 116.2, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 128.7, 129.8, 130.7, 131.9, 132.8, 136.9, 147.4, 147.9, 165.4, 166.6 ve 200.8 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 428, 368, 327, 281, 256 (%100), 191, 175, 147, 110, 91 ve 55'de pikler görülür.

Analiz: C₂₃H₁₉Cl₂NO₃ (M.A. 428.31) için

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	64.50	4.47	3.27
Bulunan :	64.96	4.27	3.24

Metil 5-metil-7-(2,3-difluorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 22)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, metil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 61.

Bileşiğin erime derecesi 264 °C'dir.

IR spektrumunda 3337 (N-H gerilim), 3075 (C-H gerilim, aromatik), 2975 (C-H gerilim, alifatik), 1683 (C=O gerilim), 1528 (C=C gerilim), 1303, 1166 (S=O gerilim), 1133 (C-O gerilim) ve 780, 728 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 2.28 (3H; s; 5-CH₃), 2.78 (1H; ddd; H-3_A), 2.85 (1H; ddd; H-3_B), 3.26 (1H; ddd; H-2_A), 3.31 (1H; ddd; H-2_B), 3.44 (3H; s; COOCH₃), 5.14 (1H; s; H-7), 6.69-7.22 (3H; m; Ar-H), 9.50 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

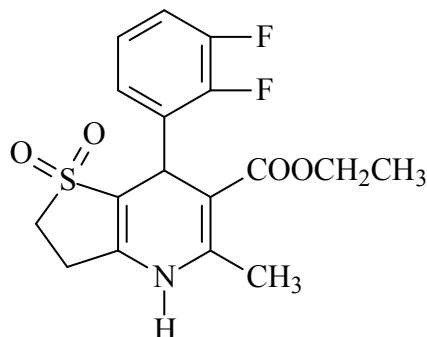
¹³C-NMR spektrumunda 19.2, 23.2, 30.2, 49.2, 51.3, 99.7, 112.0, 115.7, 124.9, 125.4, 135.8, 142.7, 145.9, 148.3, 151.1 ve 167.0 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 354, 339, 311, 291, 276, 241, 232, 201, 178 (%100), 146, 93 ve 67'de pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₁₅F₂NO₄S (M.A. 355.36) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	54.08	4.25	3.94	9.02
Bulunan :	53.89	4.26	4.43	9.18

Etil 5-metil-7-(2,3-difluorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 23)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, etil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 75.

Bileşiğin erime derecesi 273 °C'dir.

IR spektrumunda 3333 (N-H gerilim), 3067 (C-H gerilim, aromatik), 2976 (C-H gerilim, alifatik), 1686 (C=O gerilim), 1529 (C=C gerilim), 1252, 1135 (S=O gerilim), 1135 (C-O gerilim) ve 781, 723 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.99 (3H; t; COOCH₂CH₃), 2.28 (3H; s; 5-CH₃), 2.77 (1H; ddd; H-3_A), 2.84 (1H; ddd; H-3_B), 3.26 (1H; ddd; H-2_A), 3.32 (1H; ddd; H-2_B), 3.85 (1H; dq; COOCH_{2A}-CH₃), 3.92 (1H; dq; COOCH_{2B}-CH₃) 5.15 (1H; s; H-7), 6.97-7.22 (3H; m; Ar-H), 9.48 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

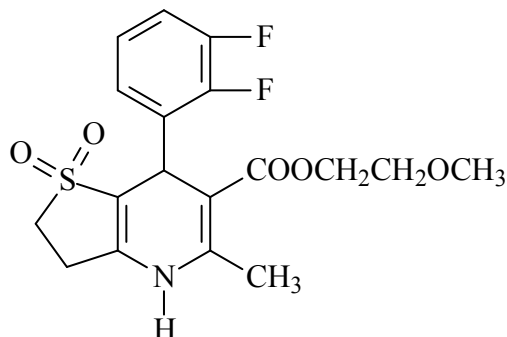
¹³C-NMR spektrumunda 14.2, 19.1, 23.2, 30.1, 49.1, 59.6, 99.9, 112.0, 115.6, 115.8, 125.0, 125.5, 135.9, 136.1, 142.6, 148.2 ve 166.4 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 368, 353, 305, 276, 258, 232, 192 (%100), 164, 151, 117, 93 ve 67'de pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₇F₂NO₄S (M.A. 369.38) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	55.28	4.64	3.79	8.68
Bulunan :	54.96	4.26	3.94	8.65

2-Metoksietil 5-metil-7-(2,3-difluorofenil)- 2,3,4,7tetrahidrotiyeno[3,2b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 24)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, 2-metoksietil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 57.

Bileşiğin erime derecesi 239 °C'dir.

IR spektrumunda 3343 (N-H gerilim), 3075 (C-H gerilim, aromatik), 2977 (C-H gerilim, alifatik), 1665 (C=O gerilim), 1531 (C=C gerilim), 1279, 1096 (S=O gerilim), 1216 (C-O gerilim) ve 782, 723 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.11 (1H; ddd; H-3_A), 2.28 (3H; s; 5-CH₃), 2.43 (1H; ddd; H-3_B), 3.02 (3H; s; OCH₃), 3.08 (1H; ddd; H-2_A), 3.21-3.35 (2H; m; CH₂OCH₃), 3.39 (1H; ddd; H-2_B), 3.78 (1H; ddd; CH_{2A}CH₂OCH₃), 3.93 (1H; ddd; CH_{2B}CH₂OCH₃), 4.59 (1H; s; 7-H), 5.89 (1H; s; N-H), 6.96-7.44 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

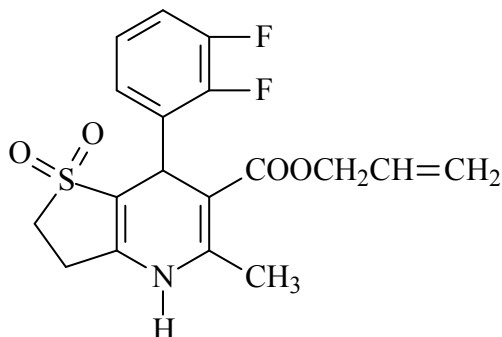
¹³C-NMR spektrumunda 20.2, 33.8, 34.2, 48.6, 57.8, 65.9, 70.0, 82.5, 99.3, 111.7, 115.9, 123.8, 126.8, 133.0, 142.1, 148.4, 153.6 ve 166.4 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 398, 368, 339, 322 (%100), 304, 281, 270, 231, 207, 188, 143, 95 ve 58'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₉F₂NO₅S (M.A. 399.41) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	54.13	4.79	3.51	8.03
Bulunan :	54.40	4.55	3.55	7.89

Allil 5-metil-7-(2,3-difluorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 25)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, allil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 64.

Bileşiğin erime derecesi 240 °C'dir.

IR spektrumunda 3339 (N-H gerilim), 3068 (C-H gerilim, aromatik), 2975 (C-H gerilim, alifatik), 1666 (C=O gerilim), 1533 (C=C gerilim), 1288, 1132 (S=O gerilim), 1218 (C-O gerilim) ve 783, 722 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.12 (1H; ddd; H-3_A), 2.29 (3H; s; 5-CH₃), 2.40 (1H; ddd; H-3_B), 3.08 (1H; ddd; H-2_A), 3.40 (1H; ddd; H-2_B), 4.37 (1H; dd; CH_{2A}CH=CH₂), 4.42 (1H; dd; CH_{2B}CH=CH₂), 4.94 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2A}), 5.02 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2B}), 5.18 (1H; s; 7-H), 5.66-5.73 (1H; m; CH=CH₂), 6.69-7.49 (3H; m; Ar-H), 9.53 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

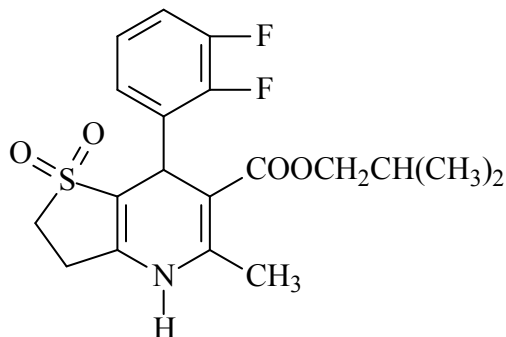
¹³C-NMR spektrumunda 20.8, 30.1, 34.3, 49.2, 64.3, 83.0, 99.8, 115.7, 117.3, 124.2, 125.4, 127.3, 129.6, 135.8, 142.5, 148.6, 150.2 ve 166.0 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 380, 338, 322 (%100), 338, 295, 274, 246, 207, 188, 175, 95 ve 55'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₇F₂NO₄S (M.A. 381.39) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	56.69	4.49	3.67	8.41
Bulunan :	57.08	4.45	3.72	8.56

İzobutil 5-metil-7-(2,3-difluorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 26)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, izobutil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 68.

Bileşiğin erime derecesi 264 °C'dir.

IR spektrumunda 3364 (N-H gerilim), 3073 (C-H gerilim, aromatik), 2974 (C-H gerilim, alifatik), 1683 (C=O gerilim), 1532 (C=C gerilim), 1245, 1084 (S=O gerilim), 1219 (C-O gerilim) ve 785, 720 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 0.55 (3H; d; COOCHCH₃), 0.58 (3H; d; COOCHCH₃), 1.48-1.57 (1H; m; CH(CH₃)₂), 2.13 (1H; ddd; H-3_A), 2.32 (3H; s; 5-CH₃), 2.46 (1H; ddd; H-3_B), 3.03 (1H; ddd; H-2_A), 3.37 (1H; ddd; H-2_B), 3.49 (1H; dd; CH_{2A}CH(CH₃)₂), 3.65 (1H; dd; CH_{2B}CH(CH₃)₂), 4.62 (1H; s; 7-H), 5.88 (1H; s; N-H), 7.01-7.45 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

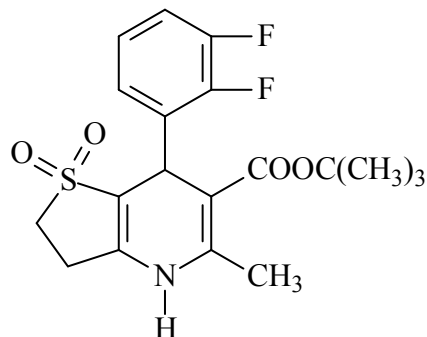
¹³C-NMR spektrumunda, 18.9, 19.0, 20.7, 27.6, 34.3, 34.7, 49.2, 69.9, 83.0, 99.9, 115.7, 124.0, 125.2, 127.3, 133.6, 142.5, 148.8, 154.1 ve 166.8 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 396, 381, 368, 353, 340, 319 (%100), 270, 227, 188, 147, 95 ve 57'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₂₁F₂NO₄S (M.A. 397.44) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	57.42	5.33	3.52	8.07
Bulunan :	57.06	4.94	3.57	8.34

Tert-butil 5-metil-7-(2,3-difluorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 27)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, tert-butil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 58.

Bileşiğin erime derecesi 259 °C'dir.

IR spektrumunda 3368 (N-H gerilim), 3070 (C-H gerilim, aromatik), 2962 (C-H gerilim, alifatik), 1684 (C=O gerilim), 1521 (C=C gerilim), 1304, 1133 (S=O gerilim), 1214 (C-O gerilim) ve 778, 726 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 1.09 (9H; s; COOC(CH₃)₃), 2.12 (1H; ddd; H-3_A), 2.26 (3H; s; 5-CH₃), 2.44 (1H; ddd; H-3_B), 3.06 (1H; ddd; H-2_A), 3.39 (1H; ddd; H-2_B), 4.53 (1H; s; 7-H), 5.89 (1H; s; N-H), 6.99-7.27 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

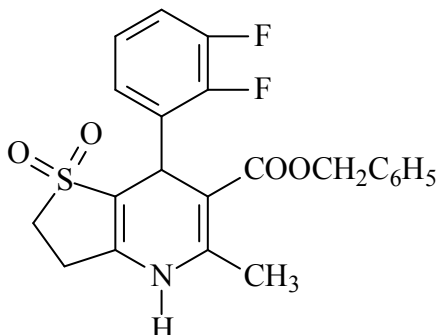
¹³C-NMR spektrumunda, 20.5, 28.2, 28.4, 28.7, 30.3, 34.5, 49.1, 80.9, 92.6, 101.2, 115.6, 124.9, 126.0, 134.3, 136.1, 142.4, 147.3, 153.0 ve 166.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 397, 382, 339, 333, 324, 295 (%100), 276, 229, 220, 101, 93 ve 57'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₂₁F₂NO₄S (M.A. 397.44) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	57.42	5.33	3.52	8.07
Bulunan :	57.16	5.28	3.77	8.63

Benzil 5-metil-7-(2,3-difluorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 28)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, benzil asetoasetat, 2,3-difluorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 67.

Bileşiğin erime derecesi 237 °C'dir.

IR spektrumunda 3341 (N-H gerilim), 3064 (C-H gerilim, aromatik), 2980 (C-H gerilim, alifatik), 1665 (C=O gerilim), 1532 (C=C gerilim), 1288, 1131 (S=O gerilim), 1194 (C-O gerilim) ve 775, 722 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.14 (1H; ddd; H-3_A), 2.33 (3H; s; 5-CH₃), 2.46 (1H; ddd; H-3_B), 3.05 (1H; ddd; H-2_A), 3.39 (1H; ddd; H-2_B), 4.65 (1H; s; 7-H), 4.77 ve 4.98 (herbiri 1H, AB sistem, J_{AB}=13.6 Hz, COOCH₂C₆H₅), 5.94 (1H; s; N-H), 6.81-7.55 (8H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

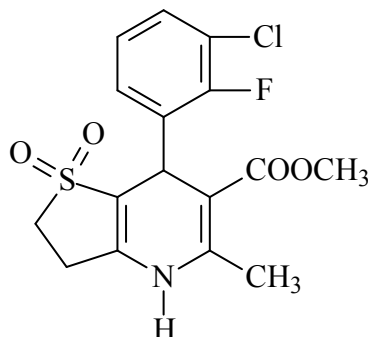
¹³C-NMR spektrumunda, 20.8, 28.6, 34.7, 51.0, 66.4, 81.2, 90.1, 115.3, 115.5, 124.1, 125.8, 127.2, 127.7, 128.4, 128.6, 133.5, 133.6, 137.4, 143.6, 149.9, 154.6 ve 166.6 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 430, 393, 367, 327, 295, 276, 254 (%100), 232, 177, 135, 91, 77 ve 55'de pikler görülür.

Analiz: C₂₂H₁₉F₂NO₄S (M.A. 431.45) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	61.24	4.44	3.25	7.43
Bulunan :	61.52	4.56	3.29	7.31

Metil 5-metil-7-(2-fluoro-3-klorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 29)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, metil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 59.

Bileşiğin erime derecesi 245 °C'dir.

IR spektrumunda 3346 (N-H gerilim), 3032 (C-H gerilim, aromatik), 2978 (C-H gerilim, alifatik), 1663 (C=O gerilim), 1526 (C=C gerilim), 1303, 1128 (S=O gerilim), 1128 (C-O gerilim) ve 777, 723 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 2.27 (3H; s; 5-CH₃), 2.78 (1H; ddd; H-3_A), 2.85 (1H; ddd; H-3_B), 3.25 (1H; ddd; H-2_A), 3.33 (1H; ddd; H-2_B), 3.43 (3H; s; COOCH₃), 5.13 (1H; s; H-7), 7.08-7.37 (3H; m; Ar-H), 9.51 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

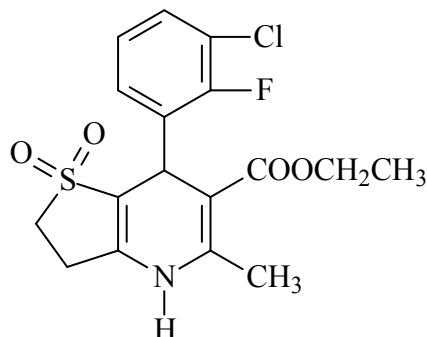
¹³C-NMR spektrumunda, 19.2, 23.2, 30.9, 49.2, 51.3, 99.7, 112.0, 119.7, 125.6, 129.2, 134.9, 135.1, 142.7, 148.3, 156.0 ve 167.0 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 370, 352, 338, 326, 305, 292, 274, 211, 178 (%100), 146, 118, 93 ve 67'de pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₁₅ClFNO₄S (M.A. 371.81) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	51.69	4.07	3.77	8.62
Bulunan :	51.91	3.74	3.89	8.45

Etil 5-metil-7-(2-fluoro-3-klorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 30)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, etil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 56.

Bileşiğin erime derecesi 239 °C'dir.

IR spektrumunda 3348 (N-H gerilim), 3036 (C-H gerilim, aromatik), 2944 (C-H gerilim, alifatik), 1663 (C=O gerilim), 1587 (C=C gerilim), 1287, 1127 (S=O gerilim), 1095 (C-O gerilim) ve 777, 723 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.97 (3H; t; COOCH₂CH₃), 2.12 (1H; ddd; H-3_A), 2.28 (3H; s; 5-CH₃), 2.45 (1H; ddd; H-3_B), 3.03 (1H; ddd; H-2_A), 3.37 (1H; ddd; H-2_B), 3.74 (1H; dq; COOCH_{2A}-CH₃), 3.87 (1H; dq; COOCH_{2B}-CH₃) 5.12 (1H; s; H-7), 7.04-7.43 (3H; m; Ar-H), 9.51 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

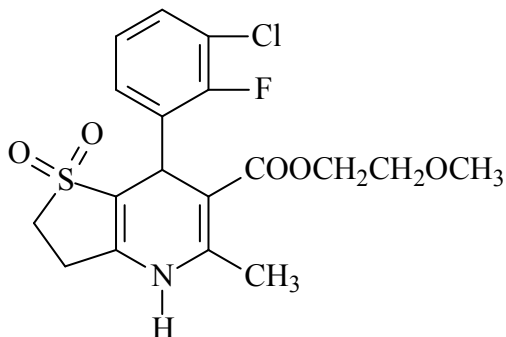
¹³C-NMR spektrumunda 14.1, 20.7, 30.6, 34.6, 51.0, 59.6, 81.1, 90.8, 112.0, 129.4, 133.1, 135.4, 142.6, 148.2, 154.0, 156.5 ve 166.9 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 385, 356, 321, 292, 276, 256, 228, 212, 192 (%100), 164, 146, 118, 84 ve 64'de pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₇ClFNO₄S (M.A. 385.84) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	52.92	4.44	3.63	8.31
Bulunan :	52.22	4.61	3.81	8.42

2-Metoksietil 5-metil-7-(2-fluoro-3-klorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b] piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 31)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, 2-metoksietil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 64.

Bileşiğin erime derecesi 189 °C'dir.

IR spektrumunda 3332 (N-H gerilim), 3020 (C-H gerilim, aromatik), 2945 (C-H gerilim, alifatik), 1665 (C=O gerilim), 1530 (C=C gerilim), 1284, 1125 (S=O gerilim), 1216 (C-O gerilim) ve 782, 726 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.12 (1H; ddd; H-3_A), 2.28 (3H; s; 5-CH₃), 2.42 (1H; ddd; H-3_B), 3.01 (3H; s; OCH₃), 3.08 (1H; ddd; H-2_A), 3.21-3.27 (2H; m; CH₂OCH₃), 3.38 (1H; ddd; H-2_B), 3.78 (1H; ddd; CH_{2A}CH₂OCH₃), 3.93 (1H; ddd; CH_{2B}CH₂OCH₃), 4.57 (1H; s; 7-H), 5.88 (1H; s; N-H), 7.02-7.38 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

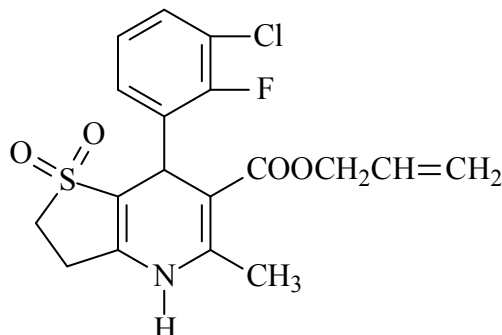
¹³C-NMR spektrumunda, 20.7, 29.0, 34.6, 51.2, 58.3, 66.3, 70.5, 81.1, 90.5, 119.5, 124.7, 128.6, 129.5, 129.8, 133.0, 150.3, 154.2 ve 166.9 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 415, 398, 356, 339, 314, 286, 248, 228, 211, 183, 154, 119, 84 (%100), 64, ve 45'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₉ClFNO₅S (M.A. 415.86) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	51.99	4.61	3.37	7.71
Bulunan :	51.10	4.54	3.49	7.89

Allil 5-metil-7-(2-fluoro-3-klorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 32)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, allil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 58.

Bileşiğin erime derecesi 232 °C'dir.

IR spektrumunda 3335 (N-H gerilim), 3076 (C-H gerilim, aromatik), 2988 (C-H gerilim, alifatik), 1699 (C=O gerilim), 1455 (C=C gerilim), 1281, 1129 (S=O gerilim), 1227 (C-O gerilim) ve 780, 727 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.12 (1H; ddd; H-3_A), 2.31 (3H; s; 5-CH₃), 2.42 (1H; ddd; H-3_B), 3.02 (1H; ddd; H-2_A), 3.37 (1H; ddd; H-2_B), 4.28 (1H; dd; CH_{2A}CH=CH₂), 4.38 (1H; dd; CH_{2B}CH=CH₂), 4.62 (1H; s; 7-H), 4.84 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2A}), 4.98 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2B}), 5.58-5.72 (1H; m; CH=CH₂), 7.08-7.54 (3H; m; Ar-H), 9.58 (1H; s; N-H) ppm'de pikler görülür.

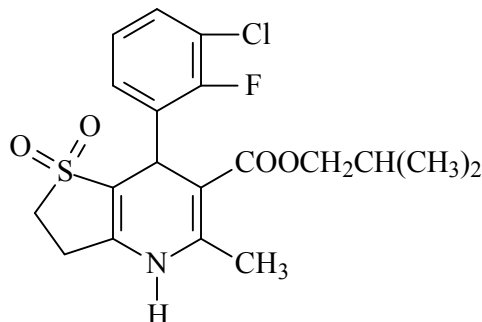
¹³C-NMR spektrumunda, 20.8, 30.6, 34.2, 51.0, 66.3, 83.0, 99.6, 119.6, 124.8, 125.6, 128.7, 129.3, 132.7, 133.8, 148.8, 150.3, 154.5 ve 166.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 397, 356, 333, 292, 268, 204 (%100), 182, 154, 84 ve 57'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₇ClFNO₄S (M.A. 397.85) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	54.34	4.31	3.52	8.06
Bulunan :	54.03	4.53	3.71	8.55

İzobutil 5-metil-7-(2-fluoro-3-klorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 33)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, izobutil asetoasetat, 2-fluoro-3-klorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 66.

Bileşiğin erime derecesi 243 °C'dir.

IR spektrumunda 3339 (N-H gerilim), 3068 (C-H gerilim, aromatik), 2975 (C-H gerilim, alifatik), 1683 (C=O gerilim), 1525 (C=C gerilim), 1304, 1132 (S=O gerilim), 1215 (C-O gerilim) ve 7779, 726 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 0.52 (3H; d; COOCHCH₃), 0.56 (3H; d; COOCHCH₃), 1.48-1.55 (1H; m; CH(CH₃)₂), 2.11 (1H; ddd; H-3_A), 2.31 (3H; s; 5-CH₃), 2.44 (1H; ddd; H-3_B), 3.02 (1H; ddd; H-2_A), 3.38 (1H; ddd; H-2_B), 3.47 (1H; dd; CH_{2A}CH(CH₃)₂), 3.62 (1H; dd; CH_{2B}CH(CH₃)₂), 4.58 (1H; s; 7-H), 5.86 (1H; s; N-H), 7.05-7.44 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

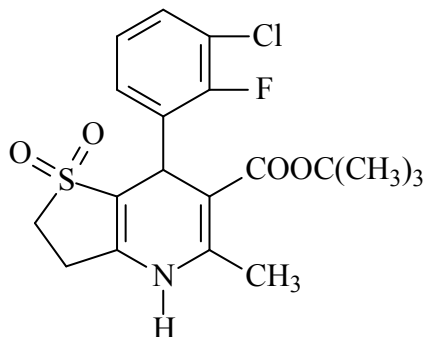
¹³C-NMR spektrumunda, 18.9, 19.0, 20.7, 27.7, 34.2, 34.7, 49.2, 69.9, 83.0, 90.2, 112.2, 124.8, 125.7, 128.6, 129.5, 131.1, 142.5, 156.5 ve 166.8 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 413, 378, 356, 338, 312, 284, 248, 220 (%100), 182, 164, 119, 102, 84 ve 41'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₂₁ClFNO₄S (M.A. 413.89) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	55.14	5.11	3.38	7.75
Bulunan :	55.38	4.51	3.57	7.27

Tert-butil 5-metil-7-(2-fluoro-3-klorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 34)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, tert-butil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloroben-zaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 70.

Bileşiğin erime derecesi 241 °C'dir.

IR spektrumunda 3340 (N-H gerilim), 3064 (C-H gerilim, aromatik), 2975 (C-H gerilim, alifatik), 1689 (C=O gerilim), 1526 (C=C gerilim), 1304, 1132 (S=O gerilim), 1278 (C-O gerilim) ve 778, 727 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 1.05 (9H; s; COOC(CH₃)₃), 2.10 (1H; ddd; H-3_A), 2.23 (3H; s; 5-CH₃), 2.42 (1H; ddd; H-3_B), 3.06 (1H; ddd; H-2_A), 3.38 (1H; ddd; H-2_B), 4.49 (1H; s; 7-H), 5.86 (1H; s; N-H), 7.05-7.40 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

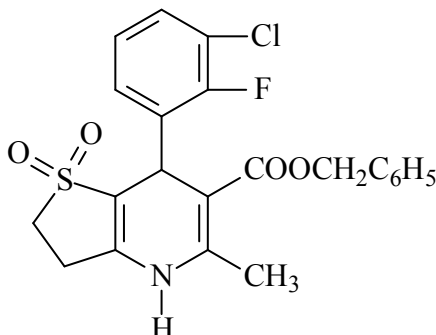
¹³C-NMR spektrumunda, 20.0, 27.5, 27.6, 27.7, 30.3, 34.0, 48.5, 80.4, 92.1, 99.1, 124.4, 125.2, 128.4, 129.2, 130.6, 133.3, 149.8, 156.0 ve 166.0 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 413, 394, 356, 312, 292, 248, 228 (%100), 184, 164, 146, 118, 74 ve 57'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₂₁ClFNO₄S (M.A. 413.89) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	55.14	5.11	3.38	7.75
Bulunan :	55.17	4.95	3.61	7.05

Benzil 5-metil-7-(2-fluoro-3-klorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 35)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, benzil asetoasetat, 2-fluoro-3-kloroben-zaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 72.

Bileşiğin erime derecesi 208 °C'dir.

IR spektrumunda 3348 (N-H gerilim), 3018 (C-H gerilim, aromatik), 2978 (C-H gerilim, alifatik), 1664 (C=O gerilim), 1529 (C=C gerilim), 1303, 1130 (S=O gerilim), 1094 (C-O gerilim) ve 777, 722 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.12 (1H; ddd; H-3_A), 2.33 (3H; s; 5-CH₃), 2.43 (1H; ddd; H-3_B), 3.04 (1H; ddd; H-2_A), 3.38 (1H; ddd; H-2_B), 4.61 (1H; s; 7-H), 4.74 ve 4.94 (herbiri 1H, AB sistem, J_{AB}=13.2 Hz, COOCH₂C₆H₅), 5.90 (1H; s; N-H), 6.77-7.54 (8H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

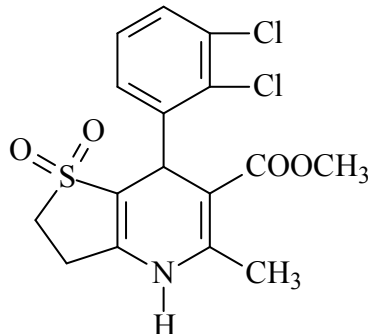
¹³C-NMR spektrumunda, 20.8, 29.0, 34.7, 49.2, 66.8, 83.0, 89.9, 124.9, 125.6, 127.7, 128.1, 128.6, 129.1, 129.6, 131.1, 132.8, 133.0, 136.7, 137.4, 142.5, 156.5 ve 166.6 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 447, 414, 383, 356, 318, 292, 254, 211, 182, 154, 91 (%100) ve 57'de pikler görülür.

Analiz: C₂₂H₁₉ClFNO₄S (M.A. 447.91) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	58.99	4.28	3.13	7.16
Bulunan :	58.12	4.43	3.34	7.73

Metil 5-metil-7-(2,3-diklorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 36)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, metil asetoasetat, 2,3-diklorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonu ile kazanılmıştır. Verim % 48.

Bileşiğin erime derecesi 230 °C'dir.

IR spektrumunda 3373 (N-H gerilim), 3010 (C-H gerilim, aromatik), 2958 (C-H gerilim, alifatik), 1660 (C=O gerilim), 1587 (C=C gerilim), 1299, 1127 (S=O gerilim), 1277 (C-O gerilim) ve 785, 714 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 2.11 (1H, ddd, H-3_A), 2.32 (3H; s; 5-CH₃), 2.42 (1H, ddd, H-3_B), 3.01 (1H, ddd, H-2_A), 3.34 (3H; s; COOCH₃), 3.40 (1H, ddd, H-2_B), 4.69 (1H; s; H-7), 5.82 (1H; s; N-H), 7.18-7.46 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

¹³C-NMR spektrumunda, 20.8, 34.2, 34.8, 50.7, 51.1, 81.5, 91.2, 127.7, 128.8, 129.4, 129.8, 130.5, 131.8, 143.2, 153.9 ve 167.6 ppm'de pikler görülür.

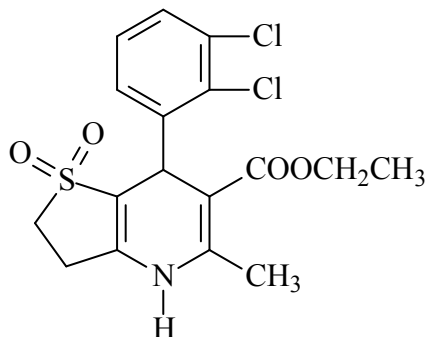
DEPT-135 spektrumunda 20.8 (CH₃), 34.2 (CH), 34.8 (CH₂), 50.7 (CH₂), 51.1 (CH₃), 127.7 (CH), 128.8 (CH) ve 129.4 (CH) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 388, 352, 323, 288, 242 (%100), 210, 178, 146, 118, 84 ve 42'de pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₁₅Cl₂NO₄S (M.A. 388.27) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	49.50	3.89	3.61	8.26
Bulunan :	49.10	4.15	3.62	8.01

Etil 5-metil-7-(2,3-diklorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 37)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, etil asetoasetat, 2,3-diklorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 53.

Bileşiğin erime derecesi 228 °C'dir.

IR spektrumunda 3369 (N-H gerilim), 3060 (C-H gerilim, aromatik), 2957 (C-H gerilim, alifatik), 1660 (C=O gerilim), 1591 (C=C gerilim), 1299, 1093 (S=O gerilim), 1128 (C-O gerilim) ve 771, 715 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda 0.81 (3H; t; COOCH₂CH₃), 2.12 (1H; ddd; H-3_A), 2.31 (3H; s; 5-CH₃), 2.44 (1H; ddd; H-3_B), 3.03 (1H; ddd; H-2_A), 3.36 (1H; ddd; H-2_B), 3.71 (1H; dq; COOCH₂A-CH₃), 3.82 (1H; dq; COOCH₂B-CH₃) 4.72 (1H; s; H-7), 5.86 (1H; s; N-H), 7.22-7.47 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

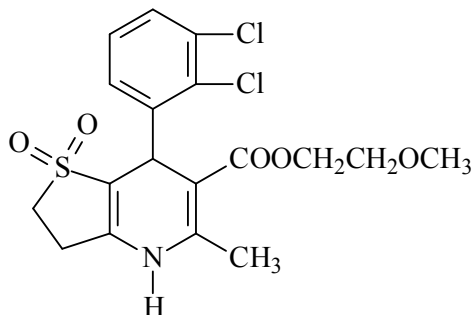
¹³C-NMR spektrumunda, 14.3, 20.6, 30.5, 34.3, 51.1, 58.5, 81.3, 91.8, 127.6, 128.6, 129.5, 130.5, 131.6, 131.9, 143.7, 153.7 ve 167.0 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 401, 372, 311, 255, 228, 192 (%100), 164, 129, 84, 57, ve 32'de pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₇Cl₂NO₄S (M.A. 402.29) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	50.76	4.26	3.48	7.97
Bulunan :	50.98	4.22	3.53	8.03

2-Metoksietil 5-metil-7-(2,3-diklorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 38)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, 2-metoksietil asetoasetat, 2,3-dikloroben-zaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 41.

Bileşiğin erime derecesi 196 °C'dir.

IR spektrumunda 3345 (N-H gerilim), 3022 (C-H gerilim, aromatik), 2976 (C-H gerilim, alifatik), 1663 (C=O gerilim), 1587 (C=C gerilim), 1355, 1129 (S=O gerilim), 1097 (C-O gerilim) ve 777, 699 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.12 (1H, ddd, H-3_A), 2.32 (3H, s, 5-CH₃), 2.44 (1H, ddd, H-3_B), 3.02 (3H; s; OCH₃), 3.08 (1H, ddd, H-2_A), 3.21-3.29 (2H; m; CH₂OCH₃), 3.40 (1H, ddd, H-2_B), 3.78 (1H; ddd; CH_{2A}CH₂OCH₃), 3.92 (1H; ddd; CH_{2B}CH₂OCH₃), 4.73 (1H; s; 7-H), 5.86 (1H; s; N-H), 7.20-7.48 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

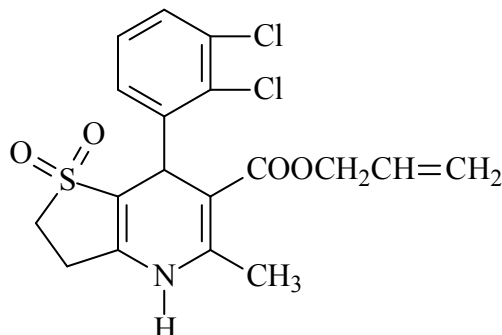
¹³C-NMR spektrumunda 20.6, 34.3, 34.7, 48.9, 58.3, 65.6, 70.5, 91.4, 100.1, 127.5, 128.6, 129.8, 130.5, 131.6, 139.3, 143.5, 154.1 ve 166.9 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 432, 398, 356, 314, 286 (%100), 248, 228, 211, 183, 154, 84, 64 ve 45'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₉Cl₂NO₅S (M.A. 432.32) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	50.01	4.43	3.24	7.42
Bulunan :	50.22	4.50	3.31	7.92

Allil 5-metil-7-(2,3-diklorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 39)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, allil asetoasetat, 2,3-diklorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 47.

Bileşiğin erime derecesi 188 °C'dir.

IR spektrumunda 3342 (N-H gerilim), 3080 (C-H gerilim, aromatik), 2976 (C-H gerilim, alifatik), 1664 (C=O gerilim), 1526 (C=C gerilim), 1303, 1129 (S=O gerilim), 1281 (C-O gerilim) ve 778, 723 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.13 (1H; ddd; H-3_A), 2.34 (3H; s; 5-CH₃), 2.44 (1H; ddd; H-3_B), 3.03 (1H; ddd; H-2_A), 3.39 (1H; ddd; H-2_B), 4.27 (1H; dd; CH_{2A}CH=CH₂), 4.35 (1H; dd; CH_{2B}CH=CH₂), 4.75 (1H; s; 7-H), 4.84 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2A}), 4.93 (1H; dd; CH₂CH=CH_{2B}), 5.57-5.65 (1H; m; CH=CH₂), 5.86 (1H; s; N-H), 7.22-7.57 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

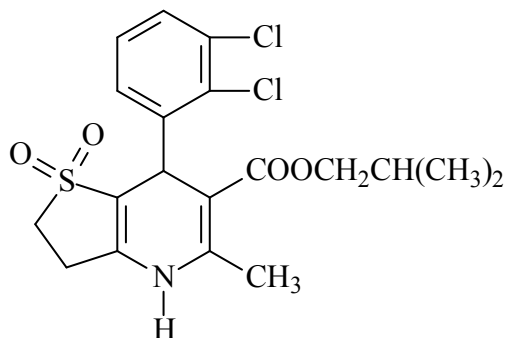
¹³C-NMR spektrumunda 20.8, 30.5, 34.1, 51.0, 65.5, 91.0, 100.1, 115.7, 127.6, 128.8, 129.8, 130.5, 131.7, 133.7, 139.3, 150.4, 154.4 ve 166.5 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 413, 372, 312, 268 (%100), 228, 204, 169, 110, 84 ve 64'de pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₇Cl₂NO₄S (M.A. 414.30) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	52.18	4.14	3.38	7.74
Bulunan :	52.29	4.26	3.43	7.72

İzobutil 5-metil-7-(2,3-diklorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 40)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, isobutil asetoasetat, 2,3-diklorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 58.

Bileşiğin erime derecesi 244 °C'dir.

IR spektrumunda 3345 (N-H gerilim), 3078 (C-H gerilim, aromatik), 2977 (C-H gerilim, alifatik), 1663 (C=O gerilim), 1588 (C=C gerilim), 1302, 1128 (S=O gerilim), 1276 (C-O gerilim) ve 777, 724 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 0.52 (3H; d; COOCHCH₃), 0.56 (3H; d; COOCHCH₃), 1.47-1.54 (1H; m; CH(CH₃)₂), 2.12 (1H; ddd; H-3_A), 2.30 (3H; s; 5-CH₃), 2.44 (1H; ddd; H-3_B), 3.04 (1H; ddd; H-2_A), 3.39 (1H; ddd; H-2_B), 3.48 (1H; dd; CH_{2A}CH(CH₃)₂), 3.61 (1H; dd; CH_{2B}CH(CH₃)₂), 4.73 (1H; s; 7-H), 5.84 (1H; s; N-H), 7.22-7.47 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

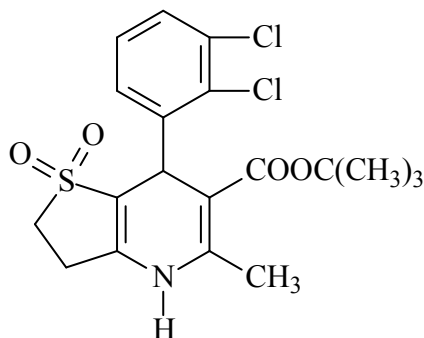
¹³C-NMR spektrumunda, 18.9, 19.0, 20.6, 27.7, 34.1, 34.8, 51.1, 68.9, 81.3, 91.1, 127.6, 128.7, 129.5, 130.5, 131.8, 133.2, 143.5, 154.1 ve 166.9 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 429, 394, 372, 330, 284, 255, 220 (%100), 164, 119, 84 ve 57'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₂₁Cl₂NO₄S (M.A. 430.35) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	53.03	4.92	3.25	7.45
Bulunan :	53.19	4.89	3.35	7.79

Tert-butil 5-metil-7-(2,3-diklorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 41)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, tert-butil asetoasetat, 2,3-diklorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 58.

Bileşiğin erime derecesi 248 °C'dir.

IR spektrumunda 3344 (N-H gerilim), 3012 (C-H gerilim, aromatik), 2976 (C-H gerilim, alifatik), 1689 (C=O gerilim), 1526 (C=C gerilim), 1364, 1156 (S=O gerilim), 1257 (C-O gerilim) ve 778, 700 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 1.06 (9H; s; COOC(CH₃)₃), 2.11 (1H; ddd; H-3_A), 2.28 (3H; s; 5-CH₃), 2.44 (1H; ddd; H-3_B), 3.06 (1H; ddd; H-2_A), 3.37 (1H; ddd; H-2_B), 4.65 (1H; s; 7-H), 5.75 (1H; s; N-H), 7.19-7.47 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

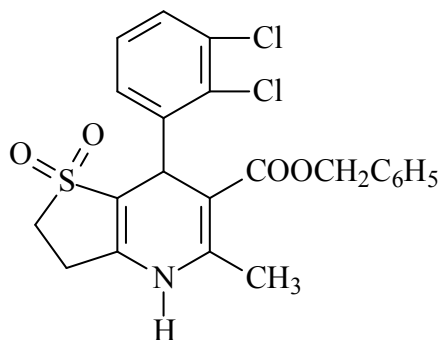
¹³C-NMR spektrumunda, 19.8, 27.5, 27.6, 27.7, 30.0, 34.1, 48.5, 80.6, 92.9, 101.9, 121.1, 128.0, 129.1, 130.8, 131.2, 131.4, 143.8, 152.6 ve 166.1 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 429, 372, 338, 292, 264, 228 (%100), 184, 164, 119, 64 ve 41'de pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₂₁Cl₂NO₄S (M.A. 430.35) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	53.03	4.92	3.25	7.45
Bulunan :	53.38	4.74	3.35	7.79

Benzil 5-metil-7-(2,3-diklorofenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik 42)



Tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit, benzil asetoasetat, 2,3-diklorobenzaldehit ve amonyum asetatın reaksiyonuyla kazanılmıştır. Verim % 55.

Bileşiğin erime derecesi 214 °C'dir.

IR spektrumunda 3359 (N-H gerilim), 3034 (C-H gerilim, aromatik), 2952 (C-H gerilim, alifatik), 1661 (C=O gerilim), 1589 (C=C gerilim), 1300, 1178 (S=O gerilim), 1129 (C-O gerilim) ve 779, 717 cm⁻¹'de (C-H bükülme, 1,2,3-trisüstitüe benzen) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, 2.13 (1H; ddd; H-3_A), 2.35 (3H; s; 5-CH₃), 2.44 (1H; ddd; H-3_B), 3.04 (1H; ddd; H-2_A), 3.39 (1H; ddd; H-2_B), 4.73 ve 4.94 (herbiri 1H, AB sistem, J_{AB}=12.8 Hz, COOCH₂C₆H₅), 4.75 (1H; s; 7-H), 5.88 (1H; s; N-H), 6.77-7.56 (8H; m; Ar-H) ppm'de pikler görülür.

¹³C-NMR spektrumunda, 20.7, 34.1, 34.7, 51.1, 64.3, 81.3, 90.9, 127.0, 127.7, 128.4, 128.8, 129.5, 129.9, 130.6, 130.8, 131.2, 131.9, 132.3, 137.3, 143.4, 154.7 ve 166.6 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (m/z) 464, 388, 318, 254 (%100), 191, 139, 119, 91, 65 ve 44'de pikler görülür.

Analiz: C₂₂H₁₉Cl₂NO₄S (M.A. 464.36) için

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	56.90	4.12	3.02	6.90
Bulunan :	56.06	4.43	3.10	6.95

4.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

Sentezlenen bileşikler ve nikardipinin 10^{-5} M konsantrasyonda, izole sıçan ileumunda 4.10^{-3} M baryum klorürle oluşturulan kasılmaları inhibisyon sonuçları ve EC_{50} değerleri Tablo 4.1.ve Tablo 4.2’de; sıçan torasik aortunda 67 mmol/L potasyum klorürle oluşturulan kasılmaların inhibisyon sonuçları da Tablo 4.3’te verilmiştir.

Tablo 4.1. Bileşikler ve nikardipinin izole sıçan ileumunda 4.10^{-3} M baryum klorürle oluşturulan kasılmaların inhibisyonu (% inhibisyon $\pm$ SS), n = 6.

Bileşik	% İnhibisyon	Bileşik	% İnhibisyon
1	89.00 $\pm$ 13.05	22	78.67 $\pm$ 23.14
2	93.50 $\pm$ 8.67	23	88.00 $\pm$ 15.60
3	47.00 $\pm$ 23.07 *	24	0
4	58.50 $\pm$ 14.27*	25	80.12 $\pm$ 9.55
5	48.83 $\pm$ 8.04 *	26	47.40 $\pm$ 16.00*
6	27.50 $\pm$ 10.75*	27	45.60 $\pm$ 14.66 *
7	99.17 $\pm$ 2.04	28	65.83 $\pm$ 15.68 *
8	77.00 $\pm$ 21.37	29	91.40 $\pm$ 12.88
9	53.00 $\pm$ 17.58 *	30	89.40 $\pm$ 11.22
10	47.80 $\pm$ 18.66 *	31	26.25 $\pm$ 19.92 *
11	100.00 $\pm$ 0	32	88.33 $\pm$ 16.26
12	100.00 $\pm$ 0	33	39.83 $\pm$ 11.90*
13	43.50 $\pm$ 11.90 *	34	52.20 $\pm$ 20.00*
14	61.60 $\pm$ 28.95*	35	40.60 $\pm$ 16.47*
15	96.83 $\pm$ 4.99	36	82.67 $\pm$ 15.98
16	84.33 $\pm$ 23.35	37	75.83 $\pm$ 21.70
17	76.67 $\pm$ 19.79	38	48.67 $\pm$ 11.53 *
18	67.40 $\pm$ 27.29 *	39	60.33 $\pm$ 19.17 *
19	88.00 $\pm$ 14.35	40	73.83 $\pm$ 16.20 *
20	54.50 $\pm$ 26.40*	41	37.83 $\pm$ 15.54 *
21	66.50 $\pm$ 22.00*	42	37.60 $\pm$ 10.79 *
Nikardipin	93.30 $\pm$ 7.42	Nikardipin	93.30 $\pm$ 7.42

*p<0.05, kontrol grubuna kıyasla anlamlı.

Tablo 4.2. Bileşikler ve nikardipinin izole sıçan ileumundaki EC₅₀ değerleri

Bileşik	EC₅₀
1	0.34±0.17x10 ⁻⁷ *
2	2.66±1.53x10 ⁻⁷
7	0.14±0.08x10 ⁻⁷ *
11	1.32±0.35x10 ⁻⁷
12	2.88±1.67x10 ⁻⁷
15	4.63±2.98x10 ⁻⁷
16	6.22±4.78x10 ⁻⁷
19	0.85±0.68x10 ⁻⁷
23	0.55±0.33x10 ⁻⁷ *
25	8.12±1.94x10 ⁻⁷
28	7.66 ±4.46x10 ⁻⁷
29	4.25±2.72x10 ⁻⁷
30	2.17±1.46x10 ⁻⁷
32	0.90±0.60x10 ⁻⁷
36	4.00±1.27x10 ⁻⁶
39	4.27 ± 1.85x10 ⁻⁷
Nikardipin	1.33±0.34x10 ⁻⁷

*p<0.05, kontrol grubuna kıyasla anlamlı.

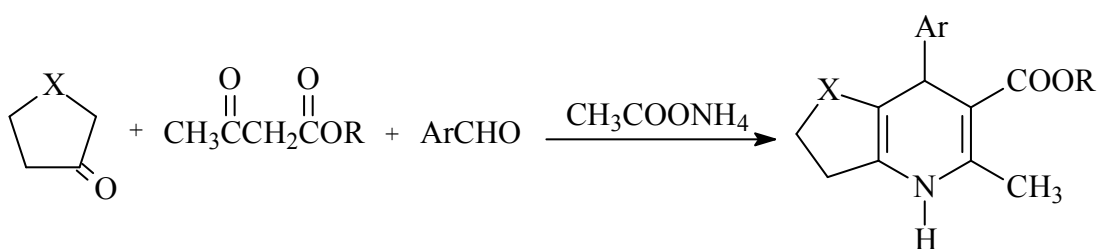
Tablo 4.3. Bileşikler ve nikardipinin sıçan torasik aortunda 67 mmol/L potasyum klorürle oluşturulan kasılmaların inhibisyon sonuçları (% inhibisyon $\pm$ SS), n = 6.

Bileşik	% İnhibisyon	Bileşik	% İnhibisyon
1	4.18 $\pm$ 1.53*	22	3.08 $\pm$ 1.74*
2	3.77 $\pm$ 0.99*	23	2.80 $\pm$ 1.82*
3	-	24	-
4	3.42 $\pm$ 1.31*	25	7.68 $\pm$ 2.38
5	-	26	-
6	-	27	-
7	2.15 $\pm$ 1.42 *	28	4.96 $\pm$ 1.39*
8	3.42 $\pm$ 0.97*	29	0
9	2.12 $\pm$ 1.60 *	30	0
10	-	31	-
11	1.83 $\pm$ 1.13*	32	3.82 $\pm$ 2.11*
12	2.73 $\pm$ 1.19*	33	0
13	-	34	3.30 $\pm$ 2.71*
14	3.08 $\pm$ 0.78*	35	-
15	5.38 $\pm$ 1.78	36	0
16	4.62 $\pm$ 2.77*	37	1.55 $\pm$ 0.9*
17	1.72 $\pm$ 0.90*	38	0
18	3.10 $\pm$ 1.25*	39	4.88 $\pm$ 2.89
19	5.02 $\pm$ 1.36*	40	0
20	2.60 $\pm$ 1.54*	41	0
21	2.98 $\pm$.0.74*	42	3.21 $\pm$ 2.04*
Nikardipin	9.13 $\pm$ 3.83	Nikardipin	9.13 $\pm$ 3.83

*p<0.05, kontrol grubuna kıyasla anlamlı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, alkil 2-metil-4-(2,3-disübstitüe fenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1H-siklopenta[b]-piridin-3-karboksilat (Bileşik **1-21**) ve alkil 5-metil-7-(2,3-disübstitüe fenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit (Bileşik **22-42**) yapısına sahip kırk iki bileşik, Hantzsch sentezinden yararlanılarak elde edilmiştir. Bileşiklerin sentezi, tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit ya da siklopentan-1,3-dion, 2,3-disübstitüe benzaldehit, uygun asetoasetat bileşiği ve amonyum asetatın metanol içerisindeki reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir.

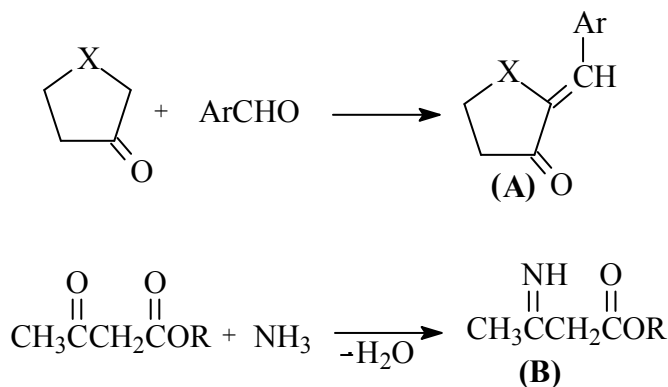


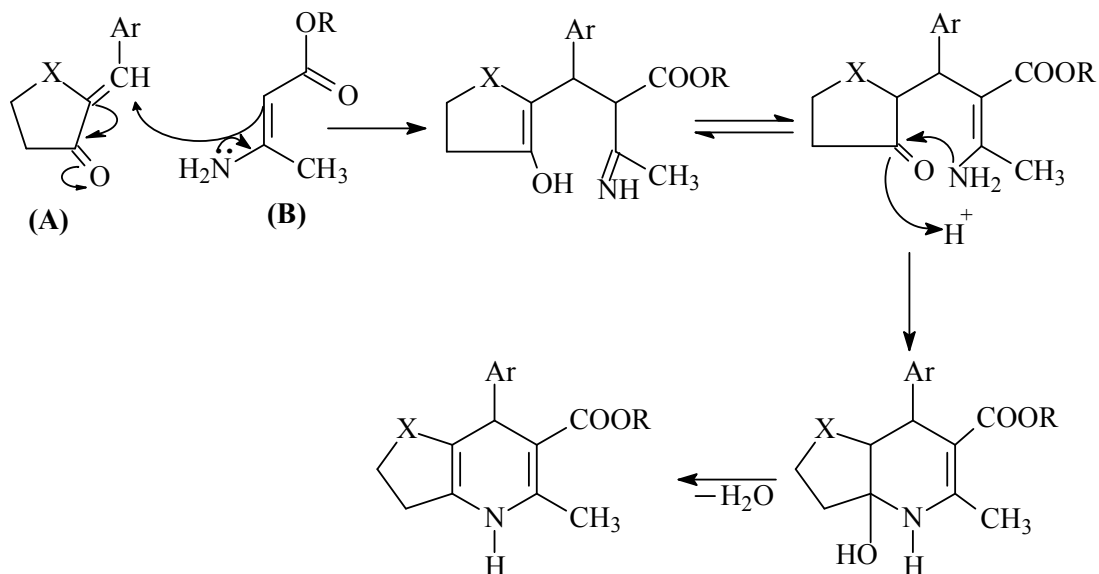
X: CO, SO₂

Ar: 2,3-difluorofenil, 2-fluoro-3-klorofenil, 2,3-diklorofenil

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

Hantzsch reaksiyonunda; 1,3-dikarbonil bileşiği, aldehit, alkil asetoasetat ve amonyağın reaksiyonu sonucu hidroksitetrahidropiridin türevi bileşik oluşmaktadır. Oluşan türevden su ayrılması sonucu 1,4-dihidropiridin yapısı elde edilmektedir.



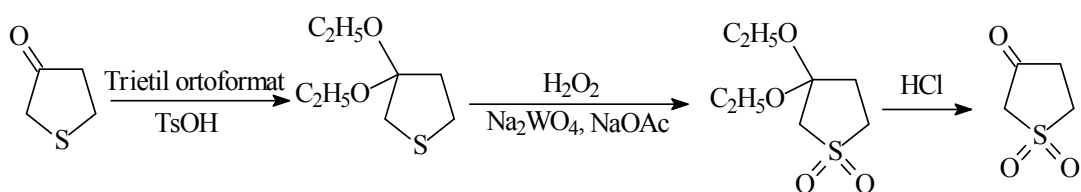


X: CO, SO₂

Ar: 2,3-difluorofenil, 2-fluoro-3-klorofenil, 2,3-diklorofenil

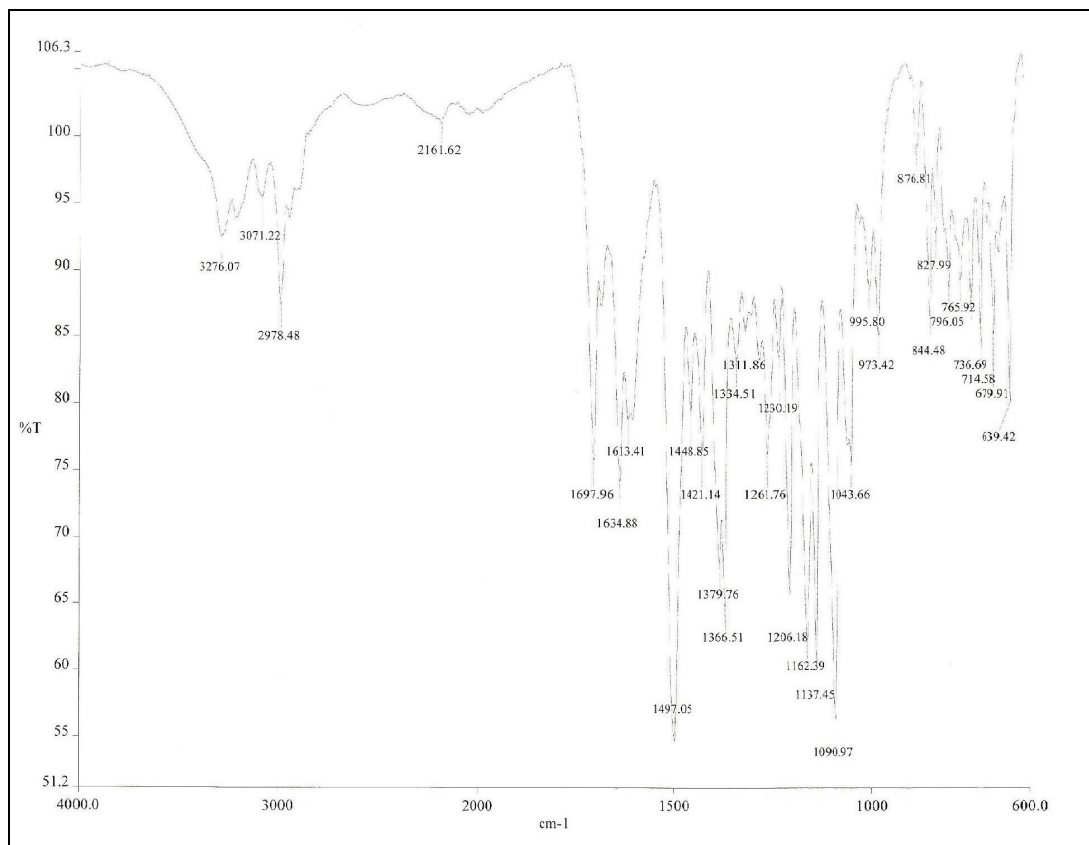
R: CH₃, C₂H₅, CH₂CH₂OCH₃, CH₂-CH=CH₂, CH₂CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CH₂C₆H₅

Bileşiklerin sentezinde kullanılan tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksitin sentezi, tetrahidrotiyofen-3-ondan hareketle gerçekleştirilmiştir. Tetrahidrotiyofen-3-on bileşiğinin karbonil grubu, para-toluensülfonik asit varlığında, trietil ortoformatla dietilketal yapısı oluşturularak koruma altına alınmıştır. Daha sonra sodyum tungstat ve sodyum asetat varlığında, hidrojen peroksit çözeltisi ile oksidasyon sağlanmış, son aşamada sulu asit çözeltisi ile ketal yapısı kaldırılarak tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit kazanılmıştır.



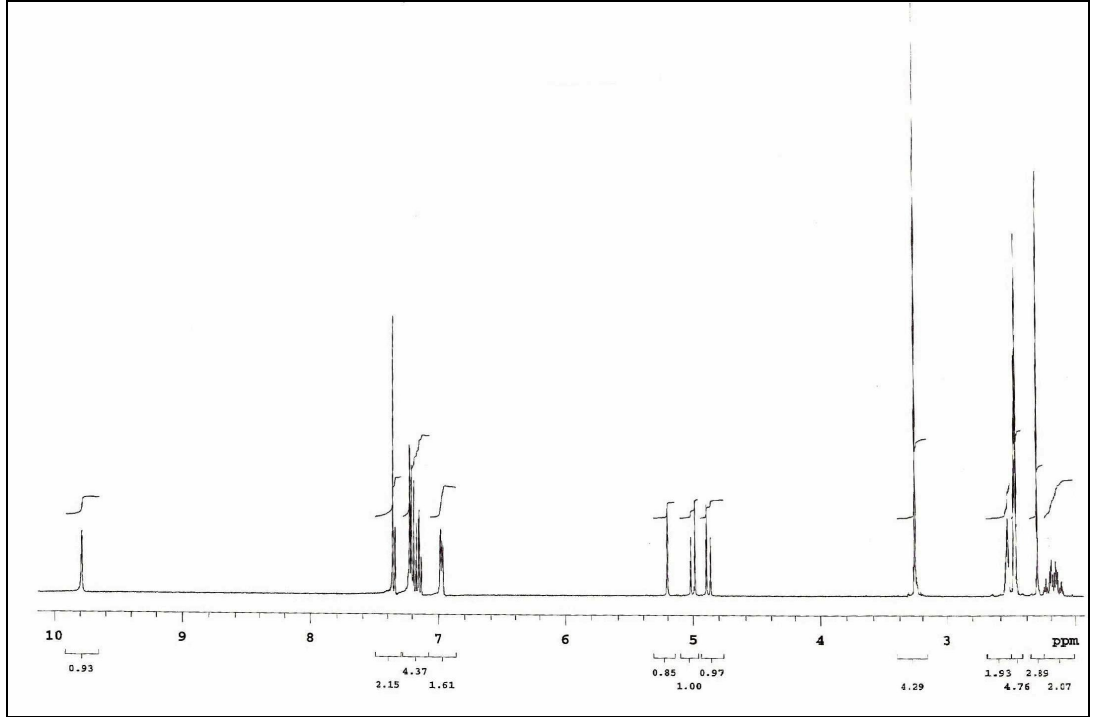
Sentezlenen bileşiklerin yapılarının kanıtlanmasında; bütün bileşiklerin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi analizlerinden, iki bileşik için (Bileşik **15** ve **36**) COSY, HETCOR ve DEPT spektral analizlerinden yararlanılmıştır. Ayrıca Bileşik **14**'ün yapısının aydınlatılmasında, X-ışınları analizi de kullanılmıştır. Elementel analizleri sayesinde tüm bileşiklerin yapıları doğrulanmıştır.

Bileşiklerin IR spektrumlarında, amin, ester, keton, sülfon ve aromatik yapılar için karakteristik olarak gözlenen absorpsiyon bantları, literatürlerde benzer yapılar için verilmiş değerlerle uyum içindedir. Bütün bileşiklerin yapısındaki N-H gruplarına ait gerilim bantları 3300 cm^{-1} , ester grubuna ait C=O gerilim bantları 1700 cm^{-1} , keton yapılarının C=O gerilim bantları 1630 cm^{-1} , sülfon grubuna ait gerilim bantları ise $1100, 1300\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenmiştir. Aromatik C-H bükülme bantları da beklenen değerlerdedir.



Şekil 5.1. Bileşik 20'nin IR spektrumu

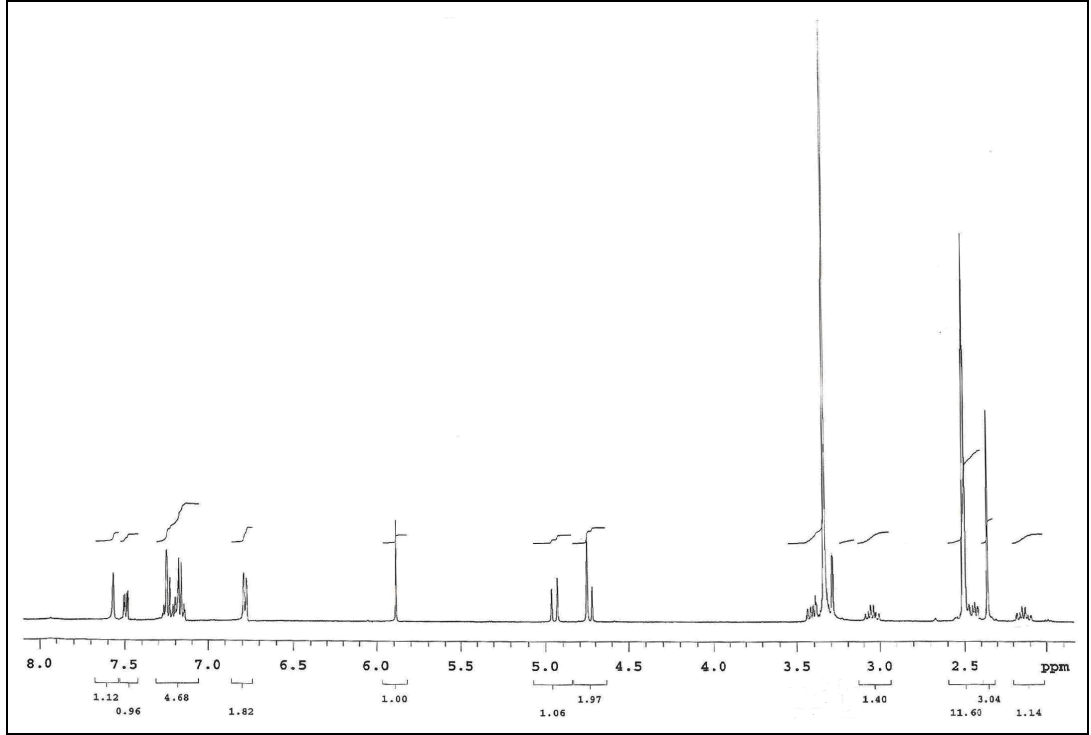
Tüm bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları DMSO- d_6 içerisinde alınmıştır. Siklopentan halkası taşıyan türevlerde (Bileşik 1-21), siklopentan halkasına ait protonlar 2.10-2.59 ppm arasında multipler olarak gözlenmişlerdir. İki numaralı konumdaki metil grubu, 2.21-2.33 ppm arasında singlet, dört numaralı konumdaki metin protonu ise 4.88-5.71 ppm aralığında singlet pik vermiştir.



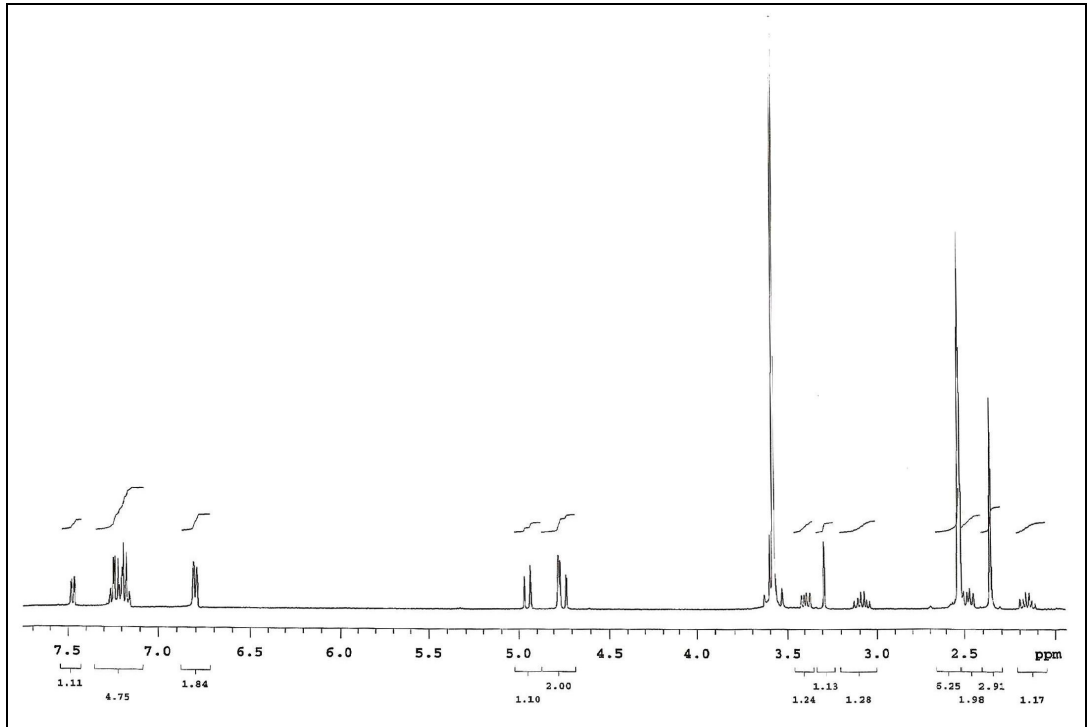
Şekil 5.2. Bileşik **21**'in DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu

Tetrahidrotiyofen halkası taşıyan türevlerde (Bileşik **22-42**), tetrahidrotiyofen halkası üzerindeki dört proton 2.10-3.40 ppm arasında ayrı ayrı ve birbirlerinden etkilenerak dubletin dubletinin dubleti (ddd) şeklinde gözlenmiştir. Beş numaralı konumdaki metil protonları, 2.27-2.35 ppm arasında, yedi numaralı konumdaki metin protonu ise 4.69-5.15 ppm arasında singlet şeklinde izlenmiştir.

Bileşiklerin hepsinde aromatik halkaya ait protonlar, 6.69-7.57 ppm aralığında multipler olarak gözlenmişlerdir. 1,4-DHP halkasına ait N-H protonları bileşiklerin bazılarında 5.75-5.94 ppm aralığında, diğerlerinde ise 9.48-9.90 ppm aralığında singlet olarak izlenmiştir. Bileşik **42**'nin ¹H-NMR spektrumu diğer bileşiklerden farklı olarak döteryum oksit (D₂O) ilavesinden sonra da çekilmiş ve ilk spektrumda 5.88 ppm'de gözlenen N-H protonuna ait sinyalin, kaybolduğu belirlenmiştir.

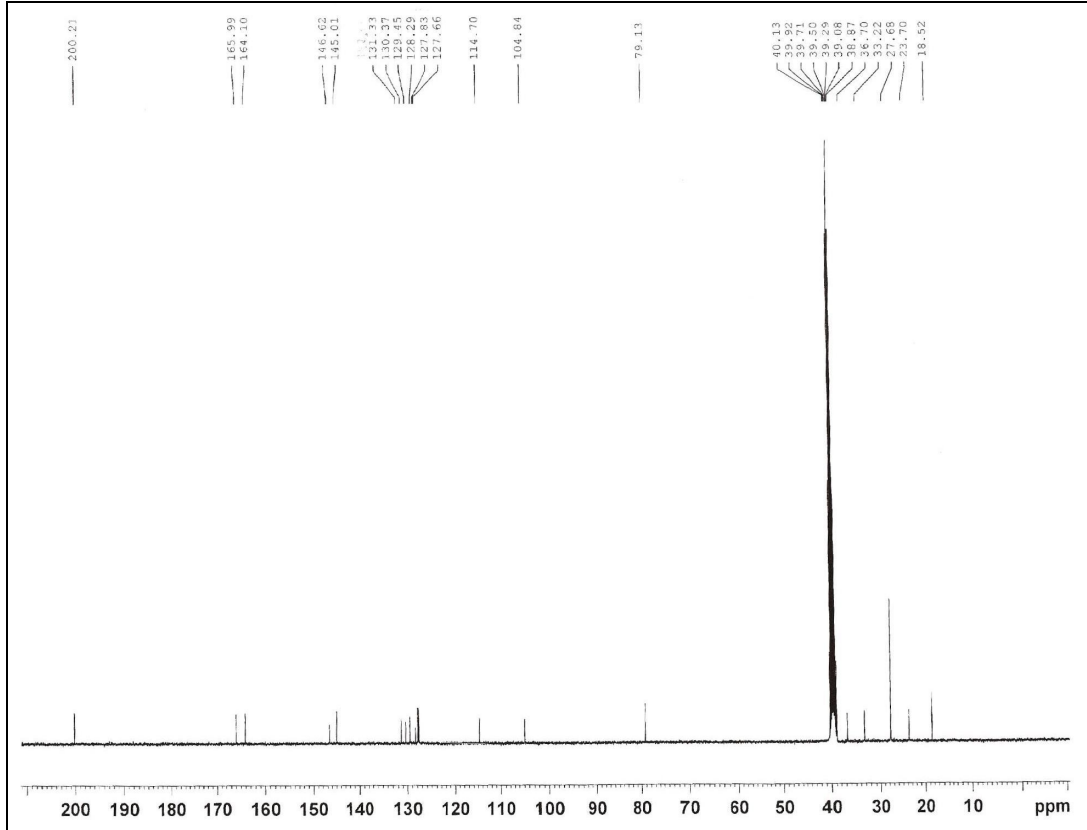


Şekil 5.3. Bileşik 42'nin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu

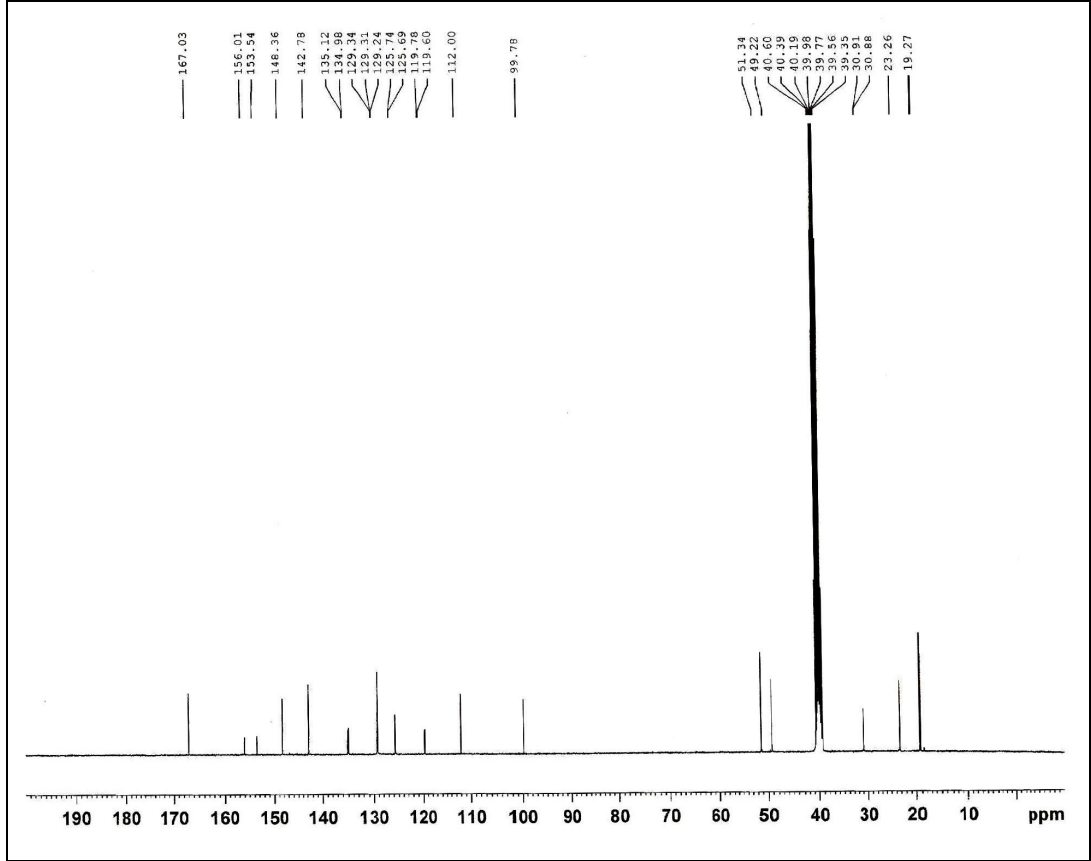


Şekil 5.4. Bileşik 42'nin D₂O ilavesiyle DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu

Bileşiklerin DMSO-d₆ içinde çekilen ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde, bileşiklerdeki karbon sayılarıyla uyumlu ve beklenen kimyasal kayma değerlerinde pikler elde edilmiştir. Tüm bileşiklerde 160 ppm civarında gözlenen ester karboniline ait piklere ek olarak siklopentanon halkası taşıyan türevlerde (Bileşik 1-21) keton karboniline ait sinyaller de 200 ppm civarında izlenmiştir.

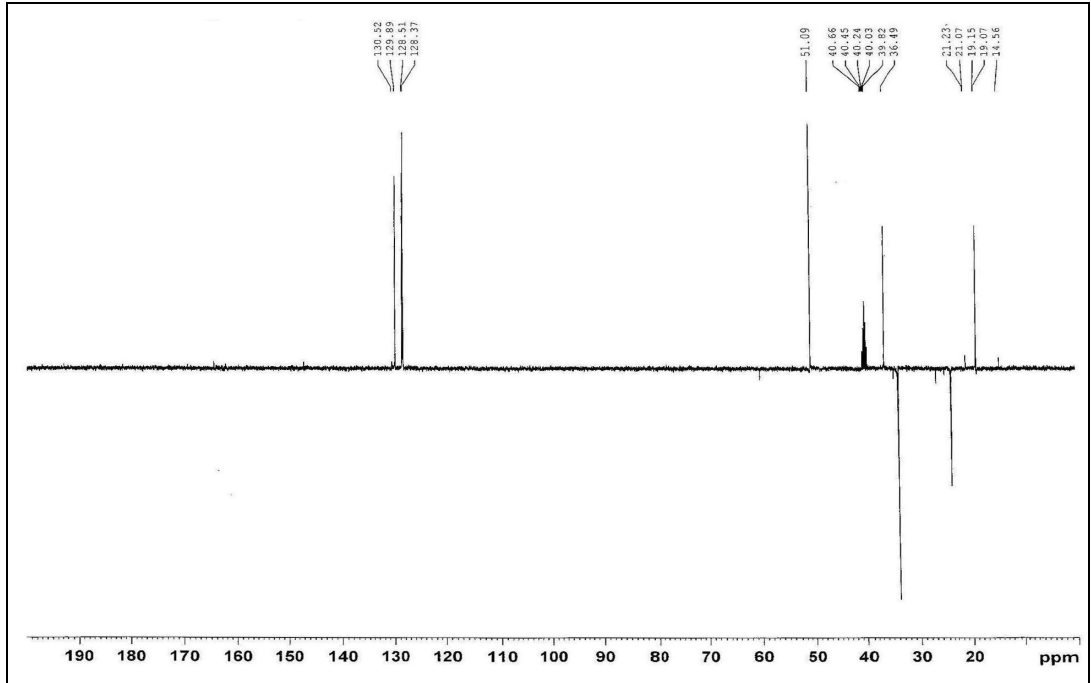


Şekil 5.5. Bileşik 18'in DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumu

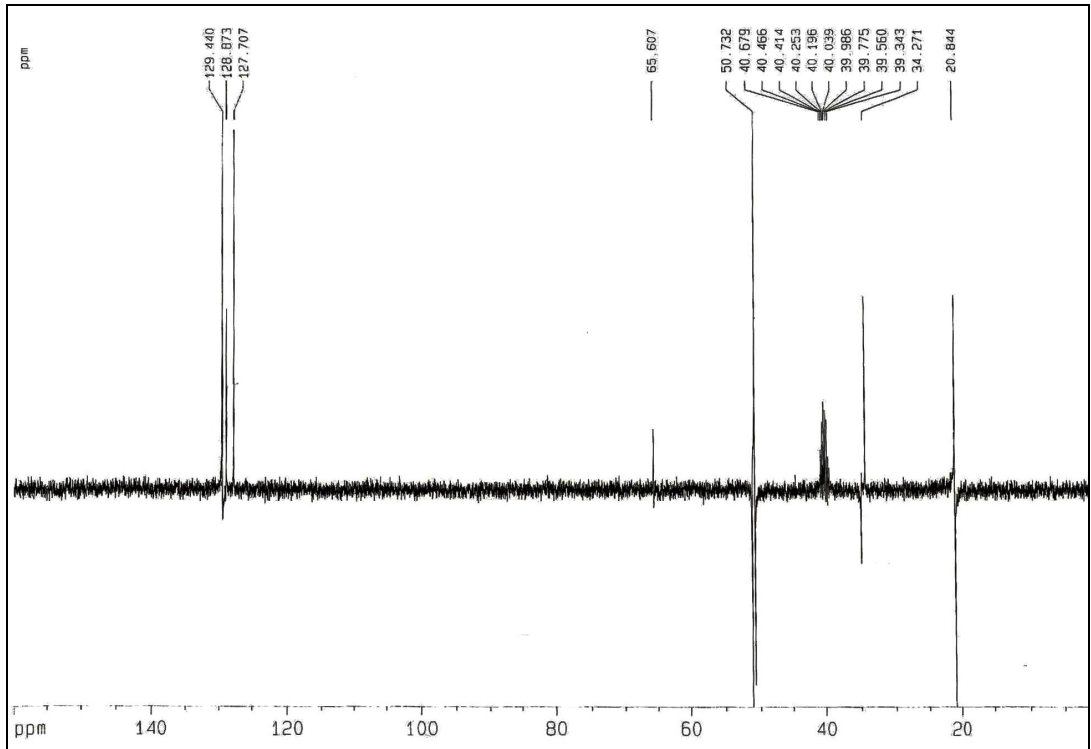


Şekil 5.6. Bileşik **29**'un DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumu.

Bileşik **15** ve **36**'nın DEPT-135 tekniği kullanılarak alınan spektrumlarında; metil, metilen ve metin karbonlarına ait sinyallerin, yapılarla uyumlu olduğu saptanmıştır. Bileşik **15**'in ¹³C-NMR spektrumunda, on yedi karbon atomunun rezonansı gözlenmiştir. DEPT-135 spektrumunda iki metil, iki metilen ve dört metin rezonansı tespit edilmiştir. Bileşik **36**'nın ¹³C-NMR spektrumunda ise on altı adet karbonun piki gözlenirken, DEPT-135 spektrumunda, iki metil, iki metilen ve dört metin grubuna ait pikler gözlenmiştir. Elde edilen sinyaller ve kimyasal kayma değerleri yapıları doğrulamaktadır.

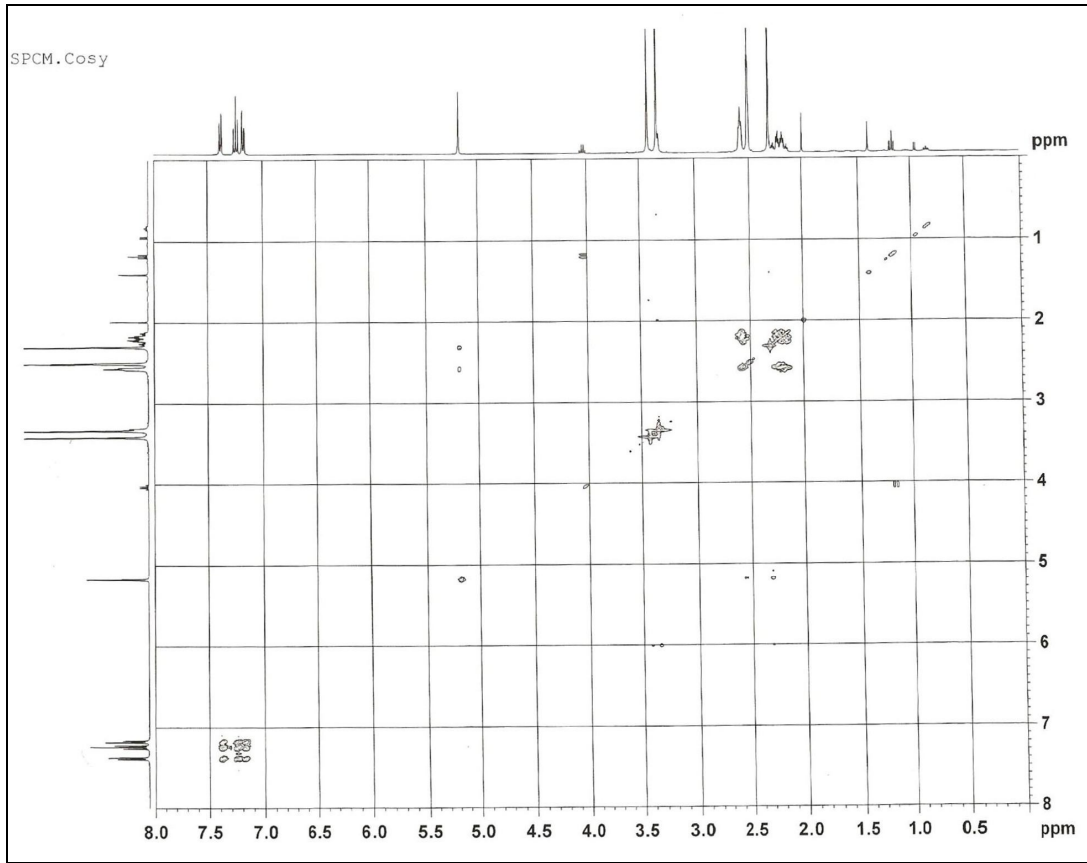


Şekil 5.7. Bileşik 15'in DMSO-d₆ içinde alınan DEPT-135 spektrumu



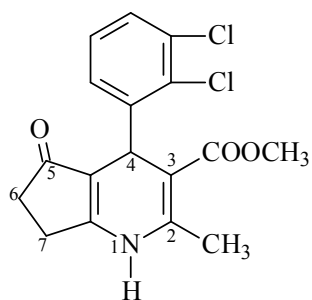
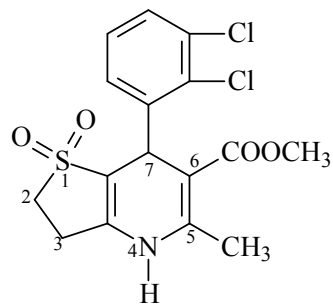
Şekil 5.8. Bileşik 36'nın DMSO-d₆ içinde alınan DEPT-135 spektrumu

Bileşik **15** ve **36**'nın COSY spektrumlarında, 2,3-disübstitüe fenil halkasının protonları aromatik bölgede ABX sistemi şeklinde saptanmıştır. Bileşik **15**'te aromatik halka protonları birbirleriyle etkileşerek, 7.15 (dd, J: 8.0 / 1.6 Hz, H-4), 7.22 (t, J: 8/8 Hz, H-5) ve 7.36 (dd, J: 8.0 / 1.6 Hz, H-6) ppm'de gözlenmiş, siklopentan halkasındaki metilen protonlarının da birbirleriyle etkileştiği saptanmıştır. Bileşik **36**'da ise aromatik halka protonlarının birbirleriyle etkileşmesi sonucu; 7.19 (dd, J: 8.0 / 2.4 Hz, H-4), 7.22 (t, J: 8/8 Hz, H-5) ve 7.46 (dd, J: 8.0 / 2.4 Hz, H-6) ppm'de pikler gözlenmiş, tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin halkasının yedi numaralı konumundaki protonun aromatik halka protonlarıyla, iki ve üç numaralı konumdaki metilen protonların da birbirleriyle etkileştiği saptanmıştır.



Şekil 5.9. Bileşik **15**'in DMSO-d₆ içinde alınan COSY spektrumu.

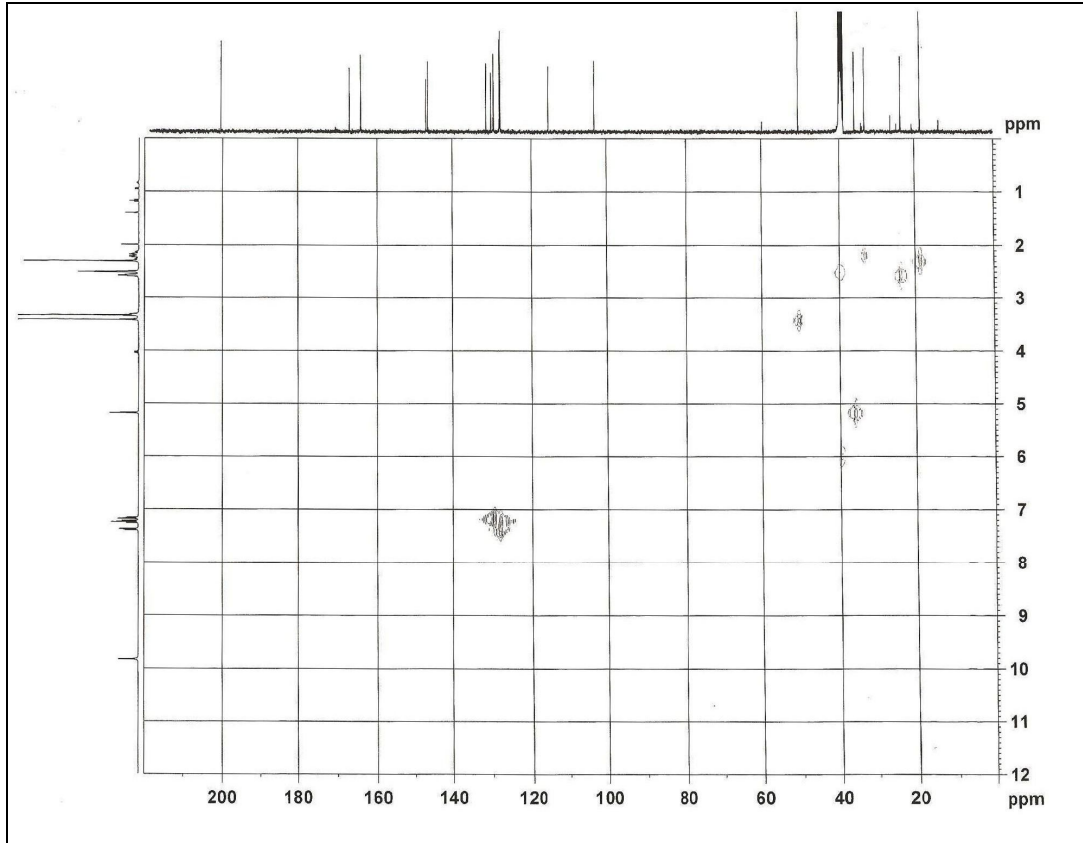
İki bileşik için (Bileşik **15** ve **36**), HETCOR analizi de yapılmış, ¹H-¹³C etkileşmeleri saptanarak, karbonlar üzerinde bulunan hidrojenlerin varlığı gösterilmiş ve yapıların doğruluğu kanıtlanmıştır.

**Bileşik 15****Bileşik 36****Tablo 5.1.** Bileşik 15'in HETCOR'daki ^1H - ^{13}C etkileşimleri

^1H	^{13}C
H-6; 2.10-2.21; m	C^6 ; 33.2
H-7; 2.55; t	C^7 ; 23.7
2- CH_3 ; 2.29; s	2- CH_3 ; 19.0
COOCH_3 ; 3.41; s	COOCH_3 ; 51.0
H-4; 5.17; s	C^4 ; 36.4
Aromatik H-4; 7.15; dd	Aromatik C-4; 129.8
Aromatik H-5; 7.22, t	Aromatik C-5; 130.5
Aromatik H-6; 7.36; dd	Aromatik C-6; 128.3

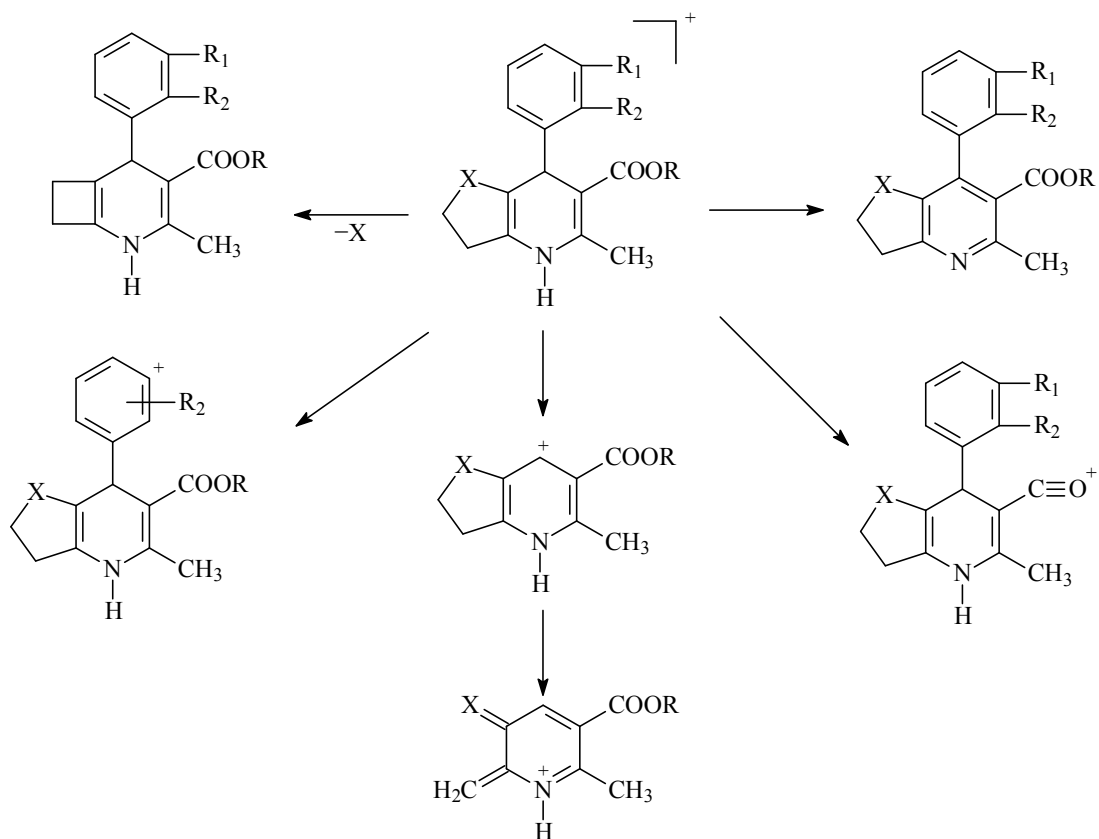
Tablo 5.2. Bileşik 36'nın HETCOR'daki ^1H - ^{13}C etkileşimleri

^1H	^{13}C
H-3 _A ; 2.11; ddd	C^3 ; 34.8
5- CH_3 ; 2.32; s	5- CH_3 ; 20.8
H-3 _B ; 2.42; ddd	C^3 ; 34.8
H-2 _A ; 3.01; ddd	C^2 ; 50.7
COOCH_3 ; 3.34; s	COOCH_3 ; 51.1
H-2 _B ; 3.40; ddd	C^2 ; 50.7
H-7; 4.69; s	C^7 ; 34.2
Aromatik H-4; 7.19; dd	Aromatik C-4; 128.8
Aromatik H-5; 7.22, t	Aromatik C-5; 129.4
Aromatik H-6; 7.46; dd	Aromatik C-6; 127.7



Şekil 5.10. Bileşik 15'in DMSO-d₆ içinde alınan HETCOR spektrumu.

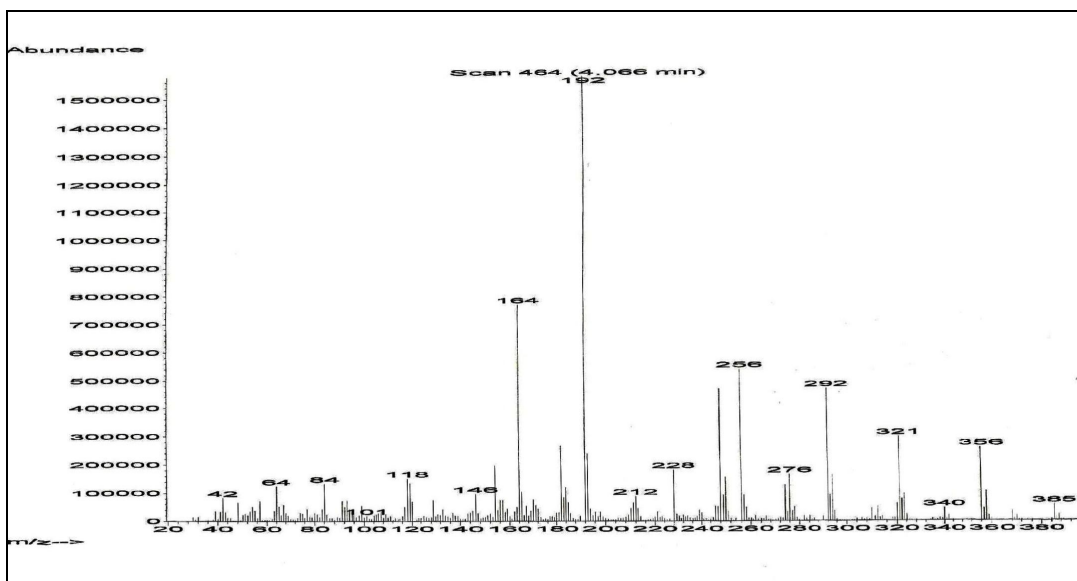
Bileşiklerin kütle spektrumları elektron iyonizasyon tekniği kullanılarak alınmıştır. Bileşiklerin bazılarında molekül ağırlığına karşılık gelen moleküler iyon pikleri gözlenirken, bir kısmında dihidropiridin halkasının piridine dönüşümü sonucunda oluşan M-1 pikleri gözlenmektedir. Bu pikler, bileşiklerin molekül ağırlıklarını doğrular niteliktedir. Yapılardaki aril grubunun halkadan ayrılması, ester grubunun parçalanması ve halojen atomlarının kopması sonucunda oluşan pikler de spektrumlarda gözlenmektedir. Ayrıca daha ileri parçalanmalarda, yapıdan karbon monoksit ve kükürt dioksit ayrıldığı ve halkanın açıldığı görülmüştür. Klor atomu taşıyan bileşiklerde, klor izotoplarına bağlı pikler de spektrumlarda elde edilmiştir. Bu bulgular, literatürlerde benzer bileşikler için verilen değerlerle paralellik göstermektedir.



X: CO, SO₂

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

R₁, R₂: Cl, F



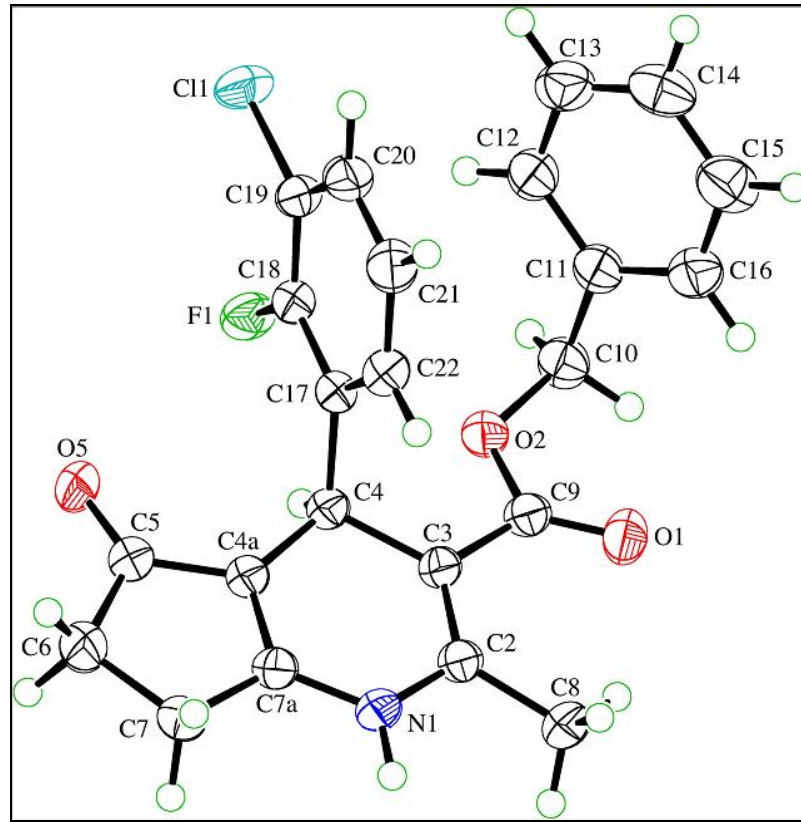
Şekil 5.11. Bileşik 30'un EI yöntemiyle alınan kütle spektrumu

Spektral verilerin yanında, bileşiklerin eleman analizleri de, yapıları doğrulayacak şekilde kabul edilen sınırlar dahilindedir.

Bileşik **14**'ün X-ışınları analizinde 1,4-DHP halkasının sığ kayak konformasyonunda ve neredeyse tamamen düzlemsel olduğu gözlenmiştir. Dört numaralı konumdaki 2-fluoro-3-klorofenil grubu, sinperiplanar olarak yönelmiştir. Bu şekilde fenil halkası üzerindeki süstitüentler, 1,4-DHP halkası yönünde değil, C4---H bağı tarafında yer almaktadır. Fenil halkasının iki numaralı konumundaki süstitüent sterik olarak diğ er tarafa yönelenmeyi engellemektedir.

Oksosiklopenten halkası da düzlemsel yakındır. Kaynaşmış durumda bulunan oksosiklopentan ve 1,4-DHP halkalarının eş düzleml i oldukları kanıtlanmıştır.

1,4-DHP halkasındaki amin grubu ile oksosiklopenten halkasının karbonil oksijeni arasında intermoleküler N---H.....O hidrojen bağı oluştuğ u gözlenmiştir. Dikkate değ er moleküller arası veya moleküller iç i C---H....X (X= O, N, Halojen) bağı görülmemiştir (183).



Şekil 5.12. Bileşik **14**'ün X-ışınları spektrumu

Sentezlenen bileşiklerin tarama testi niteliğinde olan farmakolojik aktivite çalışmaları, 10^{-5} M konsantrasyonda izole sıçan ileumu ve sıçan torasik aortu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Aktivite tayininde; bileşiklerin kalsiyum antagonist etkileri, tedavide kalsiyum kanal blokörü olarak kullanılan 1,4-DHP türevi nikardipin standart alınarak saptanmıştır.

İzole sıçan ileumu üzerinde yapılan testlerde, Bileşik **3, 5, 6, 10, 13, 24, 26, 27, 31, 33, 35, 38, 41** ve **42** dışındaki bileşiklerin dikkate değer aktivite gösterdiği saptanırken; Bileşik **1, 2, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23, 25, 29, 30, 32** ve **36**'nın % 80'in üzerinde aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca Bileşik **2, 7, 11, 12** ve **15**'in nikardipinden de etkili olduğu gözlenmiştir. Siklopentanon halkası taşıyan bileşiklerin daha yüksek aktivite gösterdiği saptanırken, sonuçlar ester grupları ve aromatik halkanın süstitüsüyonu açısından irdelendiğinde, genellikle metil, etil, allil ve benzil esterlerinde daha yüksek aktivite gözlenirken, aromatik halkanın süstitüsyonunun aktiviteye belirgin bir etkisi görülmemiştir. Tüm bileşikler içerisinde % 100 inhibisyonla en yüksek aktiviteyi gösteren iki bileşiğin (Bileşik **11, 12**) ise; 2-fluoro-3-klorofenil süstitüenti taşıdığı, ester grubu olarak da etil ve benzil esterlerine sahip oldukları belirlenmiştir.

İzole sıçan ileumunda % 80'in üzerinde inhibisyona sahip olan bileşiklerin EC_{50} değerleri incelendiğinde, nikardipinden daha düşük EC_{50} değerine sahip bileşiklerin, daha çok siklopentanon halkası taşıdığı saptanmıştır. En düşük EC_{50} değerine sahip olan bileşiğin (Bileşik **7**), 2,3-difluorofenil ve benzil süstitüentlerine sahip olduğu görülmüştür.

İzole sıçan ileumu üzerindeki deneyler sonucu % 50'nin üzerinde inhibisyona sahip olduğu belirlenen bileşiklerin vazodilatör etkileri sıçan torasik aortu üzerinde çalışılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, Bileşik **1, 15, 16, 19, 25, 28** ve **39**'un yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bileşiklerin yapılarıyla aktiviteleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise, 2,3-diklorofenil ve 2,3-difluorofenil süstitüentlerinin aktiviteyi olumlu etkilediği, siklopentan halkası taşıyan türevlerin daha yüksek aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır. Buna karşılık, nikardipine kıyasla en iyi vazodilatör aktivite gösteren bileşiğin (Bileşik **25**), tetrahidrotiyofen-1,1-dioksit ve 2,3-difluorofenil gruplarına sahip, allil esteri olduğu görülmüştür. Ester değişikliklerinin ise, aktivite üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

İzole sıçan ileumu ve sıçan torasik aortu üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular incelendiğinde, bileşiklerin vazodilatör aktivitelerinin yanında, ileumda da yüksek aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Bu yüzden bileşiklerin vazodilatör etkilerini yanında, spazmolitik aktivitelerinden de söz edilebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, alkil 2-metil-4-(2,3-disüstitüe fenil)-5-okso-4,5,6,7-tetrahid-ro-1H-siklopenta[b]-piridin-3-karboksilat ve alkil 5-metil-7-(2,3-disüstitüe fenil)-2,3,4,7-tetrahidrotiyeno[3,2-b]piridin-6-karboksilat-1,1-dioksit yapısına sahip kırk iki bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin sentezi, *Hantzsch* reaksiyonuna göre; tetrahidrotiyofen-3-on-1,1-dioksit ya da siklopentan-1,3-dion, 2,3-disüstitüe benzaldehit, uygun asetoasetat bileşiği ve amonyum asetatın metanol içerisindeki reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Tez kapsamında olan bileşiklerden biri (Bileşik 37), daha önce sentezlenmiş olmasına rağmen, aort ve ileum üzerinde kalsiyum kanal modülatör etkileri araştırılmış olmadığından ve çalışmanın bütünlüğünü de sağlamak amacıyla tez kapsamına alınmıştır.

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

Farmakolojik aktivite çalışmalarında, bileşiklerin kalsiyum kanal modülatör etkileri, izole sıçan ileumu ve sıçan torasik aortunda nikardipin standart alınarak saptanmıştır.

1,4-DHP halkasının siklopentan ya da tetrahidrotiyofen halkası ile kondenzasyonu ile, bu türevlerde çeşitli ester grupları ve aromatik süstitüsyon farklılıklarının aktiviteye katkısı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar siklopentanon halkasının aktiviteye olumlu katkı yaptığını göstermiştir. İzole sıçan ileumu ve sıçan torasik aortu üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular incelendiğinde, bileşiklerin vazodilatör etkilerinin yanında spazmolitik etki de gösterdikleri sonucuna ulaşılmıştır.

Bundan sonraki aşamada; çalışmanın sonuçlarından da yararlanılarak; vazodilatör etki için siklopentan halkası, spazmolitik etki içinse tetrahidrotiyofen halkası içeren bileşiklerin sentezlenmesi, halka büyüklüğünün artırılarak aktiviteye katkılarının araştırılması, ayrıca ester yapısında metil süstitüentine göre daha büyük gruplar taşıyan türevlerin elde edilmesi planlanmaktadır.

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 Ca^{2+} 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. Dodd, J. H., Schwender, C. F., Moore, J. B., Jr., Ritchie, D. M., Gray-Nunez, Y., Loughney, D. ve diğerleri. (1998). Design and discovery of RWJ 22108-a novel bronchoselective calcium channel blocker. *Drug Design and Discovery*, 15(3), 135-148.

12. Andersson, K. E., Forman, A. (1986). Effects of calcium-channel blockers on urinary-tract smooth-muscle. *Acta Pharmacologica Et Toxicologica*, 58, 193-200.
13. Towart, R., Schramm, M. (1985). Calcium channel modulators and calcium channels. *Biochemical Society Symposia*, 50, 81-95.
14. Hantzsch, A. (1882). *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 215, 1-82.
15. Goldmann, S., Stoltefuss, J. (1991). 1,4-Dihydropyridines - Effects of chirality and conformation on the calcium-antagonist and calcium agonist activities. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 30(12), 1559-1578.
16. Godfraind, T., Miller, R., Wibo, M. (1986). Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacological Reviews*, 38(4), 321-416.
17. Fleckenstein, A., Tritthart, H., Döring, H. J., Byon, K. Y. (1972). BAY a 1040- a highly potent Ca^{++} -antagonistic inhibitor of electro-mechanical coupling processes in mammalian myocardium. *Arzneimittelforschung*, 22(1), 22-33.
18. Kuthan, J., Kurfurst, A. (1982). Development in dihydropyridine chemistry. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, 21(2), 191-261.
19. Freedman, D. D., Waters, D. D. (1987). 2nd generation dihydropyridine calcium-antagonists-greater vascular selectivity and some unique applications. *Drugs*, 34(5), 578-598.
20. Kısmetli, E., Şafak, C., Erol, K., Sırmagül, B., Linden, A. (2004). Studies on 3-diethylaminocarbonyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives and their calcium channel antagonistic activities in vitro. *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., Sarioğlu, 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 diğerleri. (2004). New potential calcium channel modulators: design and synthesis of compounds containing two pyridine, pyrimidine, pyridone, quinoline and acridine units under microwave irradiation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(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. 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.
27. Eisner, U., Kuthan, J. (1972). Chemistry of dihydropyridines. *Chemical Reviews*, 72(1), 1-42.
28. Chaykin, S. (1967). Nicotinamide coenzymes. *Annual Review of Biochemistry*, 36, 149-170.
29. Stout, D. M., Meyers, A. I. (1982). Recent advances in the chemistry of dihydropyridines. *Chemical Reviews*, 82(2), 223-243.
30. Sausins, A., Duburs, G. (1988). Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocondensation reactions. *Heterocycles*, 27(1), 269-289.

31. Berson, J. A., Brown, E. (1955). Studies on dihydropyridines. 1. The preparation of unsymmetrical 4-aryl-1,4-dihydropyridines by the Hantzsch-Beyer synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 77(2), 444-447.
32. Ashimori, A., Ono, T., Uchida, T., Ohtaki, Y., Fukaya, C., Watanabe, M. ve diğerleri. (1990). Novel 1,4-dihydropyridine calcium-antagonists.1. Synthesis and hypotensive activity of 4-(substituted pyridyl)-1,4-dihydropyridine derivatives. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 38(9), 2446-2458.
33. Beyer, C. (1891). Über den Mechanismus der Hantzsch'schen Pyridinsynthesen. *Chemische Berichte*, 24(1), 1662-1670.
34. Katsuyama, I., Funabiki, K., Matsui, M., Muramatsu, H., Shibata, K. (1996). An effective synthesis of trifluoromethyl-substituted 1,4-dihydropyridines with phosphorus oxychloride pyridine adsorbed on silica gel. *Tetrahedron Letters*, 37(24), 4177-4178.
35. 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.
36. 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.
37. 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. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 136(11), 665-669.

38. Rose, U. (1991). Synthesis and pharmacological activities of calcium modulatory hexahydroquinolinones. *Arzneimittelforschung/Drug Research*, 41(3), 199-203.
39. Rose, U. (1990). Vinylogous and coupled hexahydroquinolinones and dihydropyridines with calcium-modulating effects. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 65(7), 178-185.
40. 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.
41. Şafak, C., Erdemli, İ., Sunal, R. (1993). Synthesis of some 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives and their calcium antagonistic activity. *Arzneimittelforschung/Drug Research*, 43-2(10), 1052-1055.
42. 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.
43. Bohlmann, F., Rahtz, D. (1957). Über Eine Neue Pyridinsynthese. *Chemische Berichte-Recueil*, 90(10), 2265-2272.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. Sausins, A., Duburs, G. (1988). Reactions of 1,4-dihydropyridines. *Heterocycles*, 27(1), 291-314.
49. Yamada, S., Kuramoto, M., Kikugawa, Y. (1969). Reaction of cyanopyridines with sodium borohydride in aprotic solvents. *Tetrahedron Letters*, 36, 3101-3104.
50. Lyle, R. E., Nelson, D. A., Anderson, P. S. (1962). The mechanism of the reduction of pyridinium ions with sodium borohydride. *Tetrahedron Letters*, 13, 553-557.
51. Booker, E., Eisner, U. (1975). Reduction of 3,5-disubstituted pyridines to dihydropyridines. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, 10, 929-931.
52. Liberato, F., Carelli, V., Cardelli, M. (1968). Borohydride reduction of pyridinium salts formation of tetrahydropyridines. *Tetrahedron Letters*, 46, 4735-4738.
53. Fuson, R. C., Miller, J. J. (1957). The condensation of grignard reagents with 3-pyridyl and 3-quinolyl ketones. *Journal of the American Chemical Society*, 79(13), 3477-3480.
54. Lyle, R. E., Nelson, D. A. (1963). Partially reduced pyridines properties of 3-benzoyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine. *Journal of Organic Chemistry*, 28(1), 169-172.
55. Wallenfels, K., Schüly, H. (1958). Zum Mechanismus der Reduktion von Pyridiniumsalzen mit Natriumdithionit. Isolierung eines kristallinen Intermediärproduktes. *Angewandte Chemie*, 70(15), 471-477.
56. 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.

57. 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.
58. Anderson, A.G., Berkelhammer, G. (1958). Action of base on certain pyridinium salts. *Journal of Organic Chemistry*, 23(8), 1109-1112.
59. Kellogg, R. M., van Bergen, T. J., Wynberg, H. (1969). Photochemical ring contraction, reduction, and solvent addition in pyridines. *Tetrahedron Letters*, 59, 5211-5214.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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-an Asian Journal*, 3(2), 216-224.
64. Chavan, S. P., Kharul, R. K., Kalkote, U. R., Shivakumar, I. (2003). An efficient Co(II) catalyzed auto oxidation of 1,4-dihydropyridines. *Synthetic Communications*, 33(8), 1333-1340.
65. Heravi, M. M., Behbahani, F. K., Oskooie, H. A., Shoar, R. H. (2005). Catalytic aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by ferric perchlorate in acetic acid. *Tetrahedron Letters*, 46(16), 2775-2777.

66. Cheng, D. P., Chen, Z. C. (2002). Hypervalent iodine in synthesis. 76. An efficient oxidation of 1,4-dihydropyridines to pyridines using iodobenzene diacetate. *Synthetic Communications*, 32(5), 793-798.
67. Tung, C. H., Wang, D. H., Liu, Q. A., Chen, B., Zhang, L. P., Wu, L. Z. (2010). Photooxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by molecular oxygen. *Chinese Science Bulletin*, 55(25), 2855-2858.
68. Kosower, E. M., Sorensen, T. S. (1962). Synthesis and properties of some simple 1,4-dihydropyridines. *Journal of Organic Chemistry*, 27(11), 3764-3771.
69. Craig, D. (1949). *Hydrogenation products of N-phenyl-3,5-diethyl-2-propyldihydropyridine*, US2479815. United States Patent Office.
70. 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.
71. 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.
72. Fasani, E., Albini, A., Mella, M. (2008). Photochemistry of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and pyridines. *Tetrahedron*, 64(14), 3190-3196.
73. 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.
74. Miri, R., Khoshneviszadeh, M., Edraki, N., Javidnia, K., Alborzi, A., Pourabbas, B. ve diğerleri. (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.
75. Suarez, M., Molero, D., Salfran, E., Rodriguez, H., Coro, J., Saez, E. ve diğerleri. (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.
76. Carroll, W. A., Agrios, K. A., Altenbach, R. J., Buckner, S. A., Chen, Y. Y., Coghlan, M. J. ve diğeri. (2004). Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of tricyclic dihydropyridine-based K-ATP openers that potently inhibit bladder contractions in vitro. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(12), 3180-3192.
 77. 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.
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. Rose, U. (1989). Calcium modulators with anellated dihydropyridine structure-synthesis and pharmacological action. *Arzneimittelforschung/Drug Research*, 39-2(11), 1393-1398.
 82. Rose, U., 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.

83. Suarez, M., de Armas, M., Ramirez, O., Alvarez, A., Martinez-Alvarez, R., Kayali, N. ve diğerleri. (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.
84. Fossheim, R., Joslyn, A., Solo, A. J., Luchowski, E., Rutledge, A., Trigg, 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.
85. 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, O227-O230.
86. 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.
87. Fossheim, R. (1986). X-Ray-analysis of Ca^{2+} 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.
88. 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, o436-o438.
89. 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.
90. 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.

91. 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.
92. Fleckenstein, A. (1977). Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac-pacemakers, and vascular smooth-muscle. *Annual Review Pharmacology and Toxicology*, 17, 149-166.
93. 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.
94. Janis, R. A., Triggle, D. J. (1983). New developments in Ca^{2+} channel antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 26(6), 775-785.
95. Bean, B. P. (1989). Classes of calcium channels in vertebrate cells. *Annual Review of Physiology*, 51, 367-384.
96. Zamponi, G. W. (1997). Antagonist binding sites of voltage-dependent calcium channels. *Drug Development Research*, 42(3-4), 131-143.
97. Murakami, A., Murakami, M., Yamamura, H., Suzuki, T., Kang, M.G., Ohya, S. ve diğerleri. (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.
98. 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.
99. Schramm, M., Thomas, G., Towart, R., Franckowiak, G. (1983). Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca^{2+} channels. *Nature*, 303(5917), 535-537.

100. 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.
101. Visentin, S., Rolando, B., Di Stilo, A., Fruttero, R., Novara, M., Carbone, E. ve diğeri. (2004). New 1,4-dihydropyridines endowed with NO-donor and calcium channel agonist properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(10), 2688-2693.
102. Tabrizchi, R. (2003). Amlodipine and endothelial nitric oxide synthase activity. *Cardiovascular Research*, 59(4), 807-809.
103. Vanhoutte, P. M. (1985). Calcium-entry blockers, vascular smooth-muscle and systemic hypertension. *American Journal of Cardiology*, 55(3), B17-B23.
104. 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.
105. Imagawa, K., Okayama, S., Takaoka, M., Kawata, H., Nava, N., Nakajima, T. ve diğeri. (2006). Inhibitory effect of efonidipine on aldosterone synthesis and secretion in human adrenocarcinoma (H295R) cells. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47(1), 133-138.
106. Şimşek, R., Özkan, M., Kısmetli, E., Uma, S., Şafak, C. (2004). Some arylacridine derivatives possessing potassium channel opening activity. *Farmaco*, 59(12), 939-943.
107. Sakaguchi, M., Shibata, T., Hattori, K., Hirai, H., Hosono, M., Aoyama, T. ve diğeri. (2004). Orally administered benidipine and manidipine prevent ischemia - Reperfusion injury in the rat heart. *Circulation Journal*, 68(3), 241-246.
108. Schramm, M., Thomas, G., Towart, R., 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.
109. Rampa, A., Chiarini, A., Bisi, A., Budriesi, R., Valenti, P. (1991). 4-Heterotricyclic substituted 1,4-dihydropyridines with a potent selective bradycardic effect. *Arzneimittelforschung/Drug Research*, 41(7), 705-709.
 110. Abrego, V. H., Martinez-Perez, B., Torres, L. A., Angeles, E., Martinez, L., Marroquin-Pascual, J. L. ve diğeri. (2010). Antihypertensive and antiarrhythmic properties of a para-hydroxy[bis(orthomorpholinylmethyl)]phenyl-1,4-DHP compound: Comparison with other compounds of the same kind and relationship with logP values. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(10), 4622-4630.
 111. Frol'kis, V. V., Frol'kis, R. A., Dubur, G., Golovchenko, S. F., Shevchuk, V. G. (1983). Anti-arrhythmic action of preparations of the dihydropyridine series. *Farmakologiya i toksikologiya*, 46(6), 20-24.
 112. Nayler, W. G., Panagiotopoulos, S. (1993). The antiatherosclerotic effect of the calcium antagonists and their implications in hypertension. *American Heart Journal*, 125(2 Pt 2), 626-629.
 113. Hernandez, R. H., Armas-Hernandez, M. J., Velasco, M., Israili, Z. H., Armas-Padilla, M. C. (2003). Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *American Journal of Therapeutics*, 10(6), 409-414.
 114. Kawase, M., Shah, A., Gaveriya, H., Motohashi, N., Sakagami, H., Varga, A. ve diğeri. (2002). 3,5-dibenzoyl-1,4-dihydropyridines: Synthesis and MDR reversal in tumor cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(4), 1051-1055.
 115. Tasaka, S., Tanabe, H., Ohmori, H., Gomi, N., Sasaki, Y., Machida, T. ve diğeri. (1998). Newly synthesized dihydropyridine derivatives as modulators of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6(11), 2219-2227.
 116. Tasaka, S., Ohmori, H., Gomi, N., Iino, M., Machida, T., Kiue, A. ve diğeri. (2001). Synthesis and structure-activity analysis of novel dihydropyridine

- derivatives to overcome multidrug resistance. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11(2), 275-277.
117. Miri, R., Mehdipour, A. R., Javidnia, K., Hemmateenejad, B., Amirghofran, Z. (2007). Dihydropyridine derivatives to overcome atypical multidrug resistance: Design, synthesis, QSAR studies, and evaluation of their cytotoxic and pharmacological activities. *Chemical Biology & Drug Design*, 70(4), 337-346.
 118. Ali, N., 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.
 119. Fassihi, A., Andpour, Z., Delbari, N., Saghaie, L., Memarian, H. R., Sabet, R. ve diğ erleri. (2009). Synthesis and antitubercular activity of novel 4-substituted imidazolyl-2,6-dimethyl-N(3),N(5)-bisaryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(8), 3253-3258.
 120. Gorlitzer, K., Kramer, C., Boyle, C. (2000). Synthesis and transformations of ethyl 1,4-dihydro-4-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]pyridine-3-carboxylate, new antibacterial agents. *Pharmazie*, 55(9), 651-658.
 121. Raj, M. P. P., Rao, J. T. (2003). Synthesis of some diimidazolin-5-one carboxamide derivatives of 1,4-dihydropyridine as possible antifungals and insecticidals. *Asian Journal of Chemistry*, 15(1), 492-496.
 122. Catalan, R. E., Martinez, A. M., Aragonés, M. D., Garde, E., Lombardia, M., 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.
 123. Sunkel, C. E., Decasajana, M. F., Cillero, F. J., Priego, J. G., Ortega, M. P. (1988). Synthesis, platelet-aggregation inhibitory activity and invivo antithrombotic activity of new 1,4-dihydropyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31(10), 1886-1890.
 124. Kaminski, R. M., Mazurek, M., Turski, W.A., Kleinrok, Z., Czuczwar, S. J. (2001). Amlodipine enhances the activity of antiepileptic drugs against

- pentylentetrazole-induced seizures. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 68(4), 661-668.
125. Moron, M. A., Stevens, C. W., 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.
 126. Shafiee, A., Samzadeh-Kermani, A., Shafaroodi, H., Miri, R., Mirkhani, H., Vosooghi, M. (2009). Lipophilic 2-(4-chlorophenyl)-4-thiazolyl-1,4-dihydropyridines: synthesis, calcium channel antagonist activity, and protection against pentylentetrazole-induced seizure. *Medicinal Chemistry Research*, 18(2), 112-126.
 127. Navidpour, L., Shafaroodi, H., Miri, R., Dehpour, A. R., Shafiee, A. (2004). Lipophilic 4-imidazolyl-1,4-dihydropyridines: synthesis, calcium channel antagonist activity and protection against pentylentetrazole-induced seizure. *Farmaco*, 59(4), 261-269.
 128. Tirzite, D., Krauze, A., Zubareva, A., Tirzitis, G., Duburs, G. (2002). Synthesis and antiradical activity of 5-acetyl-2-alkylthio-4-aryl-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carbonitriles. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, 7, 902-907.
 129. Letelier, M.E., Entrala, P., Lopez-Alarcon, C., Gonzalez-Lira, V., Molina-Berrios, A., Cortes-Troncoso, J. ve diğ erleri. (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.
 130. Kumar, A., Maurya, R. A., Sharma, S., Kumar, M., Bhatia, G. (2010). Synthesis and biological evaluation of N-aryl-1,4-dihydropyridines as novel antidyslipidemic and antioxidant agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 501-509.
 131. Jain, S. M., Parmar, N. S., Santani, D. D. (1994). Gastric antiulcer activity of calcium channel blockers in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 26(1), 29-34.

132. Subudhi, B. B., Panda, P. K., 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. Atwal, K. S., Swanson, B. N., Unger, S. E., Floyd, D. M., Moreland, S., Hedberg, A. ve diğerleri. (1991). Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid

- esters as orally effective antihypertensive agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34(2), 806-811.
140. 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.
 141. 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.
 142. Şimşek, R., Şafak, C., Erol, K., Sirmagül, B. (2001). Studies on calcium antagonist activities of 2-ethyl-3-carbmethoxy-4-aryl-5-oxo-6,6-dimethyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives. *Arzneimittel-Forschung-Drug Research*, 51(12), 959-963.
 143. 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.
 144. Şafak, C., Doğan, E., Erol, K. (2006). Studies on 2-ethyl-3-carbmethoxy-4-aryl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives and calcium modulatory activities. *Turkish Journal of Chemistry*, 30(1), 109-117.
 145. 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.
 146. Alker, D., Campbell, S. F., Cross, P. E., Burges, R. A., Carter, A. J., Gardiner, D. G. (1989). Long-acting dihydropyridine calcium antagonists. 3. Synthesis and structure-activity relationships for a series of 2-

- [(heterocyclylmethoxy)methyl] derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32(10), 2381-2388.
147. 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.
 148. 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.
 149. 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.
 150. Cho, H., Ueda, M., Mizuno, A., Ishihara, T., Aisaka, K., Noguchi, T. (1989). Synthesis of novel 2-chloro-1,4-dihydropyridines by Cchlorination of 2-hydroxy-1,4-dihydropyridines with phosphorus oxychloride. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 37(8), 2117-2121.
 151. 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.
 152. 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.
 153. Mahmoudian, M., Richards, W.G. (1986). A conformational distinction between dihydropyridine calcium agonists and antagonists. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications*, 10, 739-741.

154. 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.
155. 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.
156. Mahmoudian, M., Richards, W. G. (1986). QSAR of binding of dihydropyridine-type calcium antagonists to their receptor on ileal smooth muscle preparations. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 38(4), 272-276.
157. 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.
158. 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.
159. Yagupolskii, L. M., Maletina, I. I., Petko, K. I., Fedyuk, D.V., Handrock, R., Shavaran, S. S. ve diğeri. (2001). New fluorine-containing hypotensive preparations. *Journal of Fluorine Chemistry*, 109(1), 87-94.
160. 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.
161. 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.
162. 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.

163. Natale, N. R., Zamponi, G. W., Stotz, S. C., Staples, R. J., Andro, T. M., Nelson, J. K. ve diğerleri. (2003). Unique structure-activity relationship for 4-isoxazolyl-1,4-dihydropyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(1), 87-96.
164. 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.
165. Ioan, P., Budriesi, R., Bisi, A., Rampa, A., Gobbi, S., Belluti, F. ve diğerleri. (2005). 1,4-Dihydropyridine derivatives as calcium channel modulators: the role of 3-methoxy-flavone moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(10), 3423-3430.
166. 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.
167. Lavilla, R., Gotsens, T., Santano, M. C., Bosch, J., Camins, A., Arnau, N. ve diğerleri. (1997). Synthesis and calcium channel blocking activity of 4-indolyl-1,4-dihydropyridines. *Bioorganic Chemistry*, 25(3), 169-178.
168. 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.
169. Valenti, P., Rampa, A., Budriesi, R., Bisi, A., Chiarini, A. (1998). Coumarin 1,4-dihydropyridine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6(6), 803-810.
170. 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.

171. 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.
172. Guengerich, F. P., Martin, M. V., Beaune, P. H., Kremers, P., Wolff, T., Waxman, D. J. (1986). Characterization of Rat and Human-Liver Microsomal Cytochrome-P-450 Forms Involved in Nifedipine Oxidation, a Prototype for Genetic-Polymorphism in Oxidative Drug-Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 261(11), 5051-5060.
173. 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.
174. Hernandezgallegos, Z., Lehmannf, P. A., Hong, E., Posadas, F., Hernandezgallegos, E. (1995). Novel halogenated 1,4-dihydropyridines - Synthesis, bioassay, microsomal oxidation and structure-activity-relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30(5), 355-364.
175. Guengerich, F. P., Bocker, R. H. (1988). Cytochrome-P-450-catalyzed dehydrogenation of 1,4-dihydropyridines. *Journal of Biological Chemistry*, 263(17), 8168-8175.
176. 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.
177. Meyer, H., Wehinger, E., Bossert, F., Scherling, D. (1983). Nimodipine - Synthesis and metabolic Ppathway. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 33(1), 106-112.
178. Bocker, R. H., Guengerich, F. P. (1986). Oxidation of 4-aryl- and 4-alkyl-substituted 2,6-dimethyl-3,5-bis(alkoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridines by human liver microsomes and immunochemical evidence for the involvement of a form of cytochrome P-450. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29(9), 1596-1603.

179. Snedden, W., Fernandez, P. G. (1985). The metabolism of nifedipine during long-term therapy. *Clinical Research*, 33(1), A21-A21.
180. 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.
181. Altenbach, R. J., Kalvoda, L., Carroll, W. A. (2004). A convenient multigram scale synthesis of tetrahydrothiophene-3-one-1,1-dioxide. *Synthetic Communications*, 34(4), 567-570.
182. Saturnino, C., Saturnino, P., DeMartino, G., Lancelot, J. C., Perrine, D., Rault, S. ve diğerleri. (1997). Synthesis and pharmacological activities of some 2,3,4,5-tetrahydro[1,5]benzo[f]thiazepines. *Farmaco*, 52(3), 183-186.
183. Linden, A., Şafak, C., Şimşek, R., Gündüz, M. G. (2011). Two 1,4-dihydropyridine derivatives with potential calcium-channel antagonist activity. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, 67, o80-84.

EKLER**EK 1: Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Kararı**

**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK
KURULU KARARI**

TOPLANTI TARİHİ	:30. 10. 2008
TOPLANTI SAYISI	:14
DOSYA KAYIT NUMARASI	:84
KARAR NUMARASI	:84
ARAŞTIRMACILAR	:Prof.Dr.Kevser EROL Yrd.Doç.Dr.Engin YILDIRIM Doç.Dr. Rahime ŞİMŞEK Prof. Dr. Cihat ŞAFAK Uzm. Ecz. Miyase Gözde GÜNDÜZ

HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI :Sprague Dawley sıçan (her iki cins)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim elemanlarından **Prof.Dr.Kevser EROL**'un araştırma yürütücüsü olduğu 84/2008 kayıt numaralı ve "**Yeni Antihipertansif Etkili İlaçların Tasarım, Sentez Ve Aktivite Araştırmaları**" konulu çalışma; Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesi'ne göre değerlendirilmiş ve kabul edilerek onaylanmasına karar verilmiştir.

Prof. Dr .Kevser EROL (Başkan)

Prof. Dr. Kubilay UZUNER (Üye)

Doç. Dr. Emel ULUPINAR. (Üye)

Prof. Dr. Hasan V.GÜNEŞ (Üye)

Doç.Dr. Ömür ELÇİOĞLU (Üye)

Yrd. Doç. Dr. Ünal ÖZELMAS (Üye)

Yrd.Doç.Dr.Engin YILDIRIM (Üye)

Vet. Hek. Sümmani DEMİRCİ (Üye)

Avukat Şükrü KIRDEMİR (Üye)

Vet. Hek. Refik ARTAN (Üye)

EK 2: 3rd European Conference on Chemistry for Life Sciences, September 2-5, 2009, Frankfurt am Main-Almanya'da sunulan posterin özeti

P 073

Synthesis and Calcium Channel Modulatory Activity of Tetrahydrothieno [3,2-b]pyridine Derivatives

Miyase Gözde Gündüz, Msc, Main Author, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100, Ankara-Turkey

Assoc. Prof. Dr. Rahime Şimşek, Prof. Dr. Cihat Şafak, Co-Author, , Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100, Ankara-Turkey

Bilgin Kaygısız, MD, Berrin Çapalar Koşar, MD, Prof. Dr. Kevser Erol, Co-Author, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Osman Gazi University, Eskişehir-Turkey

According to WHO (World Health Organization) definition, cardiovascular disease is caused by disorders of the heart and blood vessels, and includes coronary heart disease (heart attacks), cerebrovascular disease (stroke), raised blood pressure (hypertension), peripheral artery disease, rheumatic heart disease, congenital heart disease and heart failure. In Europe cardiovascular disease is the reason of more than half of all deaths.

Calcium channel antagonists are one of the most important drugs used in treatment of cardiovascular diseases. Nifedipine is the prototype of this group. Active analogs have been obtained by introducing the 1,4-dihydropyridine structure to condensed system. These analogs have also exerted calcium antagonistic activity. The aim of this study was to synthesize new tetrahydrothieno[3,2-b]pyridine derivatives. Tetrahydrothiophen-3-one-1,1-dioxide was synthesised by our group^[1]. Tetrahydrothieno[3,2-b]pyridine derivatives were obtained by Hantzsch method. In order to synthesize tetrahydrothieno[3,2-b]pyridine derivatives, tetrahydrothiophen-3-one-1,1-dioxide, 2,3-disubstituted benzaldehyde derivative, appropriate acetoacetate and ammonium acetate were refluxed in methanol for 6 hours^[2]. After this period forming crystals were separated. The structure of the compounds were elucidated by spectral methods such as IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, mass spectra and elemental analysis. The calcium modulatory activity of these compounds were investigated on isolated rat ileum and rat thoracic artery.

Literature

- [1]. A Convenient Multigram Scale Synthesis of Tetrahydrothiophene-3-one-1,1-dioxide. Altenbach, R. J., Kalvoda, L., Carroll W. A. *Synthetic Communications*. 2004, 34(4), 567.
- [2]. Condensed 1,4-dihydropyridines with various esters and their calcium channel antagonist activities. Bülbül, B., Öztürk, G. S., Vural, M., Şimşek, R., Sarioğlu, Y., Linden. A., Ülgen. M., Şafak, C. *Eur J Med Chem*. 2009, 44(5), 2052.

Acknowledgement: This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Office (Project no:08 01 301 005).

EK 3: 7th International Conference on Medicinal Chemistry/Drug Discovery and Selection, 6-8 July 2011, Lyon-Fransa'da sunulan posterin özeti

OI40

SYNTHESIS OF CYCLOPENTAPYRIDINE DERIVATIVES AS POTENTIAL CALCIUM CHANNEL MODULATORS

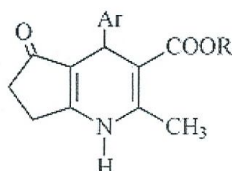
Miyase Gözde Gündüz 1, Rahime Şimşek 1, Bilgin Kaygısız 2, Berrin Çapalar Koşar 2, Kevser Erol 2, Cihat Şafak 1

1 Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Turkey
2 Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Osman Gazi University, Eskişehir, Turkey

Calcium ions play a critical role in various biological functions such as muscle contraction, release of neurotransmitters and regulation of neuronal excitability. Calcium channel antagonists block Ca^{2+} influx through L-type calcium channels reversibly. 1,4-Dihydropyridines (DHP), of which nifedipine is the prototype, are one of the known class of calcium antagonists, which are frequently used for the treatment of cardiovascular diseases like angina, hypertension and supraventricular tachycardia. Since the introduction of DHPs into clinical use, many DHP analogs have been synthesized in order to elucidate the structure-activity relationships and to enhance calcium-modulating effects. It was reported that active derivatives could be obtained by introducing the DHP structure into condensed ring systems.

The aim of this study is to synthesize new condensed 1,4-DHP derivatives having structure of alkyl 2-methyl-4-(2,3-disubstitutedphenyl)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-cyclopenta[b]pyridine-3-carboxylate. The compounds were obtained by heating 1,3-cyclopentanedione, aromatic aldehyde, appropriate acetoacetate derivative and ammonium acetate in methanol, according to Hantzsch reaction. The structure of the compounds were elucidated by IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT, COSY, X-ray analysis and mass spectra and were confirmed by elemental analysis.

The calcium antagonistic activities of the compounds were determined by the tests performed on isolated rat ileum and rat thoracic aorta.



Ar: 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-chlorophenyl,
2,3-dichlorophenyl

R: $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Acknowledgement: This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Center (Project no: 08 01 301 05)

References

- 1) D.J. Triggle, The 1,4-dihydropyridine nucleus: a pharmacophoric template part 1. Actions at ion channels, Mini Rev. Med. Chem. 3(3) (2003) 215-223.
- 2) C. Şafak, R. Şimşek, Fused 1,4-dihydropyridines as potential calcium modulatory compounds, Mini Rev. Med. Chem. 6(7) (2006) 747-755.

EK 4: Arzneimittelforschung / Drug Research dergisine yayın kabul yazısı

Page 1 of 1
December 19th, 2011



Georg Thieme Verlag KG · Postfach 30 11 20 · 70451 Stuttgart

Miyase Gözde Gündüz
Department of Pharmaceutical Chemistry
Faculty of Pharmacy
Hacettepe University
06100 Ankara
Turkey

Professor Martin Wehling, MD
Editor-in-Chief
Ruprecht-Karls-University of Heidelberg
Institute of Experimental and Clinical
Pharmacology and Toxicology
Faculty of Medicine Mannheim
Maybachstr. 14, D-68169 Mannheim
Phone: +49 (0)621 383 9631
FAX: +49 (0)621 3839632
christine.schummer@medma.uni-heidelberg.de

Mannheim, December 19th, 2011

Email: miyasegunduz@yahoo.com

Your submission to Arzneimittelforschung / Drug Research:
Synthesis of cyclopentapyridine and thienopyridine derivatives as potential calcium channel modulators

Dear Dr. Gündüz

I am pleased to inform you that your ms. "Synthesis of cyclopentapyridine and thienopyridine derivatives as potential calcium channel modulators" is accepted for publication. The Thieme production department will ask to sign forms to cover legal aspects and COI.

Thank you very much for your contribution,

Best regards,

Professor M. Wehling
Editor-in-Chief

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14 · 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20 · 70451 Stuttgart

Tel.: +49(0)711/8931-0
Fax: +49(0)711/8931-298
Internet: www.thieme.de
Verkehrsnummer 16 427

BW-Bank
Konto-Nr. 2 055 723
BLZ 600 501 01 · BIC: SOLADEST
IBAN: DE 03 6005 0101 0002 0557 23

Steuer-Nr. S7108/00604
Ust-Id-Nr. DE147638607
Sitz und Handelsregister Stuttgart
HRA 3499, pHG: Dr. Albrecht Hauff

EK 5: Özgeçmiş

1982 yılında Ankara’da doğdu. İlköğrenimini Ulubatlı Hasan İlkokulu’nda, orta ve lise öğrenimini Atatürk Lisesi’nde tamamladı. 2000 yılında girdiği Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’ni 2004 yılında bitirdi. Aynı yıl başladığı Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Eğitimi’ni 2006’da tamamladı. Halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.